

Aus dem:
CharitéCentrum für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin (CC 6)
Klinik für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)
Direktor: Prof. Dr. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

**Bildgebende Verfahren zur Optimierung der prä- und postoperativen
Versorgung der Abdomen- und Viszeralchirurgie**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Timo Alexander Auer

aus Berlin

Eingereicht: Juli 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter*in: Prof. Dr. med. Thomas Vogl

2. Gutachter*in: Prof. Dr. med. Christoph Düber

Gewidmet

meinem Stiefgroßvater Dr. med. Wilhelm Kuhfuß,
der schon früh zu meinem Wunsch beitrug, Arzt zu werden.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1. Präoperative Bildgebung fokaler Leberläsionen	6
1.2. Post-operative Bildgebung in der Abdomen- und Viszeralchirurgie	10
1.3 Zielsetzung der Arbeit	14
2. Darstellung der eigenen Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext	15
2.1 Präoperative Bildgebung zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen	15
2.1.1 Stellenwert CEUS bei fokalen Leberläsionen	16
2.1.2 FNH vs. Gd-EOB enhancender HCA	30
2.2. Postoperative Bildgebung in der hepatobiliären und Pankreaschirurgie	42
2.2.1 PoSSe-MRT zur Detektion postoperativer Verhalte	43
2.2.2 CT Split-Bolus-Protokoll beim Pankras-Ca und CCC	54
2.2.3 Prognose von Rezidiven am Resektionsrand kolorektaler Lebermetastasen	60
2.3. Pneumatosis Intestinalis und porto-mesenterico-venöses-Gas bei viszeralchirurgischen und onkologischen Patient*innen	69
2.3.1 Pneumatosis Intestinalis - eine Multicenterstudie.	70
3. Diskussion	82
3.1 Präoperative Bildgebung fokaler Leberläsionen: Grenzen und Möglichkeiten	83
3.2. Postoperative Bildgebung in der hepatobiliären und Pankreaschirurgie: Komplikationsmanagement und Surveillance-Optimierung.	86
3.3 Pneumatosis Intestinalis: Bedeutung und Prognose bei viszeral- chirurgischen und onkologischen Patient*innen	89
3.4 Limitationen	90
4. Zusammenfassung	91
Übersicht der verwendeten Originalarbeiten	94
Literaturanhang der verwendeten Veröffentlichungen	96
Danksagung	108

Abkürzungsverzeichnis

ALARA	-	<i>As Low As Reasonable Achievable</i>
AUC	-	<i>Area under the Curve</i>
CCC	-	Cholangiozelluläres Karzinom
CDTI	-	CT-Dosisindex
CEUS	-	<i>Contrast-enhanced Ultrasonography</i>
CT	-	Computertomographie
d		<i>Days (Tage)</i>
DLP	-	Dosislängenprodukt
EFSUMB	-	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
FNH	-	Fokal noduläre Hyperplasie
Gd-BOPTA	-	Gadobenat Dimenglumin
Gd-EOB	-	Gadoxetsäure
HASTE	-	<i>Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo</i>
HCA	-	Hepatozelluläres Adenom
HCC	-	Hepatozelluläres Karzinom
bHCA	-	b-Catenin aktiviertes HCA
IHCA	-	Inflammatorisches HCA
HHCA	-	HNF-1a-inaktivierten
shHCA	-	<i>Sonic Hedgehog</i> HCA
UHCA	-	Unklassifiziertes HCA
KM	-	Kontrastmittel
KI	-	Konfidenzintervall
MPP	-	Multiphasisches Protokoll
MRT	-	Magnetresonanztomographie
NPV	-	Negativer prädiktiver Voraussagewert
OATP	-	<i>Organic Anion-transporting Polypeptide</i>
OP	-	Operation
OR	-	Odds-Ratio
PET	-	Positronenemissionstomographie
PI	-	Pneumatis Intestinalis
PMVG	-	Porto-mesenterico-venöses Gas
PoSSe-MRT	-	<i>Postoperative Single-Sequence-MRT</i>
PPV	-	Positiver prädiktiver Voraussagewert
R	-	Resektionsstatus
ROI	-	<i>Region of Interest</i>
SBP	-	Split-Bolus-Protokoll

Die üblichen Abkürzungen der SI-Einheiten dürfen freundlicherweise vorausgesetzt werden

1. Einleitung

Die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Chirurgie und Radiologie unter Einsatz moderner bildgebender Verfahren verbessert nachhaltig die präoperative Diagnostik sowie das Erkennen und Behandeln von chirurgischen Komplikationen und den postoperativen Verlauf. Auch die Einbeziehung der Interventionsradiologie in das Spektrum chirurgischer Eingriffe ist zum Standard in der hochspezialisierten medizinischen Versorgung geworden.

Der in der Regel tägliche Austausch zwischen *Radiolog*innen* und *Chirurg*innen* dient dazu, eine möglichst individuelle Therapie zu planen und durchzuführen. Den *Radiolog*innen* steht hierzu insbesondere in der Abdominal- und Viszeralchirurgie ein breites Spektrum an Modalitäten zur Verfügung. Neben den Standardmethoden wie der Sonographie, der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) stehen auch Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) CT sowie der Kontrastmittel (KM)-unterstützte Ultraschall (CEUS, engl.: *Contrast Enhanced Ultrasonography*) zur Verfügung. Dazu zählen vor allem bei der CT und der MRT neue KM-Protokolle und Sequenzen zu vielversprechenden Ansätzen, die diagnostische Präzision zu erhöhen. Die präoperative Bildgebung dient neben der Diagnosestellung auch zur Beurteilung des Ausmaßes einer Erkrankung sowie dessen Lagebeziehung zu anatomisch chirurgisch relevanten Strukturen. Insbesondere in der Leberbildgebung nimmt die Differentialdiagnostik im Falle fokaler Leberläsionen eine Sonderrolle ein. In keinem anderen Organ des Abdomens ist das Spektrum an potentiellen Diagnosen dermaßen vielfältig, bereits eine einzige korrekte nicht-invasive Diagnose bestimmt das darauffolgende Therapiekonzept.

In der postoperativen Bildgebung stehen zeitlich zunächst das Erkennen direkter chirurgischer Komplikationen und dessen umgehende Kommunikation im Vordergrund, im weiteren Verlauf vor allem bei abdominal- und viszeralonkologischen Patient*innen ist es das Erkennen von Tumorrezidiven sowie die Verlaufsbeurteilung des Tumors. Des Weiteren muss in enger Absprache mit dem Chirurgen und in Abhängigkeit der Anamnese der Patient*innen unter Berücksichtigung der erfolgten Operationen auf die Detektion von Spätkomplikationen geachtet werden.

1.1. Präoperative Bildgebung fokaler Leberläsionen

Die Bildgebung nimmt in der präoperativen Planung der Leberchirurgie eine Schlüsselrolle ein. Maligne Tumoren (primäre und sekundäre) stellen hierbei die häufigste Indikation zur Resektion dar, aber auch benigne Leberläsionen (angeborene oder erworbene). Darüber hinaus zählen Traumata und Infektionen zu weiteren selteneren OP-Indikationen.

Der interdisziplinäre Dialog beinhaltet nicht nur differentialdiagnostische Überlegungen, sondern dient auch zur Festlegung des therapeutischen Vorgehens, ob konservativ, interventionelle-radiologisch oder chirurgisch. Nach chirurgischer Indikationsstellung müssen folgende Fragen von der Radiologie adressiert werden:

- Möglichst korrekte Charakterisierung und Detektion der Läsionen sowie deren Lage in der Leber.
- In Bezug darauf, exakte Darstellung der umgebenen anatomischen Verhältnisse, insbesondere der hepatischen Gefäßanatomie.
- Falls nötig, Aussage über das Volumen zu erhaltenem Leberabschnitt zum Abschätzen der Funktionalität des Lebergewebes.

