

Aus dem
CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und
Nuklearmedizin,
Institut für Radiologie mit den Bereichen Kinderradiologie und
Neuroradiologie
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Magnetresonanztomographie mit leberspezifischem Kontrastmittel zur Leberfunktionsbestimmung – Validierung und Anwendung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dorothea Cornelia Voigt, geb. Theilig

Eingereicht:	November 2020
Dekan:	Professor Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter:	Professor Dr. Christiane Kuhl / Aachen
2. Gutachter:	Professor Dr. Lale Umutlu / Essen

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	5
1 EINLEITUNG	7
1.1 Leberfunktion und -versagen	7
1.2 Leberfunktionsbestimmung	9
1.2.1 Laborchemische Surrogatparameter der Leberfunktion	10
1.2.2 Klinische und laborchemische Scores	10
1.2.3 Dynamische Leberfunktionstests.....	11
1.2.3.1 Indocyaningrün-Test.....	11
1.2.3.2 Liver function maximum capacity (LiMAx) Test	11
1.2.4 Bildgestützte Leberfunktionsfunktionsmessung	11
1.3 Zielsetzung der Arbeit.....	14
2 EIGENE ARBEITEN	15
2.1 Validierung von Gd-EOB-verstärkter MRT als bildgestützten Leberfunktionstest ..	15
2.1.1 Vergleich der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestützten Leberfunktionstest mit dem LiMAx-Test (Originalarbeit 1).....	16
2.1.2 Reproduzierbarkeit der mittels Gd-EOB-verstärkten MRT bestimmten Leberfunktion in einer Serie von Untersuchungen (Originalarbeit 2)	29
2.2 Anwendung der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestützter Leberfunktionstest ...	41
2.2.1 Evaluierung der Hepatotoxizität von Chemotherapeutika mittels Gd-EOB-verstärkter MRT (Originalarbeit 3).....	41
2.2.2 Vorhersage des postoperativen Leberversagens nach erweiterter Leberteileresektion und vorangegangener Pfortaderembolisation mittels Gd-EOB-verstärkter MRT (Originalarbeit 4).....	48
2.2.3 Kombination von „spin-lattice relaxation in the rotating frame“ (T1rho) und GdEOB-verstärkter MRT zur Differenzierung von zirrhotischer und gesunder Leber (Originalarbeit 5).....	62
3 DISKUSSION	72
3.1 Limitationen der vorgestellten Arbeiten	77
3.2 Ausblick	78
4 ZUSAMMENFASSUNG.....	81
5 LISTE DER IN DIESER HABILITATIONSSCHRIFT ZUSAMMENGEFASSTEN VERÖFFENTLICHUNGEN.....	84

6	LITERATURANGABEN	85
	DANKSAGUNG	105
	ERKLÄRUNG.....	107

Abkürzungen

AP	alkalischen Phosphatase
ASGP-R	Asialoglycoprotein-Rezeptor
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
FFQ	Fibrose-Funktions-Quotient
FLRV	future liver remnant volume (zukünftig verbleibendes Lebervolumen)
FLV	functional liver volume (funktionelles Lebervolumen)
Gd-BOPTA	Gadobenat-Dimeglumin
Gd-EOB	Gadolinium-Ethoxybenzyl
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRASP	Golden-angle Radial Sparse Parallel Imaging
ICG	Indocyaningrün
INR	international normalized ratio
LiMAx-Test	liver function maximum capacity test (¹³ C-Methacetin Atemtest)
LMR	liver muscle ratio (Verhältnis von Leber zu Muskel)
LSR	liver spleen ratio (Verhältnis von Leber zu Milz)
MELD	Model for End-Stage Liver Disease (Modell für Lebererkrankungen im Endstadium)
MRP	Multidrug Resistance Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
MWU	Mann-Whitney-U
NET	neuroendokriner Tumor
OATP	organische Anionen-transportierende Polypeptide
PHLF	post-hepatectomy liver failure (postoperatives Leberversagen)
PVE	portal vein embolization (Pfortaderembolisation)
RE	relatives Enhancement

ROC	receiver operating characteristic (Operationscharakteristik)
ROI	region of interest (Region von Interesse)
SI	Signalintensität
Tc	Technetium
T1pre	T1-Relaxationszeit vor der intravenösen Gabe von Gd-EOB
T1post	T1-Relaxationszeit nach der intravenösen Gabe von Gd-EOB
T1RR	T1-Reduktionsrate
T1rho	spin-lattice relaxation in the rotating frame
T1p-cROI	T1rho in circular region of interest
TLV	total liver volume (gesamtes Lebervolumen)
VIBE	volume-interpolated breath-hold examination (volumeninterpolierte Untersuchung in Atemanhaltetechnik)
XP-GRASP	Extra-Dimensional Golden-Angle Radial Sparse Parallel Imaging

1 Einleitung

1.1 Leberfunktion und -versagen

Die Leber ist ein überlebensnotwendiges Organ für dessen Funktionen es im Gegensatz zu anderen Organen derzeit noch keine längerfristigen medizinischen Ersatzverfahren gibt (Karvellas and Subramanian, 2016, Larsen, 2019). Bei persistierendem Leberversagen ist daher bis jetzt die Lebertransplantation die einzige kurative Therapie. Dies liegt an der Vielzahl verschiedener elementarer Funktionen, die die Leber im menschlichen Organismus innehat. Die wichtigsten Funktionen der Leber umfassen eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel für den gesamten Körper, Biosynthese der meisten Plasmaproteine sowie des Cholesterins, der Gallensäuren und verschiedener Hormone sowie die Biotransformation und Ausscheidung von körpereigenen und körperfremden Substanzen (Klinke et al., 2005). Zudem besitzt die Leber immunologische Abwehrfunktionen und dient als Speicherorgan (Klinke et al., 2005). Biotransformation und biliäre Ausscheidung sollen hier in Hinblick auf die eigene Arbeit exemplarisch etwas genauer beschrieben werden. Nährstoffreiches Blut aus dem Verdauungstrakt gelangt über die Pfortader zu den Lebersinusoiden und von dort weiter zu den Zentralvenen in den Zentren der Leberläppchen, die das Blut über die Lebervenen zum rechten Vorhof leiten (Klinke et al., 2005). Die aus einschichtigem, gefenstertem Epithel aufgebauten Sinusoide stehen über den Disse'schen Raum mit den Hepatozyten in Verbindung (Klinke et al., 2005). Der Aufbau ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt. Die Hepatozyten besitzen an der basolateralen Membran hin zu dem Disse'schen Raum eine Vielzahl an Transportern, die die Aufnahme verschiedenster Substanzen ermöglichen. Zu diesen Transportern gehören die organische Anionen-transportierende Polypeptide (OATP) (Klinke et al., 2005). In den Hepatozyten findet die Biotransformation statt, wobei die Cytochrom P450-Enzyme an der Metabolisierung vieler Substanzen beteiligt sind (Klinke et al., 2005). Die Substanzen werden an der apikalen Membran der Hepatozyten in die Gallenkanälchen sezerniert, was wieder über dort exprimierte Transporter von statten geht. Die Multidrug Resistance Proteine (MDR) sind wichtige Vertreter dieser Transporter (Klinke et al., 2005).

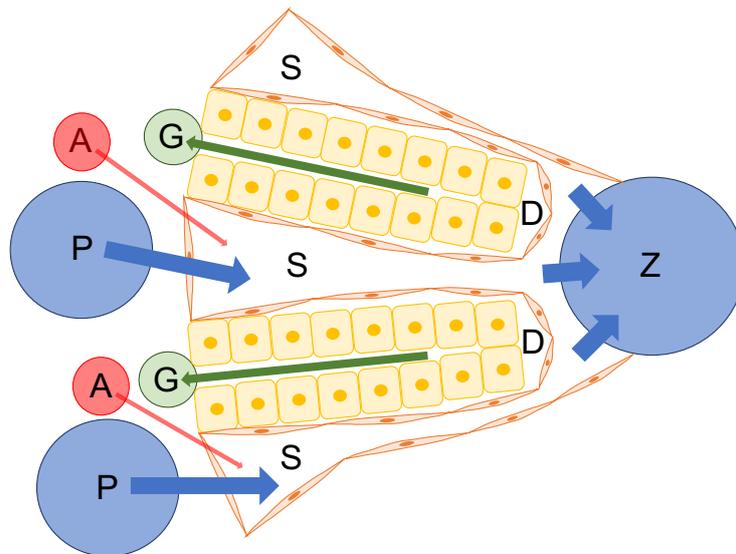


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Feinbaus der Leber.

A: Ast der A. hepatica, P: Ast der V. portae, G: Gallengang mit Einmündung eines Gallenkanälchens, S: Sinusoid, D: Disse'scher Raum, Z: Zentralvene; Hepatozyten in gelb, Epithelzellen der Sinusoide in hellrot.

Der Mensch ist trotz der überlebenswichtigen Funktionen der Leber nicht auf das gesamte funktionelle Lebervolumen angewiesen. Diese Tatsache wird sich in der Leberchirurgie zunutze gemacht - so gelten die empirisch ermittelten Grenzwerte des verbleibenden Lebervolumens nach Leberteilresektion von > 20% bei Lebergesunden, von > 30% bei Patienten mit Leberfibrose und von > 40% bei Patienten mit Leberzirrhose als vertretbar (Guglielmi et al., 2012). Zudem besitzt die Leber die Fähigkeit zur Regeneration (Bucher and Swaffield, 1964, Yokoyama et al., 2007), wobei bei einer vorgeschädigten Leber die Regenerationsfähigkeit reduziert ist (Avritscher et al., 2008). Dies ist die Grundlage für die 1990 erstmals am Menschen durchgeführte Pfortaderembolisation vor Leberteilresektion zur Vergrößerung des verbleibenden funktionellen Lebervolumens durch Hypertrophieinduktion (Makuuchi et al., 1990), die sich mittlerweile als probates Verfahren vor erweiterter Leberteilresektion bei Patienten mit anderenfalls zu niedrigem zu erwartenden verbleibendem funktionellen Restlebervolumen etabliert hat (May et al., 2013, van Lienden et al., 2013, Neuhaus et al., 2003). Das Risiko des postoperativen Leberversagens ist jedoch nach wie vor ein entscheidender limitierender Faktor für erweiterte Leberteilresektionen, insbesondere bei Patienten mit vorgeschädigter Leber (Ribeiro et al., 2013, van den Broek et al., 2008, Rahnama-Azar et al., 2018). Eine genaue Ermittlung der zu erwartenden

verbleibenden Leberfunktion nach Teilresektion ist für die Risiken-Nutzen-Abwägung essentiell. Hierbei ist zu beachten, dass Lebervolumen und Leberfunktion nicht gleichgesetzt werden können. So wurde beobachtet, dass nach Pfortaderembolisation die Volumenzunahme der nicht embolisierten Leberanteile nicht gut mit der Leberfunktionszunahme korreliert (de Graaf et al., 2011a, Bennink et al., 2004). Zudem kann die Leberfunktion beispielsweise durch eine länger bestehende einseitige Cholestase inhomogen verteilt sein, sodass es für die verbleibende Leberfunktion auch darauf ankommen kann, welche Teile der Leber entfernt werden.

Unabhängig davon ist es von enormer klinischer Bedeutung die mit einer reduzierten Leberfunktion einhergehende Leberzirrhose, für welche in Europa und USA eine Inzidenz von 250/100.000/Jahr angegeben wird (Herold, 2020), frühzeitig zu diagnostizieren. In den Industrieländern ist der Alkoholabusus die häufigste Ursache für eine Leberzirrhose, gefolgt von der Virushepatitis (Herold, 2020). Darüber hinaus kann eine Leberzirrhose im Rahmen einer Autoimmunhepatitis, einer primär cholestatischen Lebererkrankung, einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) und hereditären Stoffwechselerkrankungen der Leber sowie infolge einer venösen Abflussproblematik bei Herzinsuffizienz oder Budd-Chiari-Syndrom auftreten (Herold, 2020). Zudem gibt es neben hepatotoxischen Substanzen, die akzidentiell aufgenommen werden können, auch eine Reihe potentiell hepatotoxischer Medikamente, darunter z.B. die unter anderem zur Therapie neuroendokriner Tumoren verwendeten Chemotherapeutika Capecitabine/Oxaliplatin, Gemcitabin/Cisplatin, Etoposid/Carboplatin, Temozolamide/Capecitabine, FOLFOX , FOLFIRI und FOLFOXIRI (Kadoyama et al., 2012, Gore et al., 2009, Rubbia-Brandt et al., 2004, Zorzi et al., 2007, Nakano et al., 2008, Lazarus et al., 1994, King and Perry, 2001).

Dies alles begründet die klinische Notwendigkeit einer akkuraten und einfach durchführbaren Bestimmung der Leberfunktion, möglichst mit einer zusätzlichen Information über die räumliche Verteilung der Funktion.

1.2 Leberfunktionsbestimmung

Bis jetzt gibt es noch keinen Leberfunktionstest, der allen genannten Leberfunktionen in dem Maße gerecht wird, dass er sich als globaler Leberfunktionstest in der klinischen Routine durchgesetzt hätte (Sakka, 2007, Kanzler et al., 2007, Bennink et al., 2012). Demzufolge gibt es keinen Goldstandard, an dem sich neu entwickelte Leberfunktionstests messen können.

Hierfür müssen daher unter anderem der klinische Verlauf und die postoperative Mortalität nach Leberteilektomie herangezogen werden. Es folgt eine kurze Übersicht über die wesentlichen etablierten und sich etablierenden Verfahren zur Leberfunktionsbestimmung.

1.2.1 Laborchemische Surrogatparameter der Leberfunktion

Bei Leberzellschädigung kommt es je nach Schweregrad zum Anstieg der folgenden, physiologischerweise zytoplasmatisch, mitochondrial oder membrangebunden vorkommenden Enzyme im Blut (Herold, 2020): Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT).

Eine verminderte Syntheseleistung der Leber spiegelt sich in reduzierten Mengen an Cholinesterase, (Vitamin K-abhängigen) Gerinnungsfaktoren und Albumin im Blut wider, eine verminderte Entgiftungsleistung wiederum in einer erhöhten Ammoniakkonzentration (Herold, 2020).

Bei eingeschränkter biliärer Sekretion kommt es ebenfalls zum Anstieg der γ -GT sowie der alkalischen Phosphatase (AP) und je nach Ursache des konjugierten oder unkonjugierten Bilirubins (Herold, 2020).

1.2.2 Klinische und laborchemische Scores

Die beiden verbreitetsten Scores zur Einschätzung einer Leberfunktionseinschränkung und der damit verbundenen Mortalität sind der Child-Pugh-Score und der Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score.

Der Child-Pugh-Score wird anhand von den fünf Parametern Albumin, Bilirubin, Quickwert, Menge an Aszites und Grad der Enzephalopathie ermittelt, wobei für jeden der genannten Parameter je nach Ausprägungsgrad 1-3 Punkte vergeben werden, so dass ein Score von 5 bis 15 erreicht werden kann. Von Child A spricht man bei 5-6 Punkten, von Child B bei 7-9 Punkten und von Child C bei 10-15 Punkten (Durand and Valla, 2005, Pugh et al., 1973).