Fokale Leberläsionen treten bei ca. 5% der Gesamtbevölkerung auf. Oft fallen diese als Zufallsbefunde im Rahmen von Routineuntersuchungen auf, und während nur ein Bruchteil dieser Läsionen einer Therapie bedarf, ist es essentiell, das Spektrum und die Bandbreite an Differentialdiagnosen zu kennen, um Läsionen, die einer dringlichen oder sofortigen Therapie bedürfen, schnellstmöglich herauszufiltern (*Abbildung 1*) (1-3).

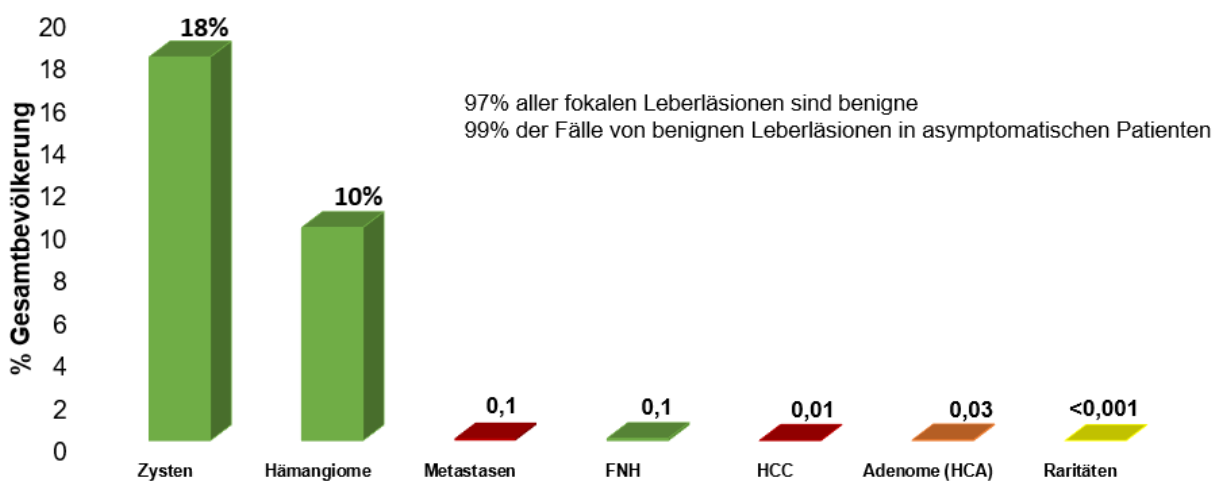


Abbildung 1: Frequenz fokaler Leberläsionen (1-3).

Wie aus *Abbildung 1* ersichtlich wird, gilt es in erster Linie, kongenitale Leberzysten und Hämangiome sicher zu diagnostizieren, da diese meist keiner weiteren Therapie bedürfen. Während unkomplizierte Zysten mit im Grunde genommen jeder Modalität sicher diagnostiziert werden können, bedarf es zur sicheren Identifikation des Hämangioms teilweise weiterführender KM-unterstützter Bildgebung, in der die Läsion typischerweise eine von peripher nach zentral führende Dynamik zeigt (sog. Irisblendenphänomen) (4, 5). Die MRT bleibt hierbei die Modalität mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit (6-8). Bei unklaren Befunden hat sich die CEUS (*engl. Contrast-enhanced Ultrasonography*) jedoch als zusätzlich nützlich erwiesen (9). Dies – die Frage nach dem Zusatznutzen des CEUS bei fokalen Leberläsionen mit unklarem Befund in schnittbildgebenden Verfahren – ist Gegenstand der vorliegenden Schrift (**Originalarbeit 1**) (10). Wie für eigentlich alle fokalen Leberläsionen gilt, dass, wenn die Diagnose nicht bildgebend gestellt werden kann, die Diagnose mittels bioptischer Sicherung erfolgen kann (11).

Anschließend verbleiben als wichtigste Differentialdiagnosen benigner gegenüber malignen fokalen Leberläsionen die Fokal noduläre Hyperplasie (FNH) und das hepatozelluläre Adenom (HCA). Jedoch ist auch die korrekte Abgrenzung zwischen FNH und HCA und derer Subtypen selbst von hoher klinischer Relevanz, da sich die folgenden Behandlungspfade und Risiken für die Patient*innen erheblich unterscheiden.

FNH sind die zweithäufigsten benignen Leberraumforderungen und kommen überproportional häufig bei Frauen zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr vor (12, 13). HCA treten noch häufiger verstärkt bei jungen Frauen, wobei hier der Zusammenhang zwischen Inzidenz und der Einnahme oraler Antikontrazeptiva als bewiesen gilt (14-16). Darüber hinaus gelten Übergewicht, Diabetes Mellitus Typ II, Steroidabusus und Glykogenspeichererkrankungen als prädisponierende Faktoren (4). Trotz klinisch unterschiedlicher Verläufe unterschied man lange Zeit nicht zwischen verschiedenen HCA Subtypen. Seit 2006 unterschied die Bordeaux-Klassifikation vier Subtypen, den inflammatorischen Subtyp (IHCA), den HNF-1a-inaktivierten Subtyp (HHCA), den b-Catenin aktivierten Subtyp (bHCA) und den unklassifizierten Subtyp (UHCA) (17-21). Bereits diese Klassifikation führte zu grundlegenden Änderungen der Behandlungspfade, ebenfalls jedoch zu Änderungen hinsichtlich der Abgrenzung zu FNH, da sich die Subtypen bzgl. ihrer Tendenz zu entarten (bHCA) und Neigung zu rupturieren und somit konsekutiv zu einer Blutung zu führen (IHCA), unterscheiden (20,

21). Alle großen die Subtypen unterscheidenden HCA-Studien beziehen sich auf die Bordeaux-Klassifikation (22-26). Zuletzt wurde die Klassifikation 2017 um drei weitere Subtypen erweitert, wobei das bHCA weiter in einen in Exon 3 und einen in Exon 7/8 mutierten Subtyp unterteilt wurde sowie ein weiterer Subtyp mit dem Namen *Sonic Hedgehog* Subtyp (shHCA) unterschieden wird (27, 28). Bisher fehlen jedoch größere radiologische Studien, was auf die Rarität dieser Entität an sich zurückzuführen ist.

Wie bereits erwähnt, ist die korrekte nicht-invasive bildmorphologische Unterscheidung zwischen FNH und HCA essentiell, da davon die darauffolgende Behandlungsentscheidung abhängig ist und sich unterscheidet, und es sich zudem meist um junge und gesunde Patient*innen handelt, die sich so einer großen OP unterziehen müssen. Während FNH in der Regel konservativ behandelt werden, werden einige Adenome in Abhängigkeit von Größe und Subtyp sowie dem damit verbundenen Entartungsrisiko sowie der Gefahr einer Spontanblutung reseziert (4, 27-33).