Der MELD-Score beruht auf den drei Parametern Serumkreatinin, Bilirubin und International Normalized Ratio (INR) und berechnet sich wie folgt:

$$10 \times (0,957 \times \ln(\text{Serumkreatinin [mg/dl]}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin ges. [mg/dl]}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643)$$

(Kamath et al., 2001, Wiesner et al., 2001, Tohidinezhad et al., 2018).

Der Score liegt zwischen 6 und 40 Punkten und je höher der Score desto größer ist die Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten drei Monate zu versterben.

Die Verteilung von Lebertransplantaten und die damit verbundenen Wartezeiten für die Patienten beruhen seit 2002 in den USA (Tohidinezhad et al., 2018) und seit 2006 in Europa (Quante et al., 2012) maßgeblich auf dem MELD-Score der Patienten.

1.2.3 Dynamische Leberfunktionstests

1.2.3.1 Indocyaningrün-Test

Indocyaningrün (ICG) ist ein fluoreszierender Farbstoff mit einer hohen Bindungsrate an Plasmaproteine, der nach intravenöser Gabe nahezu vollständig biliär ausgeschieden wird, wobei die sogenannte ICG-Plasmaverschwindungsrate (PDR, plasma disappearance rate) transkutan bestimmt werden kann (Schneider, 2004). Nach einer anfänglichen steilen Abnahme der ICG-Konzentration aufgrund der Verteilung im Plasma folgt ein weniger steiler Abfall, der die biliäre Ausscheidung widerspiegelt (De Gasperi et al., 2016). Die an der hepatischen Elimination maßgeblich beteiligten Transporter sind OATP 1B1 und 1B3 an der sinusoidalen Membran der Hepatozyten und MRP 2 an der apikalen Membran der Hepatozyten hin zu den Gallenkanälchen (Cusin et al., 2017). Eine Biotransformation in den Hepatozyten findet nicht statt (Cusin et al., 2017).

1.2.3.2 Liver function maximum capacity (LiMAX) Test

Der LiMAX-Test ist ein jüngeres und noch nicht so verbreitetes Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktion, das auf der ausschließlich in Hepatozyten stattfindenden Metabolisierung von Methacetin beruht. Das intravenös verabreichte und mittels Kohlenstoffisotop ^{13}C markierte Methacetin wird von dem Enzym Cytochrom P450 1A2 in Hepatozyten metabolisiert, wobei Kohlenstoffdioxid (CO_2) mit ^{13}C entsteht. Das Kohlenstoffdioxid wird über die Lunge abgeatmet – der Anteil des $^{13}\text{CO}_2$ am Gesamt- CO_2 stellt daher ein Maß für die Leberfunktion dar (Stockmann et al., 2010).

Eine bessere Korrelation der mittels LiMAX-Test ermittelten Leberfunktionsreduktion nach Leberteilresektion mit der tatsächlichen Lebervolumenreduktion gegenüber der mittels ICG-Test ermittelten Leberfunktionsreduktion konnte in einer Studie von Stockmann et al. gezeigt werden und kann als Überlegenheit des LiMAX-Tests interpretiert werden (Stockmann et al., 2009).

1.2.4 Bildgestützte Leberfunktionsmessung

Bildgestützte Leberfunktionsmessungen beruhen auf der intravenösen Applikation eines Pharmakons, das von Hepatozyten aufgenommen und metabolisiert oder bilär ausgeschieden wird und zudem bildgebend zur Darstellung gebracht werden kann. Diese Darstellung kann

entweder mittels planarer Übersichtsaufnahmen oder Schnittbildgebung erfolgen. Zudem besteht neben einer Messung nach einem festgelegten Zeitpunkt nach Applikation des Pharmakons die Möglichkeit einer dynamischen Messung über den Zeitraum der Metabolisierung oder Ausscheidung. Der Vorteil bildgestützter Leberfunktionsmessungen ist, dass neben der globalen Leberfunktion auch die räumliche Verteilung der Leberfunktion ermittelt werden kann.

Mittlerweile existieren sowohl nuklearmedizinische als auch radiologische Verfahren zur bildgestützten Leberfunktionsbestimmung.

Die nuklearmedizinischen Verfahren beruhen auf dem Einsatz von Radiopharmaka, von denen sich in der klinischen Routine die ^{99m}Tc basierten Tracer ^{99m}Tc -Galaktosyl und ^{99m}Tc -Mebrofenin durchgesetzt haben (de Graaf et al., 2010, Bennink et al., 2012).

^{99m}Tc -Galaktosyl gehört zu der Gruppe der Asialoglycoproteine, die spezifisch an Asialoglycoprotein-Rezeptoren (ASGP-R) binden, welche ausschließlich auf Hepatozyten von Säugetieren vorkommen. Der Rezeptor wird auf der sinusoidalen Oberfläche der Hepatozyten exprimiert (Akaki et al., 1998). Nach der Bindung kommt es zur rezeptorvermittelten Endozytose und anschließend zum lysosomalen Abbau. Chronische Lebererkrankungen gehen mit einem signifikanten Rückgang der Konzentration an Asialoglykoprotein-Rezeptoren einher (Vera et al., 1984, Kokudo et al., 2003).

^{99m}Tc -Mebrofenin hingegen, das zu der Gruppe der Iminodiaceta-Analoga gehört, wird über die organische Anionen-transportierende Polypeptide (OATP) 1B1 und 1B3 an der sinusoidalen Seite der Hepatozyten aufgenommen (de Graaf et al., 2011b). Anschließend erfolgt die biliäre Ausscheidung unter Beteiligung des Multidrug Resistance Protein (MRP) 2 (Hendrikse et al., 2004, Ghibellini et al., 2008). Eine Biotransformation in den Hepatozyten findet nicht statt (Loberg et al., 1976). Die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie mit ^{99m}Tc -Mebrofenin wird derzeit unter anderem auch zur Abklärung bei Verdacht auf Gallengangsatresie eingesetzt.

Bei den radiologischen Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktion kommen hepatozytenspezifische MRT-Kontrastmittel zum Einsatz, die ursprünglich für die Detektion und Differenzierung von Leberläsionen entwickelt wurden (Cruite et al., 2010, Ringe et al., 2010) und deren Potential zur Leberfunktionsbestimmung erst seit einigen Jahren in den Fokus gerückt ist (Bae et al., 2012). In Deutschland zugelassen sind zwei solche Kontrastmittel, Gadolinium-Ethoxybenzyl (Gd-EOB; Primovist®, Bayer AG, Berlin, Deutschland) und

Gadobenat-Dimeglumin (Gd-BOPTA; MultiHance®, Bracco, Milan, Italien). Da Gd-BOPTA nur zu 3-5 %, Gd-EOB hingegen bis zu 50 % hepatisch aufgenommen wird spielt bis jetzt jedoch nur Gd-EOB im Rahmen der bildgestützten Leberfunktionsbestimmung eine relevante Rolle (Hamm et al., 1995, Bae et al., 2012). Gd-EOB wird überwiegend über OATP 1B1 und 1B3 in die Hepatozyten aufgenommen und anschließend über MRP 2 biliär ausgeschieden (Van Beers et al., 2012, Ghibellini et al., 2008, Nassif et al., 2012, Giraudeau et al., 2017). Abbildung 2 veranschaulicht die Biotransformation und Ausscheidung der verschiedenen Substanzen, die in der Leberfunktionsdiagnostik eingesetzt werden.

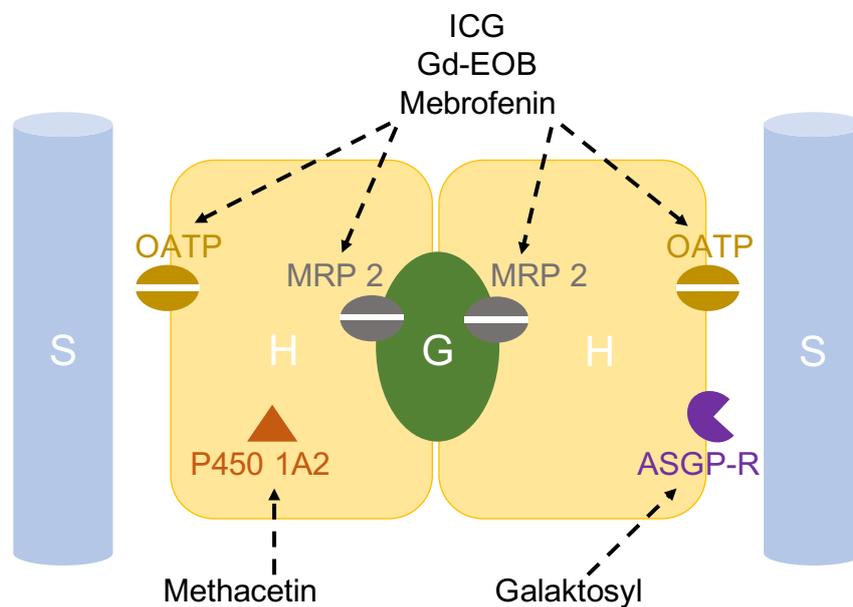


Abbildung 2: Schematische Darstellung der an der Biotransformation und Ausscheidung beteiligten Enzyme und Transporter in Bezug auf die zur Leberfunktionstestung verwendeten Pharmaka.

S: Sinusoid, H: Hepatozyt, G: Gallenkanälchen, OATP: organische Anionen-transportierende Polypeptide, MPR: Multidrug Resistance Proteine, P450 1A2: Cytochrom P450 1A2, ASGP-R: Asialoglycoprotein-Rezeptoren, Gd-EOB: Gadolinium-Ethoxybenzyl, ICG: Indocyaningrün.

Es existieren mehrere Ansätze zur Ermittlung der Leberfunktion mittels Gd-EOB gestützter MRT. Ein Ansatz ist die Messung der biliären Signalintensität in der Ausscheidungsphase, die mit der Ausscheidungsrate von Gd-EOB und somit der Leberfunktion korreliert, wobei jedoch biliäre Abflussprobleme die Ergebnisse in Bezug auf die Aussagekraft über die Leberfunktion verfälschen (Takao et al., 2011, Smith and Veniero, 2011, Lee et al., 2009). Ein weiterer Ansatz,

der sich zur Leberfunktionsbestimmung mehr durchzusetzen scheint, ist die Messung der Auswirkung von Gd-EOB auf das Leberparenchym selber. Dies kann entweder über die direkte Bestimmung der Signalintensität (SI) des Leberparenchyms vor und nach intravenöser Gabe von Gd-EOB und dem daraus errechenbaren relativen Enhancement (RE) geschehen oder über die Bestimmung der jeweiligen absoluten T1-Relaxationszeiten mittels Relaxometrie, welche eine bessere Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Geräte- und Sequenztypen ermöglicht und zudem besser mit der tatsächlichen Kontrastmittelkonzentration korreliert als die SI (Kamimura et al., 2014, Katsube et al., 2011). Nachdem die ersten Studien, die den Zusammenhang zwischen Enhancement des Leberparenchyms und der Leberfunktion am Menschen zeigten, veröffentlicht worden waren (Tajima et al., 2010), folgten Optimierungsversuche z.B. durch Bildung eines Verhältnisses aus dem Enhancement der Leber mit dem von Muskeln und eine Korrektur durch das Lebervolumen und das Enhancement der Milz zur Bildung eines sogenannten "hepatocellular uptake index" (Motosugi et al., 2011, Yamada et al., 2011). Darüber hinaus gibt es komplexere Ansätze, bei denen die mittels dynamischem MRT erfasste Kontrastmittelkinetik zusammen mit pharmakokinetischen Parametern in mathematische Kompartimentmodelle zur Bestimmung der Leberfunktion einfließen (Saito et al., 2013, Nilsson et al., 2014).

Die Leberfunktionsmessung mittels MRT und leberspezifischem Kontrastmittel hat gegenüber den nuklearmedizinischen Verfahren mehrere Vorteile. Zum einen ist bei der Gd-EOB-verstärkten MRT Durchführung und Verankerung in den klinischen Alltag deutlich leichter zu bewerkstelligen als bei den nuklearmedizinischen Verfahren, zum anderen kommen bei der Gd-EOB-gestützten MRT keine ionisierenden Strahlen zum Einsatz. Darüber hinaus ist die räumliche und zeitliche Auflösung der Gd-EOB-verstärkten MRT besser als die der nuklearmedizinischen Verfahren.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zunächst das vielversprechende Verfahren der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestützten Leberfunktionstest weiter zu validieren und im Anschluss daran spezielle Anwendungsbereiche zu evaluieren. Die Validierung der Gd-EOB-verstärkten Leberfunktionsdiagnostik erfolgte über einen Vergleich mit dem unter 1.2.3.2 beschriebenen LiMAx-Test [**Originalarbeit 1**] und einer Überprüfung der Reproduzierbarkeit [**Originalarbeit 2**]. Angewendet wurde die Gd-EOB-verstärkte MRT daraufhin zur Evaluierung der

Hepatotoxizität von Chemotherapeutika [**Originalarbeit 3**] und zur Vorhersage des postoperativen Leberversagens nach erweiterter Leberteileresektion mit vorangegangener Pfortaderembolisation [**Originalarbeit 4**]. Außerdem wurde die Gd-EOB-verstärkte MRT und die T1 spin-lattice relaxation in the rotating frame (T1rho)-MRT-Sequenz kombiniert um die Bestimmung der Leberzirrhose zu verbessern [**Originalarbeit 5**].

2 Eigene Arbeiten

2.1 Validierung von Gd-EOB-verstärkter MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest

Gegenstand der ersten zwei Originalarbeiten war die Validierung der in den letzten Jahren zunehmend Beachtung findenden Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest, welche eine Reihe an Vorteilen gegenüber den etablierten Verfahren zur Leberfunktionsbestimmung bietet.

Die Gd-EOB-verstärkte MRT wurde bereits mit der Mehrzahl der in der Einleitung aufgeführten bekannten Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktion verglichen. In der **Originalarbeit 1** wurde ein Vergleich mit dem ebenfalls jungen und vielversprechenden Leberfunktionstest, dem ¹³C-Methacetin Atemtest (LiMAx-Test), durchgeführt, um die Validität der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestützten Leberfunktionstest weiter zu untermauern. Die Validität beschreibt die inhaltliche Übereinstimmung einer Messung mit einem logischen Messkonzept und stellt ein entscheidendes Gütekriterium dar. Ein weiteres wichtiges Gütekriterium eines jeden diagnostischen Verfahrens ist dessen Reproduzierbarkeit, d.h. der Grad der Übereinstimmung zweier mit dem Verfahren durchgeführten Messungen an der gleichen Testsubstanz. Ziel der **Originalarbeit 2** war es die Reproduzierbarkeit der Gd-EOB-verstärkten MRT zu evaluieren bzw. zu belegen und somit die Güte des Verfahrens weiter zu bekräftigen.

2.1.1 Vergleich der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestützten Leberfunktionstest mit dem LiMAx-Test (Originalarbeit 1)

Theilig, D., Tsereteli, A., Elkilany, A., Raabe, P., Ludemann, L., Malinowski, M., Stockmann, M., Pratschke, J., Hamm, B., Denecke, T. & Geisel, D.

Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI T1 relaxometry as an imaging-based liver function test compared with (13)C-methacetin breath test.

Acta Radiol. 2019. 61:291-301.

<https://doi.org/10.1177/0284185119861314>

Um die Validität der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestützten Leberfunktionstest zu untermauern wurde ein Vergleich mit dem ¹³C-Methacetin Atemtest (LiMAx-Test) angestellt. Dieser Vergleich ist insbesondere deshalb sehr aussagekräftig, da es sich bei dem LiMAx-Test um ein neueres Verfahren zur Leberfunktionsbestimmung handelt, das in einzelnen Studien eine Überlegenheit gegenüber etablierten Verfahren wie dem ICG-Test zeigte (Stockmann et al., 2009). Zudem beruht der LiMAx-Test auf der Metabolisierung von Methacetin durch Cytochrom P450 1A2 in Hepatozyten, wohingegen Gd-EOB überwiegend über OATP 1B1 und 1B3 in die Hepatozyten aufgenommen und anschließend über MRP 2 biliär ausgeschieden wird (Nassif et al., 2012, Van Beers et al., 2012). Somit werden unterschiedliche metabolische Funktionen der Hepatozyten miteinander verglichen.

In diese retrospektive Studie wurden 53 Patienten inkludiert, die in dem Zeitraum zwischen Januar 2015 und Oktober 2016 sowohl eine Gd-EOB-verstärkte MRT mit T1-Relaxometrie vor und 20 Minuten nach KM-Applikation als auch einen LiMAx-Test in weniger als 30 Tagen Abstand dazu erhalten hatten. T1-Relaxationszeiten, gesamtes Lebervolumen (TLV, total liver volume) und funktionelles Lebervolumen (FLV, functional liver volume) wurden bestimmt. Aus den T1-Relaxationszeiten vor (T1pre) und 20 Minuten nach (T1post) intravenöser Gabe von Gd-EOB wurde die T1-Reduktionsrate (T1RR, T1 reduction rate) wie folgt berechnet: $((T1pre - T1post) / T1pre) * 100\%$. Pearson Korrelation, multiple lineare Regressionsanalyse und eine Analyse der Grenzwertoptimierungskurve (ROC, receiver operating characteristic) mit aus T1-Relaxometrie, TLV und FLV gebildeten Indices zur Vorhersage der mittels LiMAx-Tests bestimmten Leberfunktion wurden zur Auswertung herangezogen. Die MRT-Messungen erfolgten entweder bei 1,5 oder bei 3,0 Tesla und mögliche Einflüsse der Feldstärke auf die

Ergebnisse wurden zum einen über einen Vergleich der zwei Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) und zum anderen über eine Umrechnung der Relaxationszeiten von 1,5 auf 3 Tesla anhand der aus der Literatur bekannten Unterschiede der Relaxationszeiten in Lebergewebe und Blut zwischen diesen Feldstärken (de Bazelaire et al., 2004, Shen et al., 2015) untersucht. Beide Auswertungen zeigten keinen relevanten Einfluss der Feldstärke auf die im folgenden zusammengefassten Ergebnisse der Studie. Die Indices T1RR, T1RR x TLV, T1RR x FLV und die einfache T1-Relaxation 20 Minuten nach intravenöser Gd-EOB-Gabe zeigten statistisch signifikante Korrelationen mit den LiMAx-Testergebnissen ($p < 0,001$) und wiesen in der ROC-Analyse eine statistisch signifikante Unterscheidungskapazität zwischen Patienten mit einem LiMAx-Ergebnis > 315 mg/kg/h, d.h. lebergesunden Patienten, und einem LiMAx-Ergebnis < 315 mg/kg/h, d.h. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, auf ($p < 0,001$). Von allen analysierten Indices zeigte die einfache T1RR die beste Unterscheidungskapazität in der ROC-Analyse mit einer Fläche unter der Kurve (AUC, area under the curve) von 0,859, wobei der Grenzwert von T1RR = 47% mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 73% einen LiMAx-Wert > 315 mg/kg/h vorhersagte. Darüber hinaus erwies sich der T1RR als der einzige statistisch signifikante Einflussparameter in der multiplen Regressionsanalyse.

Daraus kann man schlussfolgern, dass die GD-EOB-verstärkte MRT als bildgestützter Leberfunktionstest mit dem LiMAx-Test und somit mit der Cytochrom-P450-Funktion der Hepatozyten korreliert und sich für die Leberfunktionsbestimmung mittels Gd-EOB-verstärkter MRT besonders die T1RR des Leberparenchyms eignet.

Diese einführende Zusammenfassung ist teilweise aus der obengenannten Publikation übernommen, übersetzt durch die Autorin.

2.1.2 Reproduzierbarkeit der mittels Gd-EOB-verstärkten MRT bestimmten Leberfunktion in einer Serie von Untersuchungen (Originalarbeit 2)

Theilig, D., Elkilany, A., Schmelzle, M., Muller, 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. 44:2759-2768.

<https://doi.org/10.1007/s00261-019-02036-w>

Ziel dieser Arbeit war es die Reproduzierbarkeit der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest zu überprüfen. Hierzu wurden 554 Patienten in eine retrospektive Studie eingeschlossen, die in dem Zeitraum zwischen 2014 und 2018 mindestens zwei sequenzielle Gd-EOB-verstärkte MRTs an unserem Institut erhalten hatten. Die Signalintensität (SI) von Leber, Milz und Muskulatur wurde in T1-gewichteten Aufnahmen vor und ca. 20 Minuten nach intravenöser Gabe von Gd-EOB bestimmt. Relatives Enhancement (RE) der Leber, SI-Verhältnis von Leber und Milz (LSR, liver spleen ratio) und von Leber zu Muskel (LMR, liver muscle ratio) wurden berechnet. Die Mittelwerte wurden mit gepaartem T-Test, Varianzanalyse mit Messwiederholung und Greenhouse-Geisser Korrektur und dem linearen gemischten Modell verglichen. Mittels multipler Regressionsanalyse wurden mögliche Prädiktoren für das RE der Leber eruiert. Zudem wurde die Korrelation zwischen Patientenalter und RE der Leber bestimmt.

Zwischen zwei aufeinanderfolgenden MRTs ergaben sich mit dem gepaarten T-Test und der Varianzanalyse mit Messwiederholung und Greenhouse-Geisser Korrektur keine statistisch signifikanten Unterschiede im RE (n= 554), LSR (n = 519) und LMR (n = 554). In der Varianzanalyse mit Messwiederholung und Greenhouse-Geisser Korrektur unterschied sich lediglich RE (n = 137) und LSR (n = 118) zwischen erstem und vierten MRT statistisch signifikant, was jedoch im linearen gemischten Modell nicht bestätigt wurde. In einer Untergruppenauswertung von den Patienten, die während dem Untersuchungszeitraum eine Chemotherapie bekommen hatten (n = 238), zeigte sich in dem linearen gemischten Modell ein statistisch signifikanter Unterschied des RE zwischen erstem und vierten MRT ($p = 0,030$). Diese Beobachtung könnte mit der Hepatotoxizität einiger Chemotherapeutika in Zusammenhang stehen.

Das Patientenalter korrelierte negativ mit dem RE der Leber (Korrelationskoeffizient = -0,130; $p = 0,002$), der LSR (Korrelationskoeffizient = -0,220; $p < 0,001$), und der LMR (Korrelationskoeffizient = -0,117; $p = 0,006$).

Zusammenfassend bestätigt diese Studie, dass das RE der Leber in der Gd-OB-verstärkten MRT unabhängig von Scannertyp und Feldstärke über mehrere Untersuchungen hinweg reproduzierbar ist und insgesamt negativ mit dem Alter des Patienten korreliert.

Diese einführende Kurzfassung ist teilweise aus der obengenannten Publikation übernommen, übersetzt durch die Autorin.

2.2 Anwendung der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestützter Leberfunktionstest

Aufbauend auf den ersten zwei Originalarbeiten, die die Güte der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest bekräftigten, wurden in den Originalarbeiten 3-5 die Eigenschaften des Verfahrens ausgenutzt und verschiedene klinische Anwendungen erprobt. So wurde in **Originalarbeit 3** die Hepatotoxizität von Chemotherapeutika mittels Gd-EOB-verstärkter MRT evaluiert. In **Originalarbeit 4** wurde ermittelt, in wieweit mit Hilfe der Gd-EOB-verstärkten MRT das Leberversagen nach erweiterter Leberteilresektion und vorgeschalteter Pfortaderembolisation vorhergesagt werden kann. In **Originalarbeit 5** wurde eruiert, ob eine Kombination aus Gd-EOB verstärkter MRT und T1rho MRT-Messung zu einer besseren Identifikation von Patienten mit Leberzirrhose führt.

2.2.1 Evaluierung der Hepatotoxizität von Chemotherapeutika mittels Gd-EOB-verstärkter MRT (Originalarbeit 3)

Theilig, D., Elkilany, A., Jann, H., Roderburg, C., Hamm, B., Fehrenbach, U. & Geisel, D.
Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoxetic-acid-enhanced magnetic resonance imaging.
Eur J Radiol. 2020. 124:108807.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108807>

Bei einer Reihe von Chemotherapeutika ist eine potentielle Hepatotoxizität bekannt, so auch bei vielen, die in der Therapie neuroendokriner Tumoren (NETs) eingesetzt werden. Es ist klinisch von großer Relevanz diese gravierende Nebenwirkung frühzeitig zu erkennen. Allerdings gibt es derzeit noch keinen Leberfunktionstest, der allen Leberfunktionen gerecht wird und somit als Goldstandard dienen kann. Zudem sind die etablierten Verfahren zur Leberfunktionstestung wie der ICG-Test oder die szintigraphischen Verfahren mit einem größeren Aufwand verbunden, sodass sie in der Praxis nicht in kurzfristigen Abständen zur Verlaufsbeobachtung von Patienten unter Chemotherapie eingesetzt werden. Die Gd-EOB-verstärkte MRT hingegen könnte im Rahmen der routinemäßig durchgeführten Staging-Untersuchungen eben diese Funktion nebenbei erfüllen.

Ziel dieser Studie war es daher die Hepatotoxizität der Chemotherapeutika, die zur NET-Therapie eingesetzt werden, mittels Gd-EOB-verstärkter MRT zu evaluieren. Insgesamt wurden hierzu 129 NET-Patienten in die retrospektive Studie eingeschlossen, die im Zeitraum

zwischen 2014 und 2018 mindestens zwei sequentielle MRTs erhalten und eine Chemotherapie zu Beginn dieses Zeitraums begonnen hatten. In dem linearen gemischten Modell wurde das RE der Leber in Abhängigkeit von dem Zeitabstand zwischen zwei konsekutiven MRT-Untersuchungen, primärer Chemotherapie, Hepatotoxizitätsscore vorangegangener und folgender Chemotherapien sowie Alter und Geschlecht als fixierte Variablen analysiert. Die binäre logistische Regression wurde angewandt um zu verifizieren, dass der auf Literaturangaben beruhende Hepatotoxizitätsscore eines Chemotherapeutikums einen signifikanten Einfluss auf das RE der Leber hat. In dem linearen gemischten Modell der insgesamt 539 MRT-Untersuchungen zeigte sich, dass neben dem Alter des Patienten alle Chemotherapeutika mit bekannter Hepatotoxizität einen statistisch signifikanten negativen Einfluss auf das RE der Leber und somit die Leberfunktion hatten. Dieses Ergebnis wurde mit der binären logistischen Regressionsanalyse bestätigt ($p < 0,001$, $R^2 = 0,7872$).

Daraus kann man schließen, dass die Gd-EOB-verstärkte MRT als bildgestützter Leberfunktionstest geeignet ist, Hinweise auf die Hepatotoxizität von Chemotherapeutika zu geben. Zudem bestätigt die Studie die aus der Literatur bekannten Angaben zur Hepatotoxizität der verschiedenen, derzeit zur NET-Therapie eingesetzten Chemotherapeutika.

Diese einführende Zusammenfassung ist teilweise aus der obengenannten Publikation übernommen, übersetzt durch die Autorin.

2.2.2 Vorhersage des postoperativen Leberversagens nach erweiterter Leberteileresektion und vorangegangener Pfortaderembolisation mittels Gd-EOB-verstärkter MRT (Originalarbeit 4)

Theilig, D., Steffen, I., Malinowski, M., Stockmann, M., Seehofer, D., Pratschke, J., Hamm, B., Denecke, T. & Geisel, D.

Predicting liver failure after extended right hepatectomy following right portal vein embolization with gadoxetic acid-enhanced MRI.

Eur Radiol. 2019. 29:5861-5872.

<https://doi.org/10.1007/s00330-019-06101-2>

Fortschritte in der Onkologie und Leberchirurgie sowie die Einführung der Pfortaderembolisation (PVE, portal vein embolization) vor Leberteileresektion zur Hypertrophieinduktion des verbleibenden Leberanteils (FLRV, future liver remnant volume) machen es möglich, in immer mehr Fällen eine erweiterte Leberteileresektion durchzuführen und somit immer mehr Menschen im fortgeschrittenen Stadium primärer oder sekundärer Lebertumore eine potentiell kurative Therapie anbieten zu können. Das Risiko des postoperativen Leberversagens (PHLF, post-hepatectomy liver failure) stellt bei der erweiterten Leberteileresektion jedoch nach wie vor eine gefürchtete Komplikation dar, insbesondere bei Patienten mit einer vorgeschädigten Leber (Ribeiro et al., 2013, Rahnama-Azar et al., 2018). Deshalb wird seit Jahren versucht die Wahrscheinlichkeit eines PHLF nach erweiterter Leberteileresektion besser vorhersagen zu können.

Ziel dieser Arbeit war es das Risiko für ein PHLF nach erweiterter Leberteileresektion und vorgeschalteter PVE mittels serieller Gd-EOB-verstärkter MRT zu bestimmen. Hierzu wurden 36 Patienten, die eine erweiterte Leberteileresektion nach PVE erhielten, prospektiv mittels Gd-EOB-verstärkter MRT in vordefinierten Zeitintervallen im Verlauf der Behandlung evaluiert, d.h. vor sowie 14 und 28 Tage nach PVE und 10 Tage nach Leberteileresektion. Dabei wurde jeweils das relative Enhancement (RE) sowie das Volumen des rechten und linken Leberlappens bestimmt. Die Studienpatienten wurden in zwei Gruppen unterteilt, eine mit und eine ohne Zeichen eines PHLF. Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) ermittelt. Zudem wurden Prädiktoren für die Zugehörigkeit in die eine oder andere Gruppe mittels ROC-Analyse und logistischer Regressionsanalyse eruiert.