Auch für die Diagnose und Differenzierung von FNH und HCA ist die MRT der Goldstandard (4). Ein Durchbruch in der Differenzierung von HCA und FNH gelang durch den Einsatz von hepatobiliären Kontrastmitteln wie Gadoxetsäure (Gd-EOB; Primovist oder Eovist, Bayer Pharma Berlin, Deutschland) oder Gadobenat Dimenglumin (Gd-BOPTA; Multihance, Bracco Imaging, Italien) (29, 34-38). Darüber hinaus wird auch ein Zusatznutzen durch den Einsatz von Gd-EOB in der Subklassifizierung von HCA kontrovers diskutiert (24, 26, 39, 40). Da Standardsequenzen und konventionelle MR-Features sowie KM-Dynamiken es nicht zulassen, sicher zwischen FNH und HCA zu unterscheiden, und sich die Läsionen sogar teilweise stark ähneln, war es umso wichtiger, dass Studien zu dem Schluss kamen, dass eine sichere Differenzierung aufgrund des Signalverhaltens in der hepatobiliären Spätphase möglich ist (29, 36). Grund für die unterschiedliche Aufnahme von hepatobiliären KM sind Veränderungen hepatozellulärer Transportprofile. Während sog. OATP (*Organic Anion-transporting Polypeptide*) – Transporter für die sinusoidale Aufnahme in den Hepatozyten bei FNH vermehrt an der basolateralen Membran exprimiert werden, fehlen diese teilweise ganz oder werden bei HCA nur fokal exprimiert (29, 41, 42). Dementsprechend zeigten FNH in Studien eine kräftige Gd-EOB Aufnahme und somit ein iso- bis hyperintenses Signalverhalten, während die meisten HCA sich im Vergleich zu umliegendem Lebergewebe als überwiegend hypointens darstellen (4, 24, 34, 36, 40). Nur in

Ausnahmen können FNH auch ein atypisches partiell hypointenses Erscheinungsbild oder ein randständiges Enhancement in der hepatobiliären Spätphase zeigen (29, 35, 36, 43). Im Gegensatz dazu zeigen immer mehr Studien, dass auch eine Subgruppe an HCA eine signifikante Gd-EOB Aufnahme in der hepatobiliären zeigt und somit (partiell) iso- bis hyperintens zum umliegenden Gewebe sein kann. Einige HCA zeigen sogar ein dermaßen kräftiges Gd-EOB Enhancement, dadurch dass sie vortäuschen können, wie eine typisch FNH in der Spätphase zu imponieren, was den Begriff der sog. „*FNH mimicking HCA*“ geprägt hat (26, 44, 45). Diese atypischen Erscheinungsbilder sorgen für die Gefahr eines sogenannten *Pitfalls*, die zu einer Fehldiagnose und somit unnötigen Biopsien oder im schlimmsten Falle zu Operationen führen. Folglich bedarf es auch Kriterien, sicher atypische FNHs und HCA mit dem eben beschriebenen Erscheinungsbild zu charakterisieren. Dies, die korrekte Differenzierung von in der hepatobiliären Spätphase Gd-EOB enhancenden HCA von FNH, ist Gegenstand der vorliegenden Schrift (**Originalarbeit 2**) (46).

Selbstverständlich spielt auch die Differenzierung gegenüber malignen Neoplasien eine zentrale Rolle. Die Abgrenzung von HCA und dem häufigsten malignen lebereignen Tumor, dem hepatozellulären Karzinom (HCC), gelingt in erster Linie auch über die Anamnese. Ebenso wie bei HCA existiert bei der wichtigsten Differentialdiagnose, dem HCC, ein Stereotyp. So entsteht ein Großteil aller HCCs auf dem Boden einer chronisch viralen Hepatitis C oder einer (ggf. damit assoziierten) Leberzirrhose (47). Bildmorphologisch charakterisierend für ein HCC ist eine arterielle Hyperperfusion in Kombination mit einem venösen *Wash-Out*. Ab einer Größe von 2 cm reicht dieses bildmorphologische Kriterium aus, um die Diagnose HCC in einer zirrhotischen Leber zu stellen, was den Stellenwert der radiologischen Diagnostik fokaler Leberläsionen nochmals hervorhebt (47). Das HCC ist ebenso wie das HCA in der Regel hypointens, jedoch vor allem in der nicht zirrhotischen Leber ist hier die Anamnese wegweisend. Die FNH kann hingegen gut aufgrund ihres Signalverhaltens in der hepatobiliären Spätphase vom HCC unterschieden werden (4, 47). In der zirrhotischen Leber ist das CCC als zweithäufigster Lebertumor gegenüber dem HCC die wichtigste Differentialdiagnose (48). Ein randständiges KM-Enhancement, ein fehlendes *Wash-Out*, eine retrahierte Kapsel und dilatierte Gallengänge sprechen für das CCC, wobei insbesondere bei HCC-CCC-Misch-Tumoren und HCC-Subtypen eine histologische Sicherung erforderlich ist (48-51). Darüber hinaus stellen Lebermetastasen als häufigste maligne Raumforderung der Leber ein weiteres breites

Spektrum an Differentialdiagnosen dar. Neben individuellen bildmorphologischen Charakteristika ist hier vor allem der Primarius prognostisch richtungsweisend (52).

1.2. Post-operative Bildgebung in der Abdomen- und Viszeralchirurgie

Direkt nach der Operation geht es um das Erkennen und Behandeln postoperativer Komplikationen. Neben der engen klinischen Führung und laborchemischen Kontrollen spielt auch hier die Radiologie durch ihre Bildgebung, jedoch auch durch das interventionell radiologische Behandeln eine Schlüsselrolle.

Eine der häufigsten Komplikationen, die es in der hepatobiliären und Pankreaschirurgie zu beherrschen gilt, ist die Ausbildung von Verhaltformationen. Grund hierfür sind zumeist enterische, biliäre oder pankreatische Leckagen oder Fisteln im Bereich der Anastomosen und Resektionsränder (53, 54). Diese Flüssigkeitskolektionen neigen dazu, sich zu superinfizieren und stellen potentiell einen septischen Fokus dar, der den klinischen Verlauf erheblich beeinflusst. Dazu können insbesondere Verhalte, die von Pankreasfisteln oder Leckagen gespeist werden, Gefäße andauern und zu lebensbedrohlichen Blutungen führen. Folglich müssen die Verhalte der eben erwähnten Konstellationen drainiert werden (55, 56). Aufgrund seiner universellen Verfügbarkeit ist die Sonographie des Abdomens die erste bildgebende Modalität zur Detektion postoperativer Flüssigkeitskolektionen (57). Die Nachteile der Sonographie sind neben der Untersucherabhängigkeit, Reproduzierbarkeit und oft fehlenden Möglichkeit der Abspeicherung der Bilder auf Station auch die eingeschränkte dreidimensionale Darstellung. Darüber hinaus können postoperative Luft oder die Konstitution der Patient*innen die Untersuchungsbedingungen weiter einschränken. So ist auch bei unauffälligem Sonographiebefund bei anhaltendem klinischem Verdacht und auffälligem Laborbefund eine CT, im besten Falle mit KM, indiziert (58). Zeigt sich hier eine organisiert wirkende Flüssigkeitskolektion, ein abgekapselter Verhalt oder weitere Entzündungszeichen, folgt meist zeitnah eine perkutane (in der Regel CT-gestützt) oder transgastrale Drainagenanlage (59). Der Grund für die Entscheidung für ein CT und gegen eine MRT als schnittbildgebendes Verfahren zur Detektion von Verhalten ist die kurze Untersuchungsdauer. Jedoch stellen aufgrund immer schnellerer Akquisitionszeiten hochauflösende und gegenüber Atemartefakten robuste MRT-Sequenzen ebenfalls eine Alternative als Schnittbildgebung zur Detektion von Flüssigkeitsverhalten dar. Der Vorteil gegenüber der CT ist die Reduktion der unnötigen Strahlenbelastung und das Einsparen von CT-KM, die ebenfalls mit Risiken

verbunden ist. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob solche ultraschnelle MRT-Sequenzen geeignet sind, und inwiefern sie sich in den klinischen Workflow einbinden lassen. Dies, die Evaluation einer einzelnen MRT-Sequenz im postoperativen Zustand nach hepatobiliärer und Pankreaschirurgie zur Indikationsstellung zur Drainagenanlage bei Flüssigkeitsverhalten, ist Gegenstand der vorliegenden Schrift (**Originalarbeit 3**) (60).