In der Studie zeigte sich, dass die Zunahme des RE im linken Leberlappen vor versus 14 Tagen nach PVE bei Patienten mit PHLF signifikant niedriger war als bei denen ohne PHLF (MWU-Test $p < 0,001$). Zudem erwies sich die Zunahme des RE im linken Leberlappen vor versus 14 Tage nach PVE als der beste Prädiktor des PHLF in der ROC-Analyse mit einer Fläche unter der Kurve (AUC, area under the curve) von 0,854 ($p < 0,001$) und einem Grenzwert von $- 0,044$ mit einer Sensitivität von 75,0% und einer Spezifität von 92,6%. In Übereinstimmung dazu erwies sich die Zunahme des RE im linken Leberlappen vor versus 14 Tage nach PVE auch in der logistischen Regressionsanalyse, in der das Alter des Patienten als Einflussgröße mitberücksichtigt wurde, als signifikanter Prädiktor eines PHLF ($p = 0,040$). Der Anstieg der RE vor versus 28 Tage nach PVE erwies sich ebenfalls als signifikanter Prädiktor für das PHLF in der ROC-Analyse, zeigte jedoch mit einer AUC von 0,841 einen etwas geringeren prädiktiven Wert. Gleiches gilt für das RE 14 Tage nach PVE (AUC = 0,805) und das RE 28 Tage nach PVE (AUC = 0,765) sowie der Volumenzunahme von Lebersegment 2-4 vor versus 14 Tag nach PVE (AUC = 0,758). Von den vor PVE durchgeführten Messungen erwiesen sich weder RE noch LiMAx-Test oder Albumin-Bilirubin Score (Johnson et al., 2015) als signifikante Prädiktoren für ein PHLF in der ROC-Analyse.

Daraus kann man schlussfolgern, dass die Gd-EOB-verstärkte MRT vor und nach PVE helfen kann, das Risiko für eine PHLF vorherzusagen und das bereits 14 Tage nach PVE. Im Unterschied dazu findet derzeit in der klinischen Routine die CT- oder MRT-Verlaufskontrolluntersuchung erst 4-6 Wochen nach Pfortaderembolisation statt und nur bei ausreichendem Volumenzuwachs erfolgt dann die definitive Operation (Avritscher et al., 2008, Hemming et al., 2003).

Diese einführende Zusammenfassung ist teilweise aus der obengenannten Publikation übernommen, übersetzt durch die Autorin.

2.2.3 Kombination von „spin-lattice relaxation in the rotating frame“ (T1rho) und GdEOB-verstärkter MRT zur Differenzierung von zirrhotischer und gesunder Leber (Originalarbeit 5)

Stief, J. D., Haase, M., Ludemann, L., Theilig, D., Schmelzle, M., Hamm, B., Denecke, T. & Geisel, D.

Combined morphological and functional liver MRI using spin-lattice relaxation in the rotating frame (T1rho) in conjunction with Gadoteric Acid-enhanced MRI.

Sci Rep. 2019. 9:2083.

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-37689-y>

Eine Leberfibrose und -zirrhose nichtinvasiv frühzeitig diagnostizieren zu können ist essenziell für die Behandlung. Die derzeit angewandten Methoden parenchymale Veränderungen der Leber zu quantifizieren umfassen die Scherwellen-Elastographie im Ultraschall, die MR-Elastographie und die T1 spin-lattice relaxation in the rotating frame (T1rho)-MRT der Leber. Bei der T1rho-MRT-Sequenz wird nach einem 90°-Anregungsimpuls ein zusätzlicher Radiofrequenzimpuls in Richtung der erzeugten Quermagnetisierung appliziert, der die Magnetisierung in diese Richtung vorübergehend „festhält“. Die daraufhin folgende Relaxation wird als T1rho-Relaxation bezeichnet und soll auch insbesondere mit makromolekularen Eigenschaften des Gewebes in Verbindung stehen (Sepponen et al., 1985). Ursprünglich entwickelt wurde die T1rho-MRT-Sequenz für den Bereich der muskuloskeletalen Bildgebung (Guermazi et al., 2015). Das Potential der T1rho-MRT zur Differenzierung zwischen den verschiedenen Graden der Leberfibrose und -zirrhose konnte in jüngeren Studien gezeigt werden (Wang et al., 2011, Allkemper et al., 2014, Koon et al., 2016). Unabhängig davon kann, wie in den vorangegangenen Originalarbeiten beschrieben, die Leberfunktion, die mit zunehmendem Grad der Leberzirrhose eingeschränkter wird, mittels Gd-EOB-verstärkte MRT und dem T1-Mapping bestimmt werden. Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob eine Kombination aus relativem Enhancement (RE) der Leber in der Gd-EOB-verstärkten MRT als Surrogat für die Leberfunktion und die T1rho-Messung der Leber eine bessere Differenzierung zwischen zirrhotischer und gesunder Leber ermöglicht. Hierzu wurden 213 Patienten, die in dem Zeitraum zwischen Mai 2016 und März 2017 sowohl eine auswertbare Gd-EOB verstärkte MRT der Leber als auch eine verwertbare T1rho-Messung erhalten hatten, retrospektiv analysiert. Die Signalintensität der Leber vor und nach

intravenöser Gabe von Gd-EOB wurde bestimmt und daraus das relative Enhancement (RE) berechnet. T1rho (T1 ρ) wurde in einem kreisförmigen Bereich, der „circular region of interest“ (cROI) bestimmt und T1 ρ -cROI benannt. Im Anschluss wurde der Quotient aus RE und T1 ρ -cROI berechnet, der Fibrose-Funktions-Quotient (FFQ). Das Vorliegen einer Leberzirrhose wurde anhand morphologischer und sekundärer Veränderungen bestimmt. Patienten mit Leberzirrhose versus denen ohne Leberzirrhose zeigten im Mittel 51,11 ms versus 47,56 ms in der T1 ρ -cROI ($p < 0,001$), 0,59 versus 0,70 im RE ($p < 0,001$) und 89,53 versus 70,83 im FFQ ($p < 0,001$). T1 ρ -cROI korrelierte mit der RE, $r = -0,14$ ($p < 0,05$). In der ROC-Analyse wies der FFQ mit 0,79 die größte AUC auf. Der FFQ-Grenzwert von 78,59 ms erzielte eine Sensitivität von 70,2 % und eine Spezifität von 76,5 %. Insgesamt verbessert somit die Kombination von RE der Leber in der Gd-EOB-verstärkten MRT als Surrogat für die Leberfunktion und die T1rho-Messung der Leber die Differenzierung zwischen zhirrotischer und gesunder Leber.

Diese einführende Zusammenfassung ist teilweise aus der obengenannten Publikation übernommen, übersetzt durch die Autorin.

3 Diskussion

Die Leber ist ein überlebensnotwendiges Organ mit einer Vielzahl an Funktionen wie Synthese, Speicherung, Entgiftung und Ausscheidung. Die Leberfunktion einfach, reproduzierbar, genau und möglichst räumlich aufgelöst bestimmen zu können ist von immenser klinischer Relevanz. Bis jetzt existiert jedoch noch kein Leberfunktionstest, der allen Leberfunktionen in dem Maße gerecht wird, dass er sich als globaler Leberfunktionstest in der klinischen Routine durchgesetzt hätte (Sakka, 2007, Kanzler et al., 2007, Bennink et al., 2012). Neben den laborchemischen Surrogatparametern, klinischen und laborchemischen Scores sowie diversen dynamischen Leberfunktionstest gibt es mittlerweile sowohl nuklearmedizinische als auch radiologische Verfahren, mit Hilfe derer bildgestützt die Leberfunktion bestimmt werden kann. Der große Vorteil bildgestützter Leberfunktionsmessungen besteht darin, dass neben der globalen Leberfunktion auch die räumliche Verteilung der Leberfunktion ermittelt werden kann.

Das in den letzten Jahren zunehmend Beachtung findende radiologische Verfahren zur bildgestützten Leberfunktionsmessung mittels Gd-EOB-verstärkter MRT hat wiederum gegenüber den nuklearmedizinischen Verfahren mehrere Vorteile. Zum einen ist bei der Gd-EOB-verstärkten MRT Durchführung und Verankerung in den klinischen Alltag deutlich leichter zu bewerkstelligen als bei den nuklearmedizinischen Verfahren, zum anderen kommen bei der Gd-EOB-verstärkten MRT keine ionisierenden Strahlen zum Einsatz. Darüber hinaus ist die räumliche und zeitliche Auflösung der Gd-EOB-verstärkten MRT besser als die der nuklearmedizinischen Verfahren.

Die Validität der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest konnte in den letzten Jahren bereits über Vergleiche mit dem Child-Pugh-Score (Katsube et al., 2012, Tamada et al., 2011, Saito et al., 2013, Yoon et al., 2016b), dem MELD-Score (Besa et al., 2015, Haimerl et al., 2014, Verloh et al., 2014, Hinrichs et al., 2016), dem ICG-Test (Yamada et al., 2011, Yoon et al., 2016a) und der ^{99m}Tc -Mebrofenin- sowie ^{99m}Tc -Galaktosyl-Szintigraphie (Nishie et al., 2012, Nakagawa et al., 2017, Saito et al., 2014, Geisel et al., 2015a) belegt werden. In **Originalarbeit 1** wurde ein solcher Vergleich mit dem ^{13}C -Methacetin Atemtest (LiMAx-Test) angestellt. Hier konnte gezeigt werden, dass die Gd-EOB-verstärkte MRT als bildgestützter Leberfunktionstest ebenfalls mit dem LiMAx-Test korreliert. Dieser Vergleich ist besonders aussagekräftig, da der LiMAx-Test ein jüngeres Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktion ist und es Hinweise gibt, die für dessen Überlegenheit gegenüber etablierten

Verfahren wie dem ICG-Test sprechen (Stockmann et al., 2009). Zudem beruht der LiMAx-Test auf der Metabolisierung von Methacetin durch Cytochrom P450 1A2 in Hepatozyten, wohingegen Gd-EOB überwiegend über OATP 1B1 und 1B3 in die Hepatozyten aufgenommen und anschließend über MRP 2 biliär ausgeschieden wird. Somit werden unterschiedliche metabolische Funktionen der Hepatozyten miteinander verglichen. Der beschriebene Zusammenhang zwischen Gd-EOB-verstärkter MRT und dem LiMAx-Test wurde unabhängig davon auch von einer anderen Arbeitsgruppe veröffentlicht (Haimerl et al., 2018b, Haimerl et al., 2018a). Von den in der Studie untersuchten MRT-Parametern erwies sich die T1-Reduktionsrate (T1RR, T1 reduction rate) als der beste Prädiktor und dies unabhängig davon, ob die Untersuchung bei 1,5 oder 3 Tesla durchgeführt wurde. Die Überlegenheit von MRT-Parametern, die auf T1-Relaxometrie basieren, im Vergleich zu denen, die auf der Signalintensität beruhen, wurde bereits mehrfach bei Vergleichen der Gd-EOB-verstärkten MRT mit anderen globalen Leberfunktionstests gezeigt (Haimerl et al., 2014, Katsube et al., 2011, Kamimura et al., 2014).

In **Originalarbeit 2** wurde die Reproduzierbarkeit der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest untersucht und es konnte an einer großen Patientenpopulation (n = 554) mit je 2-4 Gd-EOB-verstärkten MRTs nachgewiesen werden, dass unabhängig von Scannertyp und Feldstärke das relative Enhancement (RE) der Leber, das Verhältnis der Signalintensität (SI) von Leber zu Milz (LSR, liver spleen ratio) und von Leber zu Muskel (LMR, liver muscle ratio) zwischen konsekutiven MRT-Untersuchungen konstant bleibt. Dies bestätigt die Reproduzierbarkeit der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest. Eine vergleichbare Studie existiert für dieses Verfahren bis dato noch nicht. Darüber hinaus wurde in der hier vorgestellten Studie eine negative Korrelation des RE der Leber mit dem Alter des Patienten nachgewiesen, was wiederum mit der Literatur übereinstimmt (Verloh et al., 2015, Matoori et al., 2019). In einer Untergruppenauswertung konnte in der hier vorgestellten Studie zusätzlich beobachtet werden, dass bei Patienten, die zwischen den analysierten Gd-EOB-verstärkten MRT-Untersuchungen eine Chemotherapie erhalten hatten, die ermittelte Leberfunktion nicht konstant blieb, sondern abfiel. Diese Beobachtung gab den Anstoß für **Originalarbeit 3**, in der die Hepatotoxizität verschiedener, für die Behandlung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren verwendeter Chemotherapeutika, mittels Gd-EOB-verstärkter MRT evaluiert wurde. Die Arbeit bestätigte die Beobachtung aus der Untergruppenauswertung in Originalarbeit 1 eindrucklich. Es konnte

gezeigt werden, dass die Gd-EOB-verstärkte MRT als bildgestützter Leberfunktionstest geeignet ist, die Hepatotoxizität von Chemotherapeutika zu ermitteln. Dadurch tut sich ein Anwendungsbereich der Gd-EOB-verstärkter MRT auf, der so ebenfalls noch nie beschrieben wurde. Zudem ließen sich durch die Studie die aus der Literatur bekannten Angaben zur Hepatotoxizität der verschiedenen, derzeit zur NET-Therapie eingesetzten Chemotherapeutika bestätigen.

Ein weiterer potentieller Anwendungsbereich der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestützem Leberfunktionstest, der den mit der Methode verbundenen Vorteil die räumliche Verteilung der Leberfunktion ermitteln zu können, ausnützt, liegt im Bereich der Vorhersage der postoperativen Leberfunktion nach erweiterter Leberteilesektion (PHLF). Dies ist von enormer klinischer Relevanz, da für Patienten mit primären oder sekundären Lebertumoren und entsprechend ausgedehnter Leberaffektion die erweiterte Leberteilesektion die einzige potentiell kurative Therapie darstellt und die PHLF nach wie vor ein entscheidender limitierender Faktor für diesen Eingriff ist, insbesondere bei Patienten mit vorgeschädigter Leber (Ribeiro et al., 2013, van den Broek et al., 2008, Rahnama-Azar et al., 2018). Ziel der **Originalarbeit 4** war es, das Risiko für ein PHLF nach erweiterter Leberteilesektion und vorgeschalteter PVE mittels serieller Gd-EOB-verstärkter MRT zu bestimmen. Hierfür wurden jeweils das relative Enhancement (RE) in der Gd-EOB-verstärkten MRT sowie das Volumen des rechten und linken Leberlappens von Patienten, die eine erweiterte Leberteilesektion nach PVE erhielten prospektiv vor sowie 14 und 28 Tage nach PVE und 10 Tage nach Leberteilesektion ermittelt. Patienten, die postoperativ Zeichen eines Leberversagens nach den Kriterien der International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) zeigten (Rahbari et al., 2011), wiesen bereits 14 Tage nach PVE einen signifikant niedrigeren Anstieg des RE in dem nicht-embolisierten Leberlappen auf. Der Anstieg der RE vor versus 28 Tage nach PVE sowie das RE 14 und 28 Tage nach PVE und die Volumenzunahme von Lebersegment 2-4 vor versus 14 Tage nach PVE erwiesen sich ebenfalls als signifikante Prädiktoren für das PHLF, zeigten jedoch einen etwas niedrigeren prädiktiven Wert. Von den vor PVE durchgeführten Messungen erwiesen sich weder RE noch LiMAX-Test oder Albumin-Bilirubin-Score (Johnson et al., 2015) als signifikante Prädiktoren für ein PHLF. Daraus kann man schlussfolgern, dass die Gd-EOB-verstärkte MRT vor und nach PVE helfen kann, das Risiko für eine PHLF vorherzusagen und das bereits 14 Tage nach PVE. Dies ist deutlich früher als derzeit in der klinischen Routine durchgeführt. So erhalten momentan Patienten vor und etwa 4-6 Wochen

nach der Pfortaderembolisation eine CT- oder MRT-Untersuchungen. Bei ausreichendem Volumenzuwachs erfolgt dann die definitive Operation (Avritscher et al., 2008, Hemming et al., 2003). Die beschriebene derzeitige Praxis beruht zudem auf der Annahme einer gleichmäßigen Verteilung der Leberfunktion und die mittels Szintigraphie, ICG- oder LiMAX-Test bestimmte absolute Leberfunktion geht meist nicht in die Indikationsstellung mit ein (Stockmann et al., 2009, Stockmann et al., 2010, (Geisel et al., 2015b). Dass die Funktionszunahme der nicht-embolisierten Leberanteile bereits vor der Volumenzunahme eintritt zeigten bereits Ergebnisse von Studien mit der hepatobiliären Szintigraphie (Beppu et al., 2011) und dem seitengetrenten ICG-Test (Uesaka et al., 1996). Dass der Funktionszuwachs bereits 14 Tage nach PVE nachweisbar ist, konnte erstmals mit der Gd-EOB-verstärkten MRT nachgewiesen werden (Geisel et al., 2013). Diese Ergebnisse stimmen mit denen der hier vorgestellten Studie überein und weisen darauf hin, dass der entscheidende Funktionszuwachs bereits in den ersten 14 Tagen nach PVE erfolgt. Daraus ergibt sich wiederum, dass die definitive Operation nach PVE möglicherweise frühzeitiger als derzeit üblich durchgeführt werden könnte, was das Risiko eines Tumorprogresses in dieser Zeit verringern würde. Da es Hinweise gibt, die auf ein PVE-induziertes, möglicherweise vascular endothelial growth factor (VEGF) - vermitteltes Tumorwachstum hindeuten (Simoneau et al., 2012), ist dies besonders relevant. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse der hier vorgestellten Studie mit denen anderer Studien, die ebenfalls das PHLF mittels diverser Leberfunktionstests versuchen vorherzusagen, ist nur bedingt sinnvoll, da bei jeweils unterschiedlicher Studienpopulation und Unterschieden in Operationstechnik und -radikalität sowie teils mit und teils ohne vorangeschalteter PVE die Vergleichbarkeit sehr eingeschränkt ist. Besteht beispielsweise ein Patientenkollektiv überwiegend aus Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), das in mehr als 90% der Fälle auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht (Herold, 2020), so können offenbar bereits präoperativ durchgeführte Leberfunktionstests, wie beispielsweise der ICG-Test, der Albumin-Bilirubin-Score, der Child-Pugh-Score, der MELD-Score oder auch das RE der Leber in der Gd-EOB verstärkten MRT signifikante Prädiktoren für das PHLF sein (Kim et al., 2018, Zhang et al., 2018, Zou et al., 2018). Dass Patienten mit einer Leberzirrhose ein höheres Risiko für ein PHLF haben, ist jedoch nichts Neues (Bismuth et al., 1986, Okamoto et al., 1984). In Studien, wie der hier vorgestellten, die einen großen Anteil an Patienten mit Tumorentitäten untersuchen, die nicht mit einer vorgeschädigten Leber einhergehen, wie beispielsweise Lebermetastasen eines

extrahepatischen Tumors, ist die einfache präoperative Leberfunktionsbestimmung hingegen nicht ausreichend um ein PHLF vorherzusagen. So erwies sich in der hier vorgestellten Studie weder RE in der GD-EOB-verstärkten MRT vor PVE, noch LiMAx-Test oder Albumin-Bilirubin-Score als ein signifikanter Prädiktor für ein PHLF. Ein weiterer relevanter Unterschied zwischen den Studien ist die Radikalität der Operation. Wie nicht anders zu erwarten ist die Wahrscheinlichkeit für PHLF je höher desto kleiner das verbleibende Lebervolumen (FLRV, future liver remnant volume) sein wird (Guglielmi et al., 2012). Die hier vorgestellte Studie befasst sich mit einem Patientenkollektiv, bei dem das FLRV unter die empirisch ermittelten Grenzwerte fallen würde und das daher nur durch eine Hypertrophieinduktion mittels vorangeschaltete PVE in den operablen Bereich gebracht werden kann. Dieses Patientenkollektiv hat ein besonders hohes Risiko für ein PHLF, weshalb eine zuverlässige Vorhersagemethode für ein PHLF von besonders großer klinischer Relevanz ist. Evaluiert man allerdings Patienten, die nicht so radikal operiert werden müssen, ist schon das FLRV geeignet das PHLF vorherzusagen (Guglielmi et al., 2012). Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass Lebervolumen und Leberfunktion nicht gleichgesetzt werden können, gibt es immer wieder Versuche das FLRV mit Leberfunktionsmessungen zu kombinieren um das PHLF vorherzusagen, beispielsweise durch eine Kombination aus ⁹⁹Tc-Mebrofenin-Szintigraphie und MR-morphologisch bestimmtem FLRV (Chapelle et al., 2016), womit durchaus gute prädiktive Werte für ein PHLF erzielt werden können. Allerdings ist dies nicht auf das oben beschriebene Patientenkollektiv zu übertragen, das auf eine PVE vor erweiterter Leberteileresektion angewiesen ist. Die zudem in der hier vorgestellten Studie belegte Vorhersagekraft der Volumenzunahme von Lebersegment 2-4 nach PVE für ein PHLF stimmt mit der Literatur überein (Leung et al., 2014, Shindoh et al., 2013).

Da die zunehmende Leberzirrhose mit einer Abnahme der Leberfunktion einhergeht, ergibt sich auch hier ein Anwendungsbereich der Gd-EOB-verstärkten MRT, das heißt, man kann über die mittels Gd-EOB-verstärkter MRT bestimmte Leberfunktion Rückschlüsse auf den Grad der Leberzirrhose ziehen. Zudem existieren verschiedene Methoden, die mit der Leberzirrhose verbundenen Parenchymveränderungen zu bestimmen. Studien belegen hierfür unter anderem das Potential der T1rho-MRT-Messung (Wang et al., 2011, Allkemper et al., 2014, Koon et al., 2016), die ursprünglich für die muskuloskeletale Bildgebung entwickelt wurde (Guermazi et al., 2015) und insbesondere makromolekulare Eigenschaften von Geweben widerspiegeln soll (Sepponen et al., 1985). Es liegt daher nahe diese beiden

MRT-Messungen zu kombinieren, um möglicherweise den Grad der Leberzirrhose nichtinvasiv besser bestimmen zu können, was von klinisch großer Relevanz ist. Dies wurde in **Originalarbeit 5** untersucht und hierbei konnte gezeigt werden, dass die Kombination von RE der Leber in der Gd-EOB-verstärkten MRT und der T1rho-Messung der Leber in Form von einem, aus den beiden Parametern berechneten Fibrose-Funktions-Quotient (FFQ) die Differenzierung zwischen zirrhotischer und gesunder Leber verbessert.

Insgesamt verdeutlichen die Arbeiten die hohe Validität und die vielversprechenden Anwendungsbereiche der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest.

3.1 Limitationen der vorgestellten Arbeiten

Anders als bei der ^{99m}Tc -Galaktosyl- und ^{99m}Tc -Mebrofenin-Szintigraphie, bei denen man von einer absoluten hepatischen Spezifität ausgeht, wird das Gd-EOB, wie bereits beschrieben, nur zu etwa 50% über die Leber ausgeschieden, der Rest erfolgt über die Nieren. Immer wieder wurde daher die Nierenfunktion und die damit verbundene renale Ausscheidung von Gd-EOB als unkontrollierte Einflussgröße auf das RE der Leber in der Gd-EOB-verstärkten MRT diskutiert, nachgewiesen werden konnte dies aber bis jetzt nur eingeschränkt (Gschwend et al., 2011).

Zudem wird Gd-EOB wie ^{99m}Tc -Mebrofenin und ICG über OATP-Transporter in die Hepatozyten aufgenommen und anschließend über MRP 2 biliär ausgeschieden (Van Beers et al., 2012, Ghibellini et al., 2008, Nassif et al., 2012, Cusin et al., 2017). Da über diese Transporter auch eine Reihe anderer exo- und endogener Substanzen wie z.B. das Bilirubin transportiert werden, kann es bei erhöhten Serumkonzentrationen von Bilirubin zu einer kompetitiven Hemmung kommen (Krishnamurthy and Krishnamurthy, 1989, Lan et al., 1988, Tschirch et al., 2008, Noren et al., 2015). Dies verringert die Aussagekraft der Verfahren bei hohen Serumkonzentrationen von Bilirubin.

Ein Problem der Evaluierung von Leberfunktionstests ist der fehlende Goldstandard (Sakka, 2007, Kanzler et al., 2007, Bennink et al., 2012). Daher wird auch in Zukunft dem Vergleich mit dem klinischen Verlauf große Bedeutung zukommen um die Validität von Leberfunktionstests wie der Gd-EOB-verstärkten MRT zu ermitteln. Ein entsprechendes Beispiel aus der jüngeren Vergangenheit ist die Bestimmung der Lebertransplantatfunktion mittels Gd-EOB-verstärkter MRT (Wibmer et al., 2012).

Für die Studie zur Reproduzierbarkeit der Gd-EOB-verstärkten MRT, die durch ihre große Fallzahl und Einmaligkeit in der Literatur besticht, muss als Limitation genannt werden, dass für die Messung der Retest-Reliabilität nicht die exakt gleiche Testsubstanz zur Verfügung stand, sondern die Grundannahme getroffen wurde, dass sich die Leberfunktion innerhalb des untersuchten Zeitraums von einigen Monaten nicht entscheidend ändert. Diese Grundannahme ist allerdings, wie sich auch in Unterauswertungen zeigte, nicht immer gerechtfertigt, so kann die Leberfunktion beispielsweise bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, auch über so kurze Zeiträume hinweg signifikant abnehmen.

Die Fallzahl der Studie zur Vorhersage des PHLF nach erweiterter Hemihepatektomie und vorgeschalteter PVE, ist unter statistischen Gesichtspunkten relativ gering, insbesondere der Anteil der Patienten, die ein PHLF entwickelten. Dies liegt daran, dass für ein solches Verfahren nur diejenigen Patienten in Frage kommen, bei denen das zu erwartende verbleibende Lebervolumen nach erweiterter Leberteilresektion ohne Hypertrophieinduktion durch die vorangeschaltete PVE zu klein wäre. Zum Glück tritt ein PHLF bei sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägungen auch nicht allzu häufig auf.

3.2 Ausblick

Derzeit bahnen sich technische Entwicklungen an, die das Potential haben einige momentan noch vorhandene Limitationen der Gd-EOB-verstärkten MRT zu beseitigen. Auf diese soll hier ebenfalls kurz eingegangen werden.

Grundlage für die Gd-EOB-verstärkte MRT mit hoher räumlicher Auflösung sind T1 gewichtete 3D MRT-Sequenzen wie die T1 VIBE (volume-interpolated breath-hold examination). Dynamische Messungen werden derzeit in Atemanhalte-technik durchgeführt. Aktuell schränken daher Atemartefakte die Bildqualität teilweise noch stark ein, da die Aquisitionszeiten im Verhältnis dazu noch recht lang sind. Ein Problem, das besonders bei der Gd-EOB-verstärkten MRT zum Tragen kommt, da intravenös verabreichtes Gd-EOB im Gegensatz zu extrazellulären Kontrastmitteln eine transiente Dyspnoe induzieren kann (Davenport et al., 2013, Davenport et al., 2014). In Zukunft wird mit Hilfe von schnelleren MRT-Sequenzen, die Compressed Sensing und parallele Bildgebung mit einer radialen zeitaufgelösten Messung kombinieren, wie die GRASP (Golden-angle Radial Sparse Parallel Imaging) und die XP-GRASP (Extra-Dimensional Golden-Angle Radial Sparse Parallel Imaging), eine dynamische Messung bei allen Patienten mit Gd-EOB-Gabe unter freier Atmung möglich

werden und Atmungsartefakte werden keine relevante Limitation mehr darstellen (Chandarana et al., 2015, Chandarana et al., 2011, Chandarana et al., 2013, Feng et al., 2014, Azevedo et al., 2011). Davon profitieren könnten auch andere, möglicherweise bessere Modelle zur Bestimmung der Leberfunktion in der Gd-EOB-verstärkten MRT wie die Berechnung der hepatischen Extraktionsfraktion mittels einer Dekonvolutionsanalyse basierend auf der portalvenösen Eingangsfunktion und der Parenchymantwort der Leber (Nilsson et al., 2009) oder unter zusätzlicher Einbeziehung der Leberarterie als weitere Eingangsfunktion (Sourbron et al., 2012).

Die Gd-EOB-verstärkte MRT als bildgestützter Leberfunktionstest ist also auch vor dem Hintergrund der fortschreitenden technischen Entwicklungen sehr zukunftssträchtig. Demgegenüber steht allerdings die Tatsache, dass Gd-EOB zu der Gruppe der linearen Gadolinium-haltigen MR-Kontrastmittel gehört, die in den letzten Jahren für großes Aufsehen gesorgt haben, da es zunehmend Hinweise dafür gibt, die für eine Ablagerung von Gadolinium oder Gadolinium-Verbindungen im Körper und unter anderem auch im zentralen Nervensystem nach der intravenösen Gabe dieser Kontrastmittel sprechen. So veröffentlichte 2014 die Arbeitsgruppe von Kanda et al. erstmals eine Studie, die den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Signalintensität im Nucleus dentatus und Globus pallidus in den T1-gewichteten nativen MRT-Sequenzen und der Anzahl an vorangegangenen kontrastmittelverstärkten MRT-Untersuchungen darlegte (Kanda et al., 2014). 2015 stellte die gleiche Arbeitsgruppe fest, dass diese Signalveränderungen nur bei der Gruppe der linearen, nicht aber bei der Gruppe der makrozyklischen Gadolinium-haltigen Kontrastmittel nachweisbar ist (Kanda et al., 2015b), eine Beobachtung, die daraufhin von einer anderen Arbeitsgruppe bestätigt werden konnte (Radbruch et al., 2015). Dieser Zusammenhang bestand zudem, anders als bei der Jahre zuvor bekannt gewordenen nephrogenen systemischen Fibrose (Schieda et al., 2018), unabhängig von der Nierenfunktion der Patienten (Kanda et al., 2015a). Histopathologische Korrelationen wiesen erhöhte Gadoliniumkonzentrationen in den entsprechenden Bereichen auf (McDonald et al., 2015, Robert et al., 2016). Die beschriebenen Signalveränderungen konnten 2017 auch speziell für Gd-EOB bestätigt werden (Kahn et al., 2017). Obgleich derzeit noch keine, daraus resultierenden, klinischen Symptome nachgewiesen werden konnten, wurde 2018 die Zulassung von den linearen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln von dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach Empfehlungen der European Medicine

Agency (EMA) stark eingeschränkt. So dürfen nun sowohl Gd-BOPTA als auch Gd-EOB ausschließlich für leberspezifische Fragestellungen verwendet werden (BfArM, 2017). Angesichts dieser neuen Erkenntnisse muss die niedrigschwellige Anwendung der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestützter Leberfunktionstest trotz der in dieser Arbeit dargelegten Vorteile kritisch hinterfragt werden. Bei aus anderen Gründen durchgeführten Gd-EOB-verstärkten MRT-Untersuchungen können die genannten Informationen über die Leberfunktion jedoch ohne weitere Risiken nebenbei eruiert werden und einen wertvollen Beitrag zu der Behandlung der Patienten leisten.