Im langfristigen postoperativen Verlauf steht in der hepatobiliären und Pankreaschirurgie, da es sich häufig um onkologische Patient*innen handelt, das Erkennen oder Ausschließen eines Tumorrezidivs sowie die Verlaufsbildgebung des Tumors im Vordergrund. So sind die jeweiligen bildgebenden Verlaufskontrollen fest in evidenz- und konsensbasierten nationalen oder internationalen Leitlinien festgehalten. So empfiehlt beispielsweise die nationale „S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ für biliäre Karzinome im postoperativen Zustand unter Chemotherapie Kontrollen alle sechs bis zwölf Wochen mit einer diagnostisch am besten geeigneten Schnittbildgebung. Die Interpretation im klinischen Alltag sollte sich dabei an den Auswertepinzipien von RECIST (*Response Assessment Criteria in Solid Tumors*) 1.1 orientieren (61). Für das CCC und das Pankreaskarzinom werden KM-unterstützte mehrphasige CT- und MRT-Protokolle empfohlen (62, 63). Um Rezidivläsionen optimal abgrenzen zu können sowie deren Lagebeziehung zu den detaillierten anatomischen Strukturen zu visualisieren, werden üblicherweise hierfür eine arterielle, portalvenöse und venöse KM-Phase im CT empfohlen (64). Dem Radiologen obliegt jedoch hierbei neben der Prüfung der Indikation auch die Entscheidung darüber, wie viele Phasen notwendig sind, um in Abhängigkeit der Patientengeschichte nur so viel Strahlung einzusetzen wie nötig, gleiches gilt für die Menge an Kontrastmittel.

Grund dafür ist, dass trotz technischer Fortschritte die Dosisreduktion ionisierender Strahlung ein unverändert wichtiges Thema ist, da Strahlung in direkter Korrelation zu einer erhöhten Inzidenz onkologischer Erkrankungen steht (65, 66). Hierbei hat die CT mit etwa 50% den größten Anteil medizinisch applizierter Strahlung (67). Die Radiologie hat in dieser Beziehung nach dem sogenannten ALARA-Prinzip (*As Low As Reasonable Achievable*) zu handeln (66). Ein sehr interessanter Ansatz zur Reduktion von durch CT erzeugter Strahlung ist die Verwendung von Split-Bolus-Protokollen (SBP) statt multiphasischer Protokolle (MPP). Das Prinzip beruht darauf, den KM-Bolus zeitlich aufzuteilen und nur einen einzigen Scan durchzuführen, während verschiedene Strukturen zugleich bestmöglich kontrastiert sind (68-72).

Bereits für zahlreiche Organsysteme und Fragestellungen wie in der Traumabildgebung, für HCC und in der thorakalen Bildgebung wurden SBP evaluiert, während im Bereich der hepatobiliären und Pankreasbildung die Evidenz als gering anzusehen ist, da hierzu nur einzelne Studien existieren (73-77). Dies, die Evaluation von CT-SPB im Vergleich zu MPP bei Patient*innen mit CCC und Pankreaskarzinom, ist Gegenstand der vorliegenden Schrift. (**Originalarbeit 4**) (78). Das Ziel von SPB-Protokollen ist nämlich neben der Reduktion an Strahlung eine gleichbleibende diagnostische Genauigkeit in der Detektion von Rezidiven vorzuhalten.

Neben der Detektion eines Rezidivs spielen auch die genauere bildmorphologische Charakterisierung und Lokalisation eine Rolle. Wie bereits dargelegt, stellen vor allem in der Abdominalchirurgie und Onkologie die schnittbildgebenden Verfahren CT und MRT den Goldstandard dar. Insbesondere im Bereich des hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinoms spielen Lokalrezidive nach Leberchirurgie mit Inzidenzraten zwischen 45-70% eine wichtige Rolle und beeinflussen so die Prognose des Patient*innen erheblich (79, 80). Nichtsdestotrotz kann bei hepatisch isoliertem Rezidiv mit wiederholter Resektion das Outcome verbessert werden. Umso wichtiger ist hierbei, das Rezidiv früh zu erkennen und exakt zu beschreiben (81, 82). Dies, die Evaluation der Lokalisation des hepatisch isolierten Rezidivs in Korrelation zum Resektionsstatus (R-Status) bei kolorektalen Lebermetastasen, ist Gegenstand der vorliegenden Schrift (**Originalarbeit 5**) (83).

Des Weiteren muss in enger Absprache mit dem Chirurgen und in Abhängigkeit der Anamnese des Patient*innen unter Berücksichtigung der erfolgten Operationen auf der Detektion von Spätkomplikationen geachtet werden. Hierbei sind vor allem Infektionen mit septischem Verlauf gefürchtet.

Ein radiologisches und histopathologisch verifiziertes Bild, das vor allem bei chirurgischen Patient*innen in Zusammenhang mit einer Sepsis und einer Darmischämie assoziiert ist, ist das Bild der Pneumatosis Intestinalis (PI). Die PI ist definiert als die Ansammlung von Gas in der Mukosa oder Submukosa des Gastrointestinaltrakt (84). Die Ätiologie und Pathophysiologie hinter der PI ist komplex und mit großer Sicherheit multifaktoriell bedingt. Als weitestgehend gesichert gelten die Theorie einer intestinalen luminalen Gasproduktion und die Gasproduktion ausgehend von Bakterien (85-87). Daneben wird auch eine Assoziation eines Gastransfers aus dem respiratorischen System diskutiert (88-90). Neben hochakuten

Ätiologien wie der erwähnten Sepsis, Darmischämie oder obstruktiven Genesen wuchs über die Jahre die Aufmerksamkeit und die Evidenz für Konstellationen, in der die PI nicht mit einem klinisch komplizierten Verlauf assoziiert und in der Folge innerhalb bildmorphologischer Kontrollen vollständig reversibel war. Mittlerweile sind bis über 100 assoziierte Krankheitsbilder, von Pathologien des Respirationstrakts und von möglichen pharmakologischen Nebenwirkungen oder als Begleitphänomen immunsupprimierter oder onkologischer Patient*innen unter Chemotherapie, beschrieben (91-93). Die bildgebende Modalität zur Diagnose einer PI ist die CT (94, 95).

Bei sehr ausgeprägte PI-Befunden kann das Gas bis über die in Mesenterialvenen treten und kann vor dort aus bis in die Leber gelangen und so das Vollbild einer PI mit porto-mesenterico-venösem Gas verursachen. Obwohl auch hier einige seltene Fälle beschrieben sind, die auch reversibel sein können, gilt die Ko-Existenz der PI und PMVG als eindeutig prognoseverschlechternder Indikator (84, 91, 96-103). Folglich kann die PI, insbesondere bei Vorliegen von PMVG, ein raschen therapeutisches Handelns erfordern. Hierzu muss nach Diagnose im CT der Bildbefund unverzüglich mit einem Chirurgen besprochen werden, um in Abhängigkeit von der Klinik die differentialdiagnostisch gefährlichsten Pathologien (Ischämie, Sepsis, Ileus) abzuklären und die weitere Therapie dementsprechend zu planen (84, 97).

Obwohl die bildmorphologische Diagnose von PI und PMVG seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver Diskussion ist, existieren nur wenige Studien mit großen Patientenkollektiven oder multizentrischen Design. Insbesondere für die sog. „benignen“ reversiblen Verläufe basieren die verfügbaren Daten fast ausschließlich aus Fallberichten oder Serien (91, 93). Darüber hinaus existieren nur wenige Daten über Ansätze, welche Faktoren bei Patient*innen mit PI und PMVG eine Rolle spielen und den klinischen Verlauf beeinflussen. Dies, die Auswertung eines großen Kollektivs mit Patient*innen mit der bildmorphologischen Diagnose einer PI und ggf. PMVG in einem multizentrischen Design, ist Gegenstand der vorliegenden Schrift. (**Originalarbeit 6**) (104).

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Chirurgie und Radiologie trägt zur Verbesserung der präoperativen Diagnostik und Behandlung bei. Zudem ermöglichen auf den Patient*innen abgestimmte Verlaufsbildgebungen eine individuelle post-operative Versorgung und tragen zur Optimierung der *Surveillance* bei.

Die präoperative Bildgebung dient hierbei neben der Diagnosestellung auch zur Beurteilung des Ausmaßes einer Erkrankung sowie deren Lagebeziehung zu anatomisch chirurgisch relevanten Strukturen. Im akuten post-operativen Zustand steht das Erkennen von Komplikationen im Vordergrund, während im weiteren Verlauf die Detektion von Tumorrezidiven sowie die Verlaufsbeurteilung der Tumorerkrankung beurteilt werden müssen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird zunächst der Zusatznutzen des CEUS bei fokalen Leberläsionen mit unklarem Befund in schnittbildgebenden Verfahren untersucht. (**Originalarbeit 1**). Mit Hilfe der darauffolgenden Arbeit soll untersucht werden, inwiefern eine korrekte Differenzierung in der hepatobiliären Spätphase Gd-EOB enhancender HCA von FNH möglich ist, um somit unnötige Punktionen oder Operationen zu vermeiden (**Originalarbeit 2**).

Im post-operativen Zustand soll evaluiert werden, ob durch Einsatz eines Kurzzeit-MRT-Protokolls nach hepatobiliärer und Pankreaschirurgie die Indikationsstellung zur Drainagenanlage bei Flüssigkeitsverhalten getroffen werden kann (**Originalarbeit 3**). Als Referenz sollen hierbei die in der klinischen Routine erprobten Modalitäten CT und Sonographie dienen. In der weiteren post-operativen Verlaufsbildgebung werden anschließend CT Split-Bolus-Protokolle mit multiphasischen Kontrastmittelprotokollen bei Patient*innen mit CCC und Pankreaskarzinom verglichen, inwiefern sich die diagnostische Genauigkeit zur Detektion von Tumorrezidiven unter Evaluation von Dosisreduktion und Bildqualität verhält (**Originalarbeit 4**). Weiter soll die Evaluation der Lokalisation des hepatisch isolierten Rezidivs bei kolorektalen Lebermetastasen untersucht werden (**Originalarbeit 5**).

Abschließend soll die bildmorphologische Diagnose einer Pneumatosis Intestinalis und ggf. porto-mesenterico venösen Gases in einem multizentrischen Design hinsichtlich Mortalität und möglicher prognostischer Faktoren zum Abschätzen des klinischen Outcomes untersucht werden (**Originalarbeit 6**).

2. Darstellung der eigenen Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext

2.1 Präoperative Bildgebung zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen

Die präoperative Bildgebung in der Leberchirurgie dient neben der korrekten Charakterisierung der Läsion auch der Darstellung wichtiger anatomischer Strukturen wie Gefäßen, Gallengängen und Organgrenzen sowie dem Bezug dieser zu der Läsion. In der modernen individualisierten Chirurgie muss die Radiologie abgestimmt auf Entität und dem geplanten Ausmaß der Resektion die richtige bildgebende Modalität und auch das Untersuchungsprotokoll planen.

Im Folgenden sollen mit Hilfe von zwei Studien (**Originalarbeiten 1 und 2**) aufgezeigt werden, welche Möglichkeiten schnittbildgebender und sonographischer Verfahren zur Verfügung stehen, um fokale Leberläsionen zu charakterisieren als auch, wie zur Unterscheidung von seltenen Läsionen hochentwickelte MRT-KM-Protokolle und Klassifikationssysteme dazu dienen können, diese korrekt zu diagnostizieren.

In **Unterpunkt 2.1.3** werden als weitere Arbeiten einmal eine für die Originalarbeit wegbereitende Studie aufgeführt sowie ein Ausblick zum Thema MR-morphologischer Subklassifizierung von HCCs gegeben.

2.1.1 Stellenwert CEUS bei fokalen Leberläsionen

(Erste Originalarbeit)

Auer TA, Fischer T, Marticorena Garcia SR, Penzkofer T, Jung EM, Hamm B,
Lerchbaumer MH

Value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Focal Liver Lesions (FLL) with
inconclusive findings on cross-sectional imaging

Clinical Hemorheology and Microcirculation 2020;74(3):327-339

<http://dx.doi.org/10.3233/CH-190718>

Die CEUS kann als erweiternde Diagnostik, insbesondere in Fällen, wo schnittbildgebende Verfahren zu keiner eindeutigen Diagnose kommen, wichtige Zusatzinformationen bzgl. einer weiteren Charakterisierung fokaler Leberläsionen ermöglichen. Hierzu wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie 146 Patient*innen eingeschlossen, bei denen eine CEUS durchgeführt worden war, weil in der Schnittbildgebung (CT oder MRT) keine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte. Die Sonographien wurden innerhalb von zwei Monaten nach der jeweiligen Schnittbildgebung von einem erfahrenen Radiologen der EFSUMB (*European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*) Stufe 3 durchgeführt.

Von den 146 untersuchten fokalen Leberläsionen waren 26% (38/146) maligne und 74% (108/146%) benigne. In der reinen Unterscheidung, eine Läsion als maligne oder benigne einzustufen, erzielte die CEUS eine AUC von 0.95 und diese mit einer Sensitivität von 92% (95%-KI, 79-97) und Spezifität von 98% (95%-KI, 93-99). Die reine Sensitivität für die korrekte Detektion benigner Läsionen betrug für die CEUS 98% (95%-KI, 96-100) und 92% (95%-KI, 78-98) für maligne Läsionen. Klassifiziert nach der Größe zeigt die CEUS die höchste diagnostische Genauigkeit mit einer AUC von 1.000 bei Läsionen <1cm. Die Genauigkeit sank bei Läsionen >2cm auf eine AUC von 0.924, letztendlich aufgrund einer niedrigeren Spezifität von 86% (95%-KI, 87-100).

Aus den gewonnenen Ergebnissen schlussfolgern wir, dass bei dignitätsunklaren fokalen Leberläsionen ohne eindeutige Diagnose in der Schnittbildgebung die CEUS als erweiternde bildgebende Modalität mit hoher diagnostischer Aussagekraft, ob eine Läsion benigne oder maligne ist, einen Zusatznutzen erbringt. Dieser Zusatznutzen scheint insbesondere bei kleinen Läsionen Geltung zu besitzen, während bei großen Läsionen die CEUS auch an ihre Limitationen gelangt.

2.1.2 FNH vs. Gd-EOB enhancender HCA

(Zweite Originalarbeit)

Auer TA, Walter-Rittel T, Geisel D, Schöning W, Schmelzle M, Müller M, Sinn B, Denecke T, Hamm B, Fehrenbach U

HBP-enhancing hepatocellular adenomas and how to discriminate them from FNH in Gd-EOB MRI

BMC Medical Imaging 2021; Feb 15;21(1):28.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12880-021-00552-0>

Der Einsatz von Gd-EOB zur nicht invasiven Charakterisierung von FNHs und HCAs im MRT brachte einen erheblichen Zusatznutzen, da FNHs in der Regel Gd-EOB in der hepatobiliären Spätphase aufnehmen und HCA nur zu Teilen bzw. gar nicht. Neue Studien zeigen jedoch, dass eine Subgruppe an HCAs auch oder zu Teilen signifikant Gd-EOB aufnehmen können und so die Abgrenzung zur FNH erschweren. Ziel der Studie war es, zwischen FNHs und Gd-EOB enhancenden HCAs zu unterscheiden. Hierzu wurden aus 100 histopathologisch bestätigten HCAs 40 Läsionen identifiziert, die als signifikant Gd-EOB enhancend eingestuft worden waren ($\geq 25\%$ intraläsionaler Gd-EOB-Uptake) und mit 28 FNHs (ebenfalls chirurgisch gesichert) verglichen wurden. Zwei erfahrene Body-Radiologen stufen hierbei den Gd-EOB-Uptake subjektiv in 25%-Schritten ein (25-50%, 50-75% und 75-100). Weiter wurden das *Lesion-to-Liver-Enhancement* in allen KM-Phasen quantifiziert und konventionelle MR-Features ausgewertet.