4 Zusammenfassung

Die genaue Bestimmung der Leberfunktion ist von großer klinischer Relevanz. Derzeit existiert jedoch noch kein Leberfunktionstest, der alle Funktionen der Leber widerspiegelt und als Goldstandard dienen kann. Der große potentielle Vorteil von bildgestützten Leberfunktionsmessungen gegenüber globalen Leberfunktionstests ist, dass neben der globalen Leberfunktion auch die räumliche Verteilung der Leberfunktion ermittelt werden kann. Mittlerweile stehen sowohl nuklearmedizinische als auch radiologische Verfahren zur bildgestützten Leberfunktionsmessung zur Verfügung. Das radiologische Verfahren zur bildgestützten Leberfunktionsmessung, das auf der intravenösen Gabe von dem leberspezifischen MRT-Kontrastmittel Gadolinium Ethoxybenzyl (Gd-EOB) beruht, hat im letzten Jahrzehnt zunehmend Beachtung gefunden, da es gegenüber den nuklearmedizinischen Verfahren mehrere Vorteile bietet. Zum einen ist bei der Gd-EOB-verstärkten MRT Durchführung und Verankerung in den klinischen Alltag deutlich leichter zu realisieren als bei den nuklearmedizinischen Verfahren, zum anderen kommen bei der Gd-EOB-verstärkten MRT keine ionisierenden Strahlen zum Einsatz. Darüber hinaus ist die räumliche und zeitliche Auflösung der Gd-EOB-gestützten MRT besser als die der nuklearmedizinischen Verfahren.

Die Validität der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest konnte bereits durch den Vergleich mit der Mehrzahl der in der Einleitung aufgeführten etablierten Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktion bekräftigt werden. Bei den ersten zwei hier vorgestellten Originalarbeiten handelt es sich um retrospektive, klinische Studien, die darauf abzielten, die Güte der Gd-EOB-verstärkte MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest weiter zu untermauern. In **Originalarbeit 1** wurde hierzu ein Vergleich mit dem jüngeren und vielversprechenden Verfahren des ¹³C-Methacetin Atemtest (LiMAx-Test) angestellt und es konnte gezeigt werden, dass die GD-EOB-verstärkte MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest mit dem LiMAx-Test und somit mit der Cytochrom-P450-Funktion der Hepatozyten korreliert (n= 53; Korrelationskoeffizient = 0,809; p < 0,001). In der ROC-Analyse zeigte sich entsprechend eine statistisch signifikante Unterscheidungskapazität der GD-EOB-verstärkten MRT zwischen Patienten mit einem LiMAx-Ergebnis > 315 mg/kg/h, d.h. lebergesunden Patienten, und einem LiMAx-Ergebnis < 315 mg/kg/h, d.h. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (p < 0,001). In **Originalarbeit 2** wurde die Reproduzierbarkeit der Gd-EOB-verstärkten MRT retrospektiv an 554 Patienten überprüft und es konnte gezeigt

werden, dass das relative Enhancement (RE) der Leber in der Gd-EOB-verstärkten MRT unabhängig vom Scannertyp und der Feldstärke über mehrere Untersuchungen hinweg reproduzierbar ist und insgesamt negativ mit dem Alter des Patienten korreliert (Korrelationskoeffizient = -0,130; $p = 0,002$).

Im Anschluss wurden in den Originalarbeiten 3-5 die Vorteile des Verfahrens ausgenutzt und verschiedene klinische Anwendungen erprobt. In **Originalarbeit 3** wurde die Hepatotoxizität von Chemotherapeutika bei der Therapie von 129 Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor (NET) retrospektiv anhand der zur Tumorverlaufskontrolle durchgeführten Gd-EOB-verstärkten MRTs evaluiert. In dem linearen gemischten Modell der insgesamt 539 MRT-Untersuchungen zeigte sich, dass neben dem Alter des Patienten alle Chemotherapeutika mit bekannter Hepatotoxizität einen statistisch signifikanten negativen Einfluss auf das RE der Leber und somit die Leberfunktion hatten. Dieses Ergebnis wurde mit der binären logistischen Regressionsanalyse statistisch belegt ($R^2 = 0,7872$; $p < 0,001$). Die aus der Literatur bekannten Angaben zur Hepatotoxizität der verschiedenen, derzeit zur NET-Therapie eingesetzten Chemotherapeutika werden somit durch die Studie ebenfalls bestätigt. In **Originalarbeit 4** wurde die Möglichkeit die Wahrscheinlichkeit des postoperativen Leberversagens nach erweiterter Leberteileresektion und vorangegangener Pfortaderembolisation (PVE) vorherzusagen in einer prospektiven klinischen Studie mit 36 Patienten untersucht. Hier konnte nachgewiesen werden, dass die Gd-EOB-verstärkte MRT vor und nach PVE helfen kann, das Risiko für ein postoperatives Leberversagen (PHLF) vorherzusagen und das bereits 14 Tage nach PVE. So wies in der ROC Analyse der Anstieg des RE vor versus 14 Tage nach PVE den besten prädiktiven Wert für ein PHLF auf ($AUC = 0,854$; $p < 0,001$). Der Anstieg der RE vor versus 28 Tage nach PVE sowie das RE 14 und 28 Tage nach PVE und die Volumenzunahme von Lebersegment 2-4 vor versus 14 Tage nach PVE erwiesen sich ebenfalls als signifikante Prädiktoren für das PHLF, zeigten jedoch einen etwas niedrigeren prädiktiven Wert. Weder LiMAX-Test-Ergebnis noch Albumin-Bilirubin Score vor PVE waren signifikante Prädiktoren für ein PHLF.

In **Originalarbeit 5** konnte in einer retrospektiven Studie mit 213 Patienten gezeigt werden, dass eine Kombination von RE der Leber in der Gd-EOB-verstärkten MRT als Surrogat für die Leberfunktion und die T1rho-Messung der Leber die Differenzierung zwischen zirrhotischer und gesunder Leber verbessert ($AUC = 0,79$ in der ROC Analyse).

Limitationen der Arbeiten umfassen die Herausforderungen, die mit einem fehlenden Goldstandard zur Leberfunktionsmessung einhergehen, die relativ kleine Fallzahl der prospektiven Studie zur Vorhersage des PHLF sowie die Abhängigkeit der Gd-EOB-verstärkten MRT von der Serumbilirubinkonzentration und fraglich auch von der Nierenfunktion. Zusammenfassend legen die Arbeiten das große Potential der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest allerdings klar dar. Dem gegenüber steht jedoch die Tatsache, dass Gd-EOB zu den linearen, Gadolinium-haltigen MR-Kontrastmitteln gehört, die in jüngerer Vergangenheit stark in den wissenschaftlichen und öffentlichen Fokus geraden sind, da sich die Hinweise verstärken, dass die intravenöse Gabe dieser Kontrastmittel zu Gadoliniumablagerungen im Körper und unter anderem im zentralen Nervensystem führt. Obgleich derzeit noch keine daraus resultierenden klinischen Symptome nachgewiesen werden konnten, sind eine strenge Indikationsstellung und eine Risiko-Nutzen-Abwägung angesichts dieser Erkenntnisse unabdingbar. Bei aus anderen Gründen durchgeführten Gd-EOB-verstärkten MRT-Untersuchungen können die genannten Informationen über die Leberfunktion jedoch ohne weitere Risiken ergänzend eruiert werden und einen wertvollen Beitrag zur Behandlung des Patienten leisten.

5 Liste der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Veröffentlichungen

- 1. Theilig, D.,** Tsereteli, A., Elkilany, A., Raabe, P., Ludemann, L., Malinowski, M., Stockmann, M., Pratschke, J., Hamm, B., Denecke, T. & Geisel, D.
Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI T1 relaxometry as an imaging-based liver function test compared with (13)C-methacetin breath test.
Acta Radiol. 2019. 61:291-301. <https://doi.org/10.1177/0284185119861314>
- 2. Theilig, D.,** Elkilany, A., Schmelzle, M., Muller, 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. 44:2759-2768. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02036-w>
- 3. Theilig, D.,** Elkilany, A., Jann, H., Roderburg, C., Hamm, B., Fehrenbach, U. & Geisel, D.
Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoxetic-acid-enhanced magnetic resonance imaging.
Eur J Radiol. 2020. 124:108807. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108807>
- 4. Theilig, D.,** Steffen, I., Malinowski, M., Stockmann, M., Seehofer, D., Pratschke, J., Hamm, B., Denecke, T. & Geisel, D.
Predicting liver failure after extended right hepatectomy following right portal vein embolization with gadoxetic acid-enhanced MRI.
Eur Radiol. 2019. 29:5861-5872. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06101-2>
- 5. Stief, J. D.,** Haase, M., Ludemann, L., **Theilig, D.,** Schmelzle, M., Hamm, B., Denecke, T. & Geisel, D.
Combined morphological and functional liver MRI using spin-lattice relaxation in the rotating frame (T1rho) in conjunction with Gadoxetic Acid-enhanced MRI.
Sci Rep. 2019. 9:2083. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37689-y>

6 Literaturangaben

Akaki, S., Mitsumori, A., Kanazawa, S., Togami, I., Takeda, Y., Joja, I. & Hiraki, Y. Technetium-99m-DTPA-galactosyl human serum albumin liver scintigraphy evaluation of regional CT/MRI attenuation/signal intensity differences. *J Nucl Med.* 1998. 39:529-32.

Allkemper, T., Sagmeister, F., Cicinnati, V., Beckebaum, S., Kooijman, H., Kanthak, C., Stehling, C. & Heindel, W. Evaluation of fibrotic liver disease with whole-liver T1rho MR imaging: a feasibility study at 1.5 T. *Radiology.* 2014. 271:408-15.
<https://doi.org/10.1148/radiol.13130342>

Avritscher, R., De Baere, T., Murthy, R., Deschamps, F. & Madoff, D. C. Percutaneous transhepatic portal vein embolization: rationale, technique, and outcomes. *Semin Intervent Radiol.* 2008. 25:132-45. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1076686>

Azevedo, R. M., De Campos, R. O., Ramalho, M., Heredia, V., Dale, B. M. & Semelka, R. C. Free-breathing 3D T1-weighted gradient-echo sequence with radial data sampling in abdominal MRI: preliminary observations. *AJR Am J Roentgenol.* 2011. 197:650-7.
<https://doi.org/10.2214/AJR.10.5881>

Bae, K. E., Kim, S. Y., Lee, S. S., Kim, K. W., Won, H. J., Shin, Y. M., Kim, P. N. & Lee, M. G. Assessment of hepatic function with Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatic MRI. *Dig Dis.* 2012. 30:617-22. <https://doi.org/10.1159/000343092>

Bennink, R. J., Dinant, S., Erdogan, D., Heijnen, B. H., Straatsburg, I. H., Van Vliet, A. K. & Van Gulik, T. M. Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy. *J Nucl Med.* 2004. 45:965-71.

Bennink, R. J., Tulchinsky, M., De Graaf, W., Kadry, Z. & Van Gulik, T. M. Liver function testing with nuclear medicine techniques is coming of age. *Semin Nucl Med.* 2012. 42:124-37.
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2011.10.003>

Beppu, T., Hayashi, H., Okabe, H., Masuda, T., Mima, K., Otao, R., Chikamoto, A., Doi, K., Ishiko, T., Takamori, H., Yoshida, M., Shiraishi, S., Yamashita, Y. & Baba, H. Liver functional volumetry for portal vein embolization using a newly developed ^{99m}Tc-galactosyl human serum albumin scintigraphy SPECT-computed tomography fusion system. *J Gastroenterol.* 2011. 46:938-43. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0406-x>

Besa, C., Bane, O., Jajamovich, G., Marchione, J. & Taouli, B. 3D T1 relaxometry pre and post gadoxetic acid injection for the assessment of liver cirrhosis and liver function. *Magn Reson Imaging.* 2015. 33:1075-1082. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2015.06.013>

Bfarm (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). Gadolinium-haltige Kontrastmittel, Ablagerungen u.a. in Haut, Knochen und Gehirn
Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG. 2017.81. Routinesitzung 16. Nov 2017. Available via
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/RoutinesitzungPar63AMG/81Sitzung/pkt-3-1-6.pdf?__blob=publicationFile&v=1. Accessed 30 Jun 2020.

Bismuth, H., Houssin, D., Ornowski, J. & Meriggi, F. Liver resections in cirrhotic patients: a Western experience. *World J Surg.* 1986. 10:311-7. <https://doi.org/10.1007/bf01658152>

Bucher, N. L. & Swaffield, M. N. The Rate of Incorporation of Labeled Thymidine into the Deoxyribonucleic Acid of Regenerating Rat Liver in Relation to the Amount of Liver Excised. *Cancer Res.* 1964. 24:1611-25.