Das Scoring des Gd-EOB-Uptakes zeigte die höchste diagnostische Genauigkeit, wobei FNH signifikant stärker enhancenden (AUC: 0.848 (*Reader#1*); 0.920 (*Reader#2*) - **$p < 0.001$** - (Cut-off: 75%-100%). Darüber hinaus zeigten nur das Feature Lobulation und das Vorhandensein einer zentralen Narbe zumindest bei einem der zwei Reader eine AUC > 0.750. Den Einfluss des Gd-EOB-Uptakes als wichtigster Diskriminationsfaktor wurde durch die multivariante Analyse bestätigt (**$p = 0.001$** /OR:22.15 (*Reader#1*) und **$p < 0.001$** /OR:99.12 (*Reader#2*)). Die quantitativen KM-Analysen kamen dementsprechend ebenfalls zu einem signifikanten Ergebnis (**$p < 0.001$**).

Somit bleibt auch bei enhancenden HCA die genaue Charakterisierung des Gd-EOB-Uptakes das beste bildmorphologische Kriterium, um diese gegenüber einer FNH abzugrenzen.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



HBP-enhancing hepatocellular adenomas and how to discriminate them from FNH in Gd-EOB MRI

Timo Alexander Auer^{1,6*}, Thula Walter-Rittel¹, Dominik Geisel¹, Wenzel Schöning², Moritz Schmelzle², Tobias Müller³, Bruno Sinn⁴, Timm Denecke⁵, Bernd Hamm¹ and Uli Fehrenbach¹

Abstract

Background: Recent studies provide evidence that hepatocellular adenomas (HCAs) frequently take up gadoxetic acid (Gd-EOB) during the hepatobiliary phase (HBP). The purpose of our study was to investigate how to differentiate between Gd-EOB-enhancing HCAs and focal nodular hyperplasias (FNHs). We therefore retrospectively included 40 HCAs classified as HBP Gd-EOB-enhancing lesions from a sample of 100 histopathologically proven HCAs in 65 patients. These enhancing HCAs were matched retrospectively with 28 FNH lesions (standard of reference: surgical resection). Two readers (experienced abdominal radiologists blinded to clinical data) reviewed the images evaluating morphologic features and subjectively scoring Gd-EOB uptake (25–50%, 50–75% and 75–100%) for each lesion. Quantitative lesion-to-liver enhancement was measured in arterial, portal venous (PV), transitional and HBP. Additionally, multivariate regression analyses were performed.

Results: Subjective scoring of intralesional Gd-EOB uptake showed the highest discriminatory accuracies (AUC: 0.848 (R#1); 0.920 (R#2)— $p < 0.001$) with significantly higher uptake scores assigned to FNHs (Cut-off: 75%–100%). Typical lobulation and presence of a central scar in FNH achieved an accuracy of 0.750 or higher in at least one reader (lobulation—AUC: 0.809 (R#1); 0.736 (R#2); central scar—AUC: 0.595 (R#1); 0.784 (R#2)). The multivariate regression emphasized the discriminatory power of the Gd-EOB scoring ($p = 0.001$ /OR:22.15 (R#1) and $p < 0.001$ /OR:99.12 (R#2)). The lesion-to-liver ratio differed significantly between FNH and HCA in the PV phase and HBP (PV: 132.9 (FNH) and 110.2 (HCA), $p = 0.048$ and HBP: 110.3 (FNH) and 39.2 (HCA), $p < 0.001$), while the difference was not significant in arterial and transitional contrast phases ($p > 0.05$).

Conclusion: Even in HBP-enhancing HCA, characterization of Gd-EOB uptake was found to provide the strongest discriminatory power in differentiating HCA from FNH. Furthermore, a lobulated appearance and a central scar are more frequently seen in FNH than in HCA.

Keywords: Liver, Magnetic resonance imaging, Focal nodular hyperplasia, Hepatocellular adenoma, Gd-EOB

Key points

1. High signal intensity during the HBP, hence significant Gd-EOB enhancement, is not uncommon for HCA and may be a pitfall in differentiating HCA from FNH.

*Correspondence: timo-alexander.auer@charite.de

¹ Klinik Für Radiologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

2. The scoring system we introduced was found to provide high discriminatory power in differentiating HCA from FNH and may overcome imaging pitfalls.
3. Acceptable accuracies were also achieved with a lobulated appearance and presence of a central scar as both features are more common in FNH than in HCA.

Introduction

Focal nodular hyperplasia (FNH) and hepatocellular adenoma (HCA) are among the most benign solid neoplasms of the liver and have the highest incidence in young adolescent to middle aged women [1]. Especially for HCA, a correlation with intake of oral contraceptive pills (OCPs) has been reported [2–4]. Reliable noninvasive differentiation by liver imaging is crucial as treatment differs for FNH and HCA. FNHs are commonly treated conservatively, while HCA should be resected because subtypes tend to bleed spontaneously or may undergo malignant transformation [5–13].

Magnetic resonance imaging (MRI) is the imaging modality of choice for characterizing focal liver lesions (FLLs). Evidence is high for differentiation of benign liver lesions (especially HCA and FNH) using liver-specific contrast agents such as gadoxetic acid (Gd-EOB; Primovist or Eovist, Bayer Pharma, Berlin, Germany) or gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA; Multihance, Bracco Imaging, Italy) [5, 12, 14–19].

Published studies report significant hepatobiliary phase (HBP) Gd-EOB uptake for the majority of FNHs, resulting in iso- to hyperintensity to the surrounding liver, while most HCAs appear hypointense [8, 14, 15, 20, 21]. Occasional, FNHs may show atypical HBP appearances such as partial hypointensity or rim enhancement [5, 15, 22]. In contrast, a significant portion of HCAs, have recently been shown to appear (partially) hyperintense during the HBP, even mimicking the appearance of FNHs on Gd-EOB MRI [23–25]. These findings point to important pitfalls in differentiating FNH and HCA which could lead to unnecessary procedures like biopsies or surgery.

The purpose of this study was to determine how significantly Gd-EOB-enhancing HCA and FNH can be differentiated [26].

Materials and methods

Patients

Our institutional review board (Charité Ethics Committee, Charité – University Medicine Berlin) approved this retrospective study (internal registration number EA2/016/14) and waived informed consent due to its retrospective nature. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 2002 Declaration of Helsinki.

Imaging datasets were evaluated by two independent radiologists specialized in abdominal imaging (> 10 years of liver MRI experience). Primary endpoint was the discrimination between benign focal liver lesion, either FNH or HCA.

Patient enrollment

In a first step, all patients with histopathologically confirmed HCA lesions (n = 100) who underwent Gd-EOB-enhanced liver MRI between January 2008 and March 2019 were retrospectively identified from our institutional databases. A “blinded” pathologist evaluated all macroscopic and microscopic features of the lesions, followed by reprocessing for immunohistochemical analysis. HCAs were classified into the four major molecular subgroups based on their genetic and phenotypic characteristics according to the Bordeaux classification from 2006 (HNF-1a-mutated adenoma (HHCA), inflammatory adenoma (IHCA—formerly telangiectatic FNH), β -catenin-activated adenoma (bHCA), and unclassified adenoma (UHCA)) [11, 27–29]. Subdivided by subtype the 100 adenomas consisted out of 41% IHCA, 29% HHCA, 6% bHCA and 24% UHCA.

In a second step, two readers rated intralesional Gd-EOB uptake in steps of 25%. Both readers in consensus identified 40 HCA lesions with an intralesional Gd-EOB uptake greater than 25%, which were defined as significantly enhancing lesions [25]. In a third step, all histopathologically confirmed FNHs from January 2008 to March 2019 were retrospectively identified (n = 28) from the institutional databases who were examined with a Gd-EOB MRI. This inclusion process resulted in a final sample of 68 lesions—28 FNHs and 40 HCAs.

Some of the HCA patients participated in previous studies [15, 19, 25].

Imaging*

MRI was performed at either 1.5 T or 3.0 T MR scanner. Phased-array body coils were used in every patient. Standard imaging protocols included the following sequences: pre-contrast T2-weighted (T2-w) sequences with and without fat saturation (FS); T1-weighted (T1-w) sequences with and without FS (including in-/opposed-phase technique). After intravenous injection of Gd-EOB (0.025 mmol/kg body weight; flow rate of approximately 1–2 mL/s) and a 40 mL saline flush, multiphase T1-w 3D sequences with FS were acquired during breath-holds (arterial phase with a fixed delay of 18 s, portal venous phase with 55 s delay, and transitional phase with 90 s delay). The hepatobiliary phase was acquired with a 3D T1-w FS sequences 20 min after contrast administration [25].

Qualitative analysis

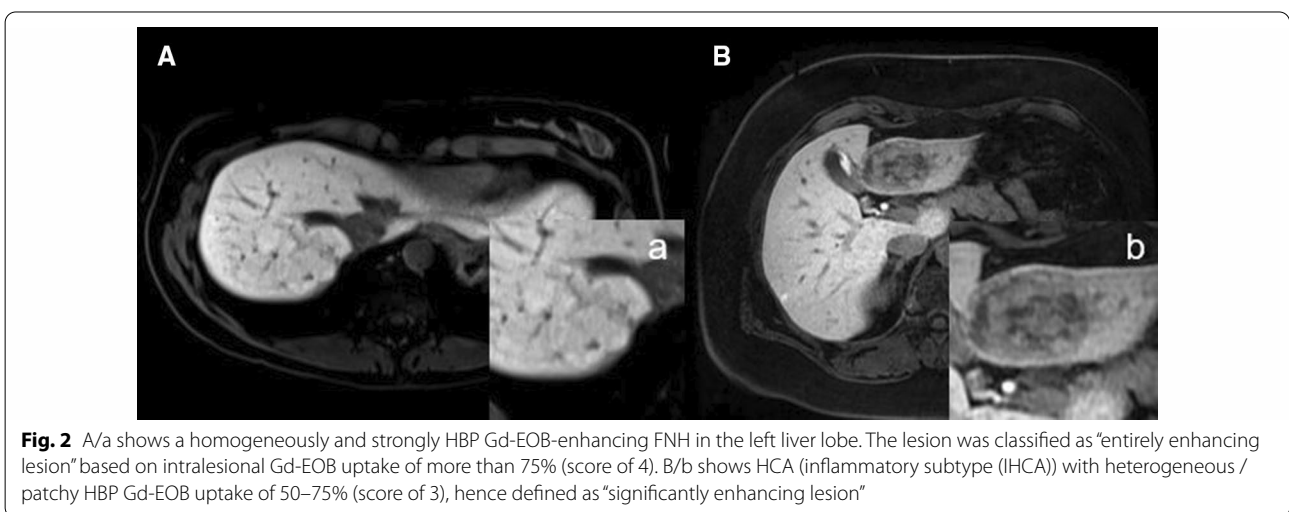
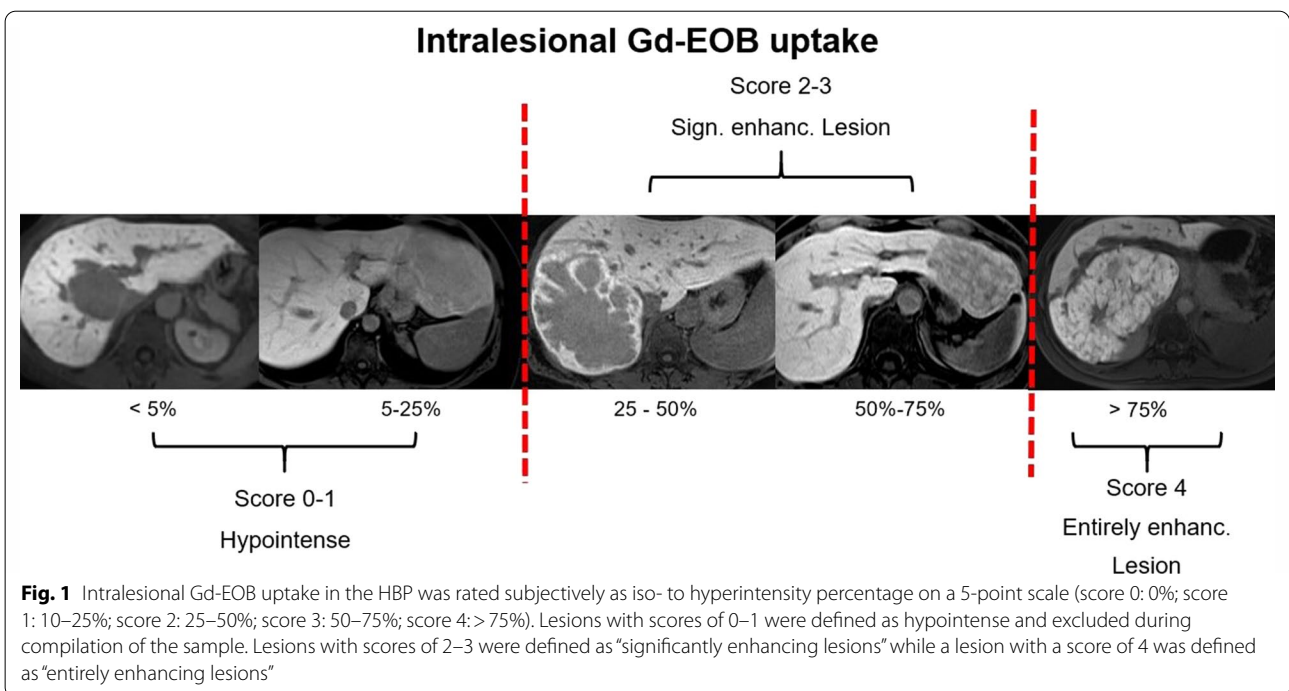
All images were read by two experienced radiologists specialized in abdominal / liver imaging (one with over 7 years and the other with over 10 years of MRI experience). Both readers were blinded to clinical data. The following qualitative parameters were recorded:

Gd-EOB-specific characteristics:

- Intralesional HBP Gd-EOB uptake was rated subjectively as intralesional percentage of iso- to hyperintense areas on a five-point scale (0: 0%; 1: 10–25%; 2:

25–50%; 3: 50–75%, and 4: >75%) (Fig. 1). Gd-EOB uptake scores of 0–1 were classified as “non-enhancing” and scores of 2–3 as “significantly enhancing lesion” [25]. Lesions with greater 75% uptake (score 4) were classified as “entirely enhancing lesion” (Fig. 1).

- Gd-EOB uptake pattern: homogeneous vs. heterogeneous/patchy (incomplete enhancement caused by a pseudocapsule, central scar or the appearance of an atoll sign were not rated as a sign of a heterogeneous Gd-EOB uptake) (Fig. 2).



Qualitative MRI features:

- Contrast enhancement (CE) behavior:
 - Arterial hyperenhancement (AHE): yes vs. no.
 - Portal venous (PV) wash-out: yes vs. no.
- Largest axial diameter (mm).
- Lobulated: yes vs. no.
- Pseudocapsule (defined as a thin (mm) T2 hyperintense line around the lesions representing a compression of the surrounding liver tissue, vessels and a consecutive inflammatory reaction): yes vs. no.
- Central scar (defined as a central T2/T2fs hyperintensity and/or T1w hypointensity representing fibrotic tissue): yes vs. no.
- Intralesional fat deposition (i.e., signal drop on opposed-phase images compared to in-phase images): yes vs. no.

- Atoll sign (defined as a hyperintense rim in T2/T2fs sequences probably representing dilated sinusoid spaces with the periphery of adenomas): yes vs. no.

Some of these features are displayed in Fig. 3.

After analyzing the qualitative features of the lesions. Each of the two readers had to conclude a diagnosis of either FNH or HCA.

Quantitative analysis*

Dynamic CE behavior

For each liver lesion, a 2D region of interest (ROI) including the entire lesion at its maximum cross-sectional diameter was placed manually. First relative signal intensity (SI) for each lesion and the liver was measured:

$$((\text{post - contrast} - \text{pre - contrast}) / \text{pre - contrast}) \times 100$$

Therefore, ROIs were placed in the arterial phase sequence and cloned to the subsequent pre-contrast and post-contrast phase sequences (PV, transitional, and

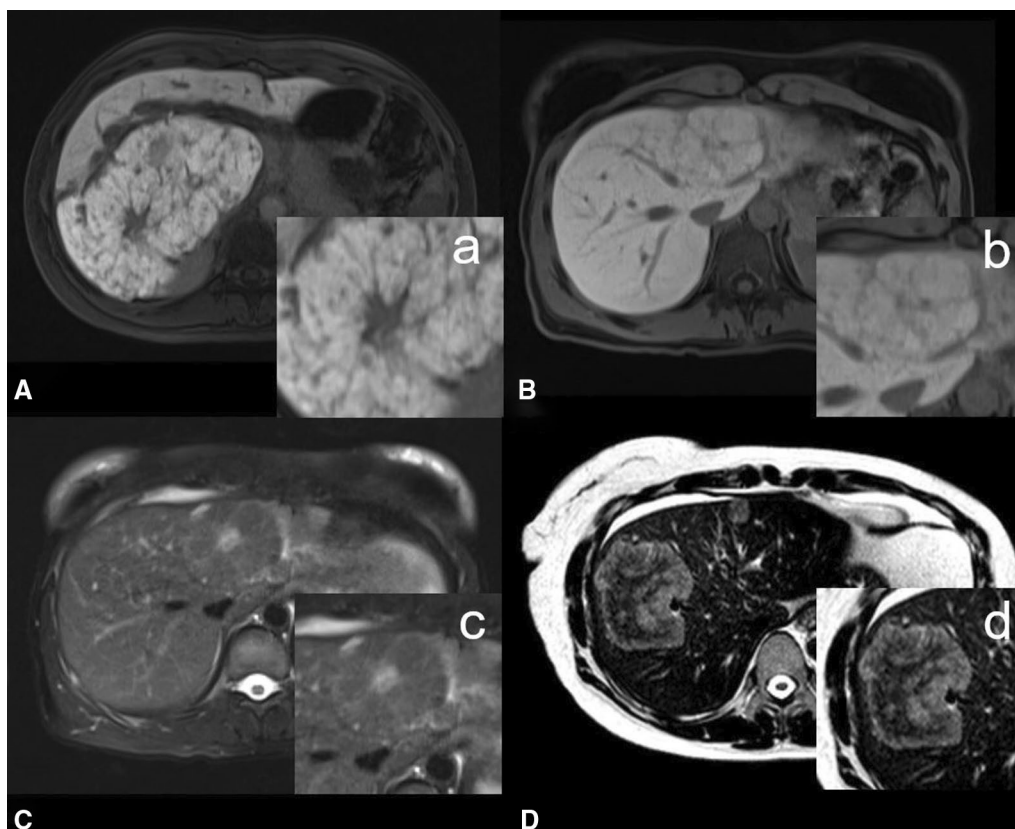


Fig. 3 A/a shows an entirely enhancing FNH with a heterogeneous uptake pattern during the HBP. The FNH has a central scar and also appears lobulated. B/s also shows another entirely enhancing FNH during the HBP with a pseudocapsule. In C/c, the same lesion as in B/b clearly shows a T2-hyperintense central scar in the T2w FS sequence. D/d shows the classic atoll sign in an inflammatory subtype of HCA in the right liver lobe. An atoll sign is characterized by a hyperintense rim and a hypointense center in T2w images

HBP). An additional circular ROI with a fixed 10-mm diameter was placed in healthy liver parenchyma sparing vessels and bile ducts. Furthermore, relative (Rel.) lesion-to-liver enhancement was calculated for the different contrast phases as follows:

$$100 * (\text{Rel.})\text{lesion enhancement} / (\text{Rel.})\text{liver enhancement} (25)$$

Statistics*

Statistical analysis was performed with XLSTAT (Version 2011.0.01; Addinsoft SARL, New York, New York). Proportional distributions were calculated using contingency tables. Descriptive parameters are given as mean and standard deviation. Based on histograms and quantile plots, normal distribution was not assumed for metric parameters, and therefore nonparametric tests were performed. Differences in contrast enhancement between FNHs and HCAs were analyzed using the Mann–Whitney U-test. Cross-tables and the Pearson chi-square test were used to investigate the association of categorical variables. To test inter-reader correlation, a pairwise two-sided Spearman rank correlation test was performed. Diagnostic accuracy in terms of sensitivity and specificity was tested throughout by performing ROC curve analysis. After identifying the parameters with significant univariate accuracy, a multivariate regression was performed for the three most accurate parameters. All tests were two-sided with a level of significance of 0.05 [25].

**As mentioned above some of the patients participated in previous studies with similar methods (see Material and Methods section: Imaging, Quantitative analyses and Statistics) [25].*

Results

Patients

During enrollment, we identified 36 patients with a total of 68 pathologically proven FNH or HCA lesions with at least 25% intralesional Gd-EOB uptake. There were 41% (28/68) FNHs and 59% (40/68) HCAs. By far the most common subtype according to the Bordeaux classification was inflammatory HCA, accounting for 92.5% (37/40), while there were only 2.5% HHCAs, bHCAs, and UHCAs each (1/40) [27–29]. Out of the FNH subgroup 14.5% (4/28) developed from fatty liver or alcoholic liver disease while in the HCA subgroup 35% (14/40) of all lesions derived from this background of liver disease (Table 1).

Diagnostic accuracy

The two readers achieved the same overall accuracy rate of 94% (64/68), while for FNH Reader 1 achieved an accuracy of 89% (25/28) and Reader 2 100% (28/28). For

HCA, Reader 1 achieved 97.5% (39/40) and Reader 2 90% (36/40). There was excellent and significant interreader agreement with 0.835 and $p < 0.001$ (Table 1).

Gd-EOB MRI characteristics

In the total study population, 60% (41/68) of all lesions were rated as significantly enhancing (scores of 2–3) and 40% were rated as *entirely enhancing* (40/79) (score > 4) in HBP. Eighty-two percent of all FNH lesions (23/28) were classified as entirely enhancing