Chandarana, H., Block, T. K., Rosenkrantz, A. B., Lim, R. P., Kim, D., Mossa, D. J., Babb, J. S., Kiefer, B. & Lee, V. S. Free-breathing radial 3D fat-suppressed T1-weighted gradient echo sequence: a viable alternative for contrast-enhanced liver imaging in patients unable to suspend respiration. *Invest Radiol.* 2011. 46:648-53. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31821eea45>

Chandarana, H., Feng, L., Block, T. K., Rosenkrantz, A. B., Lim, R. P., Babb, J. S., Sodickson, D. K. & Otazo, R. Free-breathing contrast-enhanced multiphase MRI of the liver using a combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling. *Invest Radiol.* 2013. 48:10-6. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e318271869c>

Chandarana, H., Feng, L., Ream, J., Wang, A., Babb, J. S., Block, K. T., Sodickson, D. K. & Otazo, R. Respiratory Motion-Resolved Compressed Sensing Reconstruction of Free-Breathing Radial Acquisition for Dynamic Liver Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol.* 2015. 50:749-56. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000179>

Chapelle, T., Op De Beeck, B., Huyghe, I., Francque, S., Driessen, A., Roeyen, G., Ysebaert, D. & De Greef, K. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB (Oxford)*. 2016. 18:494-503. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2015.08.002>

Cruite, I., Schroeder, M., Merkle, E. M. & Sirlin, C. B. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2010. 195:29-41. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4538>

Cusin, F., Fernandes Azevedo, L., Bonnaventure, P., Desmeules, J., Daali, Y. & Pastor, C. M. Hepatocyte Concentrations of Indocyanine Green Reflect Transfer Rates Across Membrane Transporters. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017. 120:171-178. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12671>

Davenport, M. S., Caoili, E. M., Kaza, R. K. & Hussain, H. K. Matched within-patient cohort study of transient arterial phase respiratory motion-related artifact in MR imaging of the liver: gadoxetate disodium versus gadobenate dimeglumine. *Radiology.* 2014. 272:123-31. <https://doi.org/10.1148/radiol.14132269>

Davenport, M. S., Viglianti, B. L., Al-Hawary, M. M., Caoili, E. M., Kaza, R. K., Liu, P. S., Maturen, K. E., Chenevert, T. L. & Hussain, H. K. Comparison of acute transient dyspnea after intravenous administration of gadoxetate disodium and gadobenate dimeglumine: effect on arterial phase image quality. *Radiology*. 2013. 266:452-61. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120826>

De Bazelaire, C. M., Duhamel, G. D., Rofsky, N. M. & Alsop, D. C. MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. *Radiology*. 2004. 230:652-9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2303021331>

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. 8:355-67. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i7.355>

De Graaf, W., Bennink, R. J., Heger, M., Maas, A., De Bruin, K. & Van Gulik, T. M. Quantitative assessment of hepatic function during liver regeneration in a standardized rat model. *J Nucl Med*. 2011a. 52:294-302. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.078360>

De Graaf, W., Bennink, R. J., Vetelainen, R. & Van Gulik, T. M. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med*. 2010. 51:742-52. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.069435>

De Graaf, W., Hausler, S., Heger, M., Van Ginhoven, T. M., Van Cappellen, G., Bennink, R. J., Kullak-Ublick, G. A., Hesselmann, R., Van Gulik, T. M. & Stieger, B. Transporters involved in the hepatic uptake of (99m)Tc-mebrofenin and indocyanine green. *J Hepatol*. 2011b. 54:738-45. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.047>

Durand, F. & Valla, D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005. 42 Suppl:S100-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.015>

Feng, L., Grimm, R., Block, K. T., Chandarana, H., Kim, S., Xu, J., Axel, L., Sodickson, D. K. & Otazo, R. Golden-angle radial sparse parallel MRI: combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling for fast and flexible dynamic volumetric MRI. *Magn Reson Med*. 2014. 72:707-17. <https://doi.org/10.1002/mrm.24980>

Geisel, D., Ludemann, L., Froling, V., Malinowski, M., Stockmann, M., Baron, A., Gebauer, B., Seehofer, D., Prasad, V. & Denecke, T. Imaging-based evaluation of liver function: comparison of (9)(9)mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2015a. 25:1384-91. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3536-8>

Geisel, D., Ludemann, L., Hamm, B. & Denecke, T. Imaging-Based Liver Function Tests--Past, Present and Future. *Rofo*. 2015b. 187:863-71. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1553306>

Geisel, D., Ludemann, L., Keuchel, T., Malinowski, M., Seehofer, D., Stockmann, M., Hamm, B., Gebauer, B. & Denecke, T. Increase in left liver lobe function after preoperative right portal vein embolisation assessed with gadolinium-EOB-DTPA MRI. *Eur Radiol*. 2013. 23:2555-60. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2859-1>

Ghibellini, G., Leslie, E. M., Pollack, G. M. & Brouwer, K. L. Use of tc-99m mebrofenin as a clinical probe to assess altered hepatobiliary transport: integration of in vitro, pharmacokinetic modeling, and simulation studies. *Pharm Res*. 2008. 25:1851-60. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9597-0>

Giraudeau, C., Leporq, B., Doblaz, S., Lagadec, M., Pastor, C. M., Daire, J. L. & Van Beers, B. E. Gadoxetate-enhanced MR imaging and compartmental modelling to assess hepatocyte bidirectional transport function in rats with advanced liver fibrosis. *Eur Radiol*. 2017. 27:1804-1811. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4536-7>

Gore, M. E., Szczylik, C., Porta, C., Bracarda, S., Bjarnason, G. A., Oudard, S., Hariharan, S., Lee, S. H., Haanen, J., Castellano, D., Vrdoljak, E., Schoffski, P., Mainwaring, P., Nieto, A., Yuan, J. & Bukowski, R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. 2009. 10:757-63. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70162-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70162-7)

Gschwend, S., Ebert, W., Schultze-Mosgau, M. & Breuer, J. Pharmacokinetics and imaging properties of Gd-EOB-DTPA in patients with hepatic and renal impairment. *Invest Radiol.* 2011. 46:556-66. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31821a218a>

Guermazi, A., Roemer, F. W., Alizai, H., Winalski, C. S., Welsch, G., Brittberg, M. & Trattnig, S. State of the Art: MR Imaging after Knee Cartilage Repair Surgery. *Radiology.* 2015. 277:23-43. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141146>

Guglielmi, A., Ruzzenente, A., Conci, S., Valdegamberi, A. & Iacono, C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg.* 2012. 29:6-17. <https://doi.org/10.1159/000335713>

Haimerl, M., Fuhrmann, I., Poelsterl, S., Fellner, C., Nickel, M. D., Weigand, K., Dahlke, M. H., Verloh, N., Stroszczyński, C. & Wiggermann, P. Gd-EOB-DTPA-enhanced T1 relaxometry for assessment of liver function determined by real-time (13)C-methacetin breath test. *Eur Radiol.* 2018a. 28:3591-3600. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5337-y>

Haimerl, M., Probst, U., Poelsterl, S., Beyer, L., Fellner, C., Selgrad, M., Hornung, M., Stroszczyński, C. & Wiggermann, P. Hepatobiliary MRI: Signal intensity based assessment of liver function correlated to (13)C-Methacetin breath test. *Sci Rep.* 2018b. 8:9078. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27401-5>

Haimerl, M., Verloh, N., Fellner, C., Zeman, F., Teufel, A., Fichtner-Feigl, S., Schreyer, A. G., Stroszczyński, C. & Wiggermann, P. MRI-based estimation of liver function: Gd-EOB-DTPA-enhanced T1 relaxometry of 3T vs. the MELD score. *Sci Rep.* 2014. 4:5621. <https://doi.org/10.1038/srep05621>

Hamm, B., Staks, T., Muhler, A., Bollow, M., Taupitz, M., Frenzel, T., Wolf, K. J., Weinmann, H. J. & Lange, L. Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology.* 1995. 195:785-92. <https://doi.org/10.1148/radiology.195.3.7754011>

Hemming, A. W., Reed, A. I., Howard, R. J., Fujita, S., Hochwald, S. N., Caridi, J. G., Hawkins, I. F. & Vauthey, J. N. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg.* 2003. 237:686-91; discussion 691-3. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000065265.16728.CO>

Hendrikse, N. H., Kuipers, F., Meijer, C., Havinga, R., Bijleveld, C. M., Van Der Graaf, W. T., Vaalburg, W. & De Vries, E. G. In vivo imaging of hepatobiliary transport function mediated by multidrug resistance associated protein and P-glycoprotein. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004. 54:131-8. <https://doi.org/10.1007/s00280-004-0793-2>

Herold, Gerd. *Innere Medizin 2020*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2020.

Hinrichs, H., Hinrichs, J. B., Gutberlet, M., Lenzen, H., Raatschen, H. J., Wacker, F. & Ringe, K. I. Functional gadoxetate disodium-enhanced MRI in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC). *Eur Radiol.* 2016. 26:1116-24. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3913-y>

Johnson, P. J., Berhane, S., Kagebayashi, C., Satomura, S., Teng, M., Reeves, H. L., O'beirne, J., Fox, R., Skowronska, A., Palmer, D., Yeo, W., Mo, F., Lai, P., Inarrairaegui, M., Chan, S. L., Sangro, B., Miksad, R., Tada, T., Kumada, T. & Toyoda, H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015. 33:550-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9151>

Kadoyama, K., Miki, I., Tamura, T., Brown, J. B., Sakaeda, T. & Okuno, Y. Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and reproducibility of clinical observations. *Int J Med Sci.* 2012. 9:33-9. <https://doi.org/10.7150/ijms.9.33>

Kahn, J., Posch, H., Steffen, I. G., 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. 282:708-716. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016162535>

Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T. M., Kosberg, C. L., D'amico, G., Dickson, E. R. & Kim, W. R. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001. 33:464-70. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>

Kamimura, K., Fukukura, Y., Yoneyama, T., Takumi, K., Tateyama, A., Umanodan, A., Shindo, T., Kumagae, Y., Ueno, S., Koriyama, C. & Nakajo, M. Quantitative evaluation of liver function with T1 relaxation time index on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with signal intensity-based indices. *J Magn Reson Imaging*. 2014. 40:884-9. <https://doi.org/10.1002/jmri.24443>

Kanda, T., Fukusato, T., Matsuda, M., Toyoda, K., Oba, H., Kotoku, J., Haruyama, T., Kitajima, K. & Furui, S. Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology*. 2015a. 276:228-32. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142690>

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. 270:834-41. <https://doi.org/10.1148/radiol.13131669>

Kanda, T., Osawa, M., Oba, H., Toyoda, K., Kotoku, J., Haruyama, T., Takeshita, K. & Furui, S. High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration. *Radiology*. 2015b. 275:803-9. <https://doi.org/10.1148/radiol.14140364>

Kanzler, S., Teufel, A. & Galle, P. R. [Liver function test to predict hepatic failure after liver resection--expensive and without clinical relevance?]. *Zentralbl Chir*. 2007. 132:267-73. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981197>

Karvellas, C. J. & Subramanian, R. M. Current Evidence for Extracorporeal Liver Support Systems in Acute Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Crit Care Clin.* 2016. 32:439-51. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.03.003>

Katsube, T., Okada, M., Kumano, S., Hori, M., Imaoka, I., Ishii, K., Kudo, M., Kitagaki, H. & Murakami, T. Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2011. 46:277-83. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e318200f67d>

Katsube, T., Okada, M., Kumano, S., Imaoka, I., Kagawa, Y., Hori, M., Ishii, K., Tanigawa, N., Imai, Y., Kudo, M. & Murakami, T. Estimation of liver function using T2* mapping on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 2012. 81:1460-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.03.073>

Kim, D. K., Choi, J. I., Choi, M. H., Park, M. Y., Lee, Y. J., Rha, S. E. & Jung, S. E. Prediction of Posthepatectomy Liver Failure: MRI With Hepatocyte-Specific Contrast Agent Versus Indocyanine Green Clearance Test. *AJR Am J Roentgenol.* 2018. 211:580-587. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.19206>

King, P. D. & Perry, M. C. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist.* 2001. 6:162-76. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.6-2-162>

Klinke, R., Pape, H-C., & Silbernagl, S. Physiologie der Leber. In *Physiologie*. 5 ed.: 462-472. Georg Thieme Verlag, 2005.

Kokudo, N., Vera, D. R. & Makuuchi, M. Clinical application of TcGSA. *Nucl Med Biol.* 2003. 30:845-9. [https://doi.org/10.1016/s0969-8051\(03\)00113-6](https://doi.org/10.1016/s0969-8051(03)00113-6)

Koon, C. M., Zhang, X., Chen, W., Chu, E. S., San Lau, C. B. & Wang, Y. X. 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. 6:353-363. <https://doi.org/10.21037/qims.2016.08.11>

Krishnamurthy, S. & Krishnamurthy, G. T. Technetium-99m-iminodiacetic acid organic anions: review of biokinetics and clinical application in hepatology. *Hepatology*. 1989. 9:139-53. <https://doi.org/10.1002/hep.1840090123>

Lan, J. A., Chervu, L. R., Johansen, K. L. & Wolkoff, A. W. Uptake of technetium 99m hepatobiliary imaging agents by cultured rat hepatocytes. *Gastroenterology*. 1988. 95:1625-31. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(88\)80087-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(88)80087-8)

Larsen, F. S. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2019. 25:187-191. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000584>

Lazarus, H. M., Gray, R., Ciobanu, N., Winter, J. & Weiner, R. S. Phase I trial of high-dose melphalan, high-dose etoposide and autologous bone marrow re-infusion in solid tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. *Bone Marrow Transplant*. 1994. 14:443-8.

Lee, N. K., Kim, S., Lee, J. W., Lee, S. H., Kang, D. H., Kim, G. H. & Seo, H. I. Biliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA and its clinical applications. *Radiographics*. 2009. 29:1707-24. <https://doi.org/10.1148/rg.296095501>

Leung, U., Simpson, A. L., Araujo, R. L., Gonen, M., Mcauliffe, C., Miga, M. I., Parada, E. P., Allen, P. J., D'angelica, M. I., Kingham, T. P., Dematteo, R. P., Fong, Y. & Jarnagin, W. R. Remnant growth rate after portal vein embolization is a good early predictor of post-hepatectomy liver failure. *J Am Coll Surg*. 2014. 219:620-30. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.04.022>

Loberg, M. D., Cooper, M., Harvey, E., Callery, P. & Faith, W. Development of new radiopharmaceuticals based on N-substitution of iminodiacetic acid. *J Nucl Med*. 1976. 17:633-8.

Makuuchi, M., Thai, B. L., Takayasu, K., Takayama, T., Kosuge, T., Gunven, P., Yamazaki, S., Hasegawa, H. & Ozaki, H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990. 107:521-7.

Matoori, S., Froehlich, J. M., Breitenstein, S., Pozdniakova, V., Reischauer, C., Kolokythas, O., Koh, D. M. & Gutzeit, A. Serum albumin, total bilirubin, and patient age are independent confounders of hepatobiliary-phase gadoxetate parenchymal liver enhancement. *Eur Radiol*. 2019. 29:5813-5822. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06179-8>

May, B. J., Talenfeld, A. D. & Madoff, D. C. Update on portal vein embolization: evidence-based outcomes, controversies, and novel strategies. *J Vasc Interv Radiol*. 2013. 24:241-54. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.10.017>

Mcdonald, R. J., Mcdonald, J. S., Kallmes, D. F., Jentoft, M. E., Murray, D. L., Thielen, K. R., Williamson, E. E. & Eckel, L. J. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015. 275:772-82. <https://doi.org/10.1148/radiol.15150025>

Motosugi, U., Ichikawa, T., Oguri, M., Sano, K., Sou, H., Muhi, A., Matsuda, M., Fujii, H., Enomoto, N. & Araki, T. Staging liver fibrosis by using liver-enhancement ratio of gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Magn Reson Imaging*. 2011. 29:1047-52. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2011.05.007>

Nakagawa, M., Namimoto, T., Shimizu, K., Morita, K., Sakamoto, F., Oda, S., Nakaura, T., Utsunomiya, D., Shiraishi, S. & Yamashita, Y. Measuring hepatic functional reserve using T1 mapping of Gd-EOB-DTPA enhanced 3T MR imaging: A preliminary study comparing with ^{99m}Tc GSA scintigraphy and signal intensity based parameters. *Eur J Radiol*. 2017. 92:116-123. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.05.011>

Nakano, H., Oussoultzoglou, E., Rosso, E., Casnedi, S., Chenard-Neu, M. P., Dufour, P., Bachellier, P. & Jaeck, D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*. 2008. 247:118-24. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815774de>

Nassif, A., Jia, J., Keiser, M., Oswald, S., Modess, C., Nagel, S., Weitschies, W., Hosten, N., Siegmund, W. & Kuhn, J. P. Visualization of hepatic uptake transporter function in healthy subjects by using gadoteric acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2012. 264:741-50. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112061>

Neuhaus, P., Jonas, S., Settmacher, U., Thelen, A., Benckert, C., Lopez-Hanninen, E. & Hintze, R. E. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg*. 2003. 388:194-200. <https://doi.org/10.1007/s00423-003-0383-5>

Nilsson, H., Blomqvist, L., Douglas, L., Nordell, A., Jacobsson, H., Hagen, K., Bergquist, A. & Jonas, E. Dynamic gadoterate-enhanced MRI for the assessment of total and segmental liver function and volume in primary sclerosing cholangitis. *J Magn Reson Imaging*. 2014. 39:879-86. <https://doi.org/10.1002/jmri.24250>

Nilsson, H., Nordell, A., Vargas, R., Douglas, L., Jonas, E. & Blomqvist, L. Assessment of hepatic extraction fraction and input relative blood flow using dynamic hepatocyte-specific contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009. 29:1323-31. <https://doi.org/10.1002/jmri.21801>

Nishie, A., Ushijima, Y., Tajima, T., Asayama, Y., Ishigami, K., Kakiyama, D., Nakayama, T., Takayama, Y., Okamoto, D., Abe, K., Obara, M., Yoshimitsu, K. & Honda, H. Quantitative analysis of liver function using superparamagnetic iron oxide- and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: comparison with Technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy. *Eur J Radiol*. 2012. 81:1100-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.02.053>

Noren, B., Dahlstrom, N., Forsgren, M. F., Dahlqvist Leinhard, O., Kechagias, S., Almer, S., Wirell, S., Smedby, O. & Lundberg, P. Visual assessment of biliary excretion of Gd-EOB-DTPA in patients with suspected diffuse liver disease - A biopsy-verified prospective study. *Eur J Radiol Open*. 2015. 2:19-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2014.12.004>

Okamoto, E., Kyo, A., Yamanaka, N., Tanaka, N. & Kuwata, K. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery*. 1984. 95:586-92.

Pugh, R. N., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C. & Williams, R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973. 60:646-9.
<https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>

Quante, M., Benckert, C., Thelen, A. & Jonas, S. Experience Since MELD Implementation: How Does the New System Deliver? *Int J Hepatol*. 2012. 2012:264015.
<https://doi.org/10.1155/2012/264015>

Radbruch, A., Weberling, L. D., Kieslich, P. J., Eidel, O., Burth, S., Kickingereeder, P., Heiland, S., Wick, W., Schlemmer, H. P. & Bendszus, M. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology*. 2015. 275:783-91.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2015150337>

Rahbari, N. N., Garden, O. J., Padbury, R., Brooke-Smith, M., Crawford, M., Adam, R., Koch, M., Makuuchi, M., Dematteo, R. P., Christophi, C., Banting, S., Usatoff, V., Nagino, M., Maddern, G., Hugh, T. J., Vauthey, J. N., Greig, P., Rees, M., Yokoyama, Y., Fan, S. T., Nimura, Y., Figueras, J., Capussotti, L., Buchler, M. W. & Weitz, J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011. 149:713-24.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>

Rahnemai-Azar, A. A., Cloyd, J. M., Weber, S. M., Dillhoff, M., Schmidt, C., Winslow, E. R. & Pawlik, T. M. Update on Liver Failure Following Hepatic Resection: Strategies for Prediction and Avoidance of Post-operative Liver Insufficiency. *J Clin Transl Hepatol*. 2018. 6:97-104.
<https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00060>

Ribeiro, H. S., Costa, W. L., Jr., Diniz, A. L., Godoy, A. L., Herman, P., Coudry, R. A., Begnami, M. D., Mello, C. A., Silva, M. J., Zurstrassen, C. E. & Coimbra, F. J. Extended preoperative chemotherapy, extent of liver resection and blood transfusion are predictive factors of liver failure following resection of colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2013. 39:380-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.12.020>

Ringe, K. I., Husarik, D. B., Sirlin, C. B. & Merkle, E. M. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2010. 195:13-28. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4392>

Robert, P., Violas, X., Grand, S., Lehericy, S., Idee, J. M., Ballet, S. & Corot, C. Linear Gadolinium-Based Contrast Agents Are Associated With Brain Gadolinium Retention in Healthy Rats. *Invest Radiol*. 2016. 51:73-82. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000241>

Rubbia-Brandt, L., Audard, V., Sartoretti, P., Roth, A. D., Brezault, C., Le Charpentier, M., Dousset, B., Morel, P., Soubrane, O., Chaussade, S., Mentha, G. & Terris, B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2004. 15:460-6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh095>

Saito, K., Ledsam, J., Sourbron, S., Hashimoto, T., Araki, Y., Akata, S. & Tokuuye, K. Measuring hepatic functional reserve using low temporal resolution Gd-EOB-DTPA dynamic contrast-enhanced MRI: a preliminary study comparing galactosyl human serum albumin scintigraphy with indocyanine green retention. *Eur Radiol*. 2014. 24:112-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2983-y>

Saito, K., Ledsam, J., Sourbron, S., Otaka, J., Araki, Y., Akata, S. & Tokuuye, K. Assessing liver function using dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with a standard 5-phase imaging protocol. *J Magn Reson Imaging*. 2013. 37:1109-14. <https://doi.org/10.1002/jmri.23907>

Sakka, S. G. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care*. 2007. 13:207-14. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328012b268>

Schieda, N., Blaichman, J. I., Costa, A. F., Glikstein, R., Hurrell, C., James, M., Jabehdar Maralani, P., Shabana, W., Tang, A., Tsampalieros, A., Van Der Pol, C. B. & Hiremath, S. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: A Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can J Kidney Health Dis.* 2018. 5:2054358118778573. <https://doi.org/10.1177/2054358118778573>

Schneider, P. D. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am.* 2004. 84:355-73. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(03\)00224-X](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(03)00224-X)

Sepponen, R. E., Pohjonen, J. A., Sipponen, J. T. & Tanttu, J. I. A method for T1 rho imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 1985. 9:1007-11. <https://doi.org/10.1097/00004728-198511000-00002>

Shen, Y., Goerner, F. L., Snyder, C., Morelli, J. N., Hao, D., Hu, D., Li, X. & Runge, V. M. T1 relaxivities of gadolinium-based magnetic resonance contrast agents in human whole blood at 1.5, 3, and 7 T. *Invest Radiol.* 2015. 50:330-8. <https://doi.org/10.1097/RLI.000000000000132>

Shindoh, J., Truty, M. J., Aloia, T. A., Curley, S. A., Zimmitti, G., Huang, S. Y., Mahvash, A., Gupta, S., Wallace, M. J. & Vauthey, J. N. Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. *J Am Coll Surg.* 2013. 216:201-9. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.10.018>

Simoneau, E., Aljiffry, M., Salman, A., Abualhassan, N., Cabrera, T., Valenti, D., El Baage, A., Jamal, M., Kavan, P., Al-Abbad, S., Chaudhury, P., Hassanain, M. & Metrakos, P. Portal vein embolization stimulates tumour growth in patients with colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford).* 2012. 14:461-8. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00476.x>

Smith, A. D. & Veniero, J. C. 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. 35:439-45. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e31821f4e29>

Sourbron, S., Sommer, W. H., Reiser, M. F. & Zech, C. J. Combined quantification of liver perfusion and function with dynamic gadoteric acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2012. 263:874-83. <https://doi.org/10.1148/radiol.12110337>

Stockmann, M., Lock, J. F., Malinowski, M., Niehues, S. M., Seehofer, D. & Neuhaus, P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford)*. 2010. 12:139-46. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00151.x>

Stockmann, M., Lock, J. F., Riecke, B., Heyne, K., Martus, P., Fricke, M., Lehmann, S., Niehues, S. M., Schwabe, M., Lemke, A. J. & Neuhaus, P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg*. 2009. 250:119-25. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ad85b5>

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. 34:362-6. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181cd3304>

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. 77:325-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.08.008>

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:e311-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.01.020>

Tohidinezhad, F., Eslami, S., Abu-Hanna, A. & Aliakbarian, M. Model for End-Stage Liver Disease and Seven Derivations to Prioritize Liver Transplant Candidates: Which Is the Winner? *Exp Clin Transplant*. 2018. 16:721-729. <https://doi.org/10.6002/ect.2017.0149>

Tschirch, F. T., 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. 18:1577-86. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-0929-6>

Uesaka, K., Nimura, Y. & Nagino, M. Changes in hepatic lobar function after right portal vein embolization. An appraisal by biliary indocyanine green excretion. *Ann Surg.* 1996. 223:77-83. <https://doi.org/10.1097/00000658-199601000-00011>

Van Beers, B. E., Pastor, C. M. & Hussain, H. K. Primovist, Eovist: what to expect? *J Hepatol.* 2012. 57:421-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.01.031>

Van Den Broek, M. A., Olde Damink, S. W., Dejong, C. H., Lang, H., Malago, M., Jalan, R. & Saner, F. H. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int.* 2008. 28:767-80. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01777>

Van Lienden, K. P., Van Den Esschert, J. W., De Graaf, W., Bipat, S., Lameris, J. S., Van Gulik, T. M. & Van Delden, O. M. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013. 36:25-34. <https://doi.org/10.1007/s00270-012-0440-y>

Vera, D. R., Krohn, K. A., Stadalnik, R. C. & Scheibe, P. O. Tc-99m-galactosyl-neoglycoalbumin: in vivo characterization of receptor-mediated binding to hepatocytes. *Radiology.* 1984. 151:191-6. <https://doi.org/10.1148/radiology.151.1.6701314>

Verloh, N., Haimerl, M., Zeman, F., Schlabeck, M., Barreiros, A., Loss, M., Schreyer, A. G., Stroszczyński, C., Fellner, C. & Wiggermann, P. Assessing liver function by liver enhancement during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur Radiol.* 2014. 24:1013-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3108-y>

Verloh, N., Haimerl, M., Zeman, F., Teufel, A., Lang, S., Stroszczyński, C., Fellner, C. & Wiggermann, P. Multivariable analysis of clinical influence factors on liver enhancement of Gd-EOB-DTPA-enhanced 3T MRI. *Rofo*. 2015. 187:29-35. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385211>

Wang, Y. X., Yuan, J., Chu, E. S., Go, M. Y., Huang, H., Ahuja, A. T., Sung, J. J. & Yu, J. T1rho MR imaging is sensitive to evaluate liver fibrosis: an experimental study in a rat biliary duct ligation model. *Radiology*. 2011. 259:712-9. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101638>

Wibmer, A., Aliya, Q., Steininger, R., Trauner, M., Maresch, J., Muhlbacher, F. & Ba-Ssalamah, A. Liver transplantation: impaired biliary excretion of gadoxate is associated with an inferior 1-year retransplantation-free survival. *Invest Radiol*. 2012. 47:353-8. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e318245f7be>

Wiesner, R. H., McDiarmid, S. V., Kamath, P. S., Edwards, E. B., Malinchoc, M., Kremers, W. K., Krom, R. A. & Kim, W. R. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl*. 2001. 7:567-80. <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.25879>

Yamada, A., Hara, T., Li, F., Fujinaga, Y., Ueda, K., Kadoya, M. & Doi, K. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2011. 260:727-33. <https://doi.org/10.1148/radiol.11100586>

Yokoyama, Y., Nagino, M. & Nimura, Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World J Surg*. 2007. 31:367-74. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0526-2>

Yoon, J. H., Choi, J. I., Jeong, Y. Y., Schenk, A., Chen, L., Laue, H., Kim, S. Y. & Lee, J. M. Pre-treatment estimation of future remnant liver function using gadoxetic acid MRI in patients with HCC. *J Hepatol*. 2016a. 65:1155-1162. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.024>

Yoon, J. H., Lee, J. M., Paek, M., Han, J. K. & Choi, B. I. Quantitative assessment of hepatic function: modified look-locker inversion recovery (MOLLI) sequence for T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MR imaging. *Eur Radiol.* 2016b. 26:1775-82. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3994-7>

Zhang, Z. Q., Xiong, L., Zhou, J. J., Miao, X. Y., Li, Q. L., Wen, Y. & Zou, H. Ability of the ALBI grade to predict posthepatectomy liver failure and long-term survival after liver resection for different BCLC stages of HCC. *World J Surg Oncol.* 2018. 16:208. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1500-9>

Zorzi, D., Laurent, A., Pawlik, T. M., Lauwers, G. Y., Vauthey, J. N. & Abdalla, E. K. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2007. 94:274-86. <https://doi.org/10.1002/bjs.5719>

Zou, H., Yang, X., Li, Q. L., Zhou, Q. X., Xiong, L. & Wen, Y. A Comparative Study of Albumin-Bilirubin Score with Child-Pugh Score, Model for End-Stage Liver Disease Score and Indocyanine Green R15 in Predicting Posthepatectomy Liver Failure for Hepatocellular Carcinoma Patients. *Dig Dis.* 2018. 36:236-243. <https://doi.org/10.1159/000486590>

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm, Direktor des CharitéCentrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, der mir an der Charité die exzellente klinische und wissenschaftliche Ausbildung ermöglicht hat. Seine Förderung und Fürsprache schufen die fachlichen und technischen Voraussetzungen, welche es mir gestatteten, die vorliegende Arbeit durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dominik Geisel, meinem herausragenden akademischen und klinischen Lehrer, ohne dessen Förderung und Freundschaft diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank geht darüber hinaus an zahlreiche Kolleginnen und Kollegen der Radiologie und der Neuroradiologie sowie aus anderen Fachbereichen, die meinen Weg und die wissenschaftliche Arbeit begleitet und unterstützt haben. Stellvertretend seien hier Frau Dr. med. Oriane Scholz, Herr Dr. med. Ulrich Grupp, Herr PD Dr. med. Johannes Kahn, Herr Dr. med. Joost Wüstefeld, Herr Dr. med. Michael Jüngst, Frau Dr. med. Thula Walter-Rittel, Frau Dr. med. Gesine Knobloch, Herr Dr. med. Stefan Thieme, Herr Dr. med. Uli Fehrenbach, Frau Dr. med. Hanna Münzfeld, Frau Dr. med. Marta Della Seta, Herr Dr. med. Christoph Maier, Herr Dr. med. Frederik Schäfer, Herr Dr. med. Jonas Stief, Herr Dr. med. Felix Feldhaus, Herr Dr. med. Felix Döllinger, Herr PD Dr. med. Alexander Pöllinger, Herr PD Dr. med. Ralf-Harto Hübner, Herr PD Dr. rer. nat. Lutz Lüdemann, Herr Dr. med. Alexander Beck, Herr PD Dr. med. Christian Grieser, Herr Prof. Dr. med. Timm Denecke, Herr Prof. Dr. med. Bernhard Gebauer, Frau Dr. med. Juliane Stöckel, Frau Dr. med. Anna Tietze, Herr Dr. med. Hans-Christian Bauknecht, Herr PD Dr. med. Eberhard Siebert und Herr Dr. med. Georg Bohner genannt.

Zudem möchte ich mich bei den von mir mitbetreuten Doktoranden David Petschelt und Anna Mayerhofer bedanken.

Mein Dank geht auch an die Nachwuchskommission der Charité (Vorsitzender Prof. Dr. Achim Kramer) für die Förderung mittels des „Rahel-Hirsch-Habilitationsstipendiums“, welches mir die selbstständige Forschungstätigkeit und die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglichte.

Mein spezieller Dank gilt meinem Mann Sebastian und meinen Eltern für die fortwährende Unterstützung auf allen Ebenen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité –Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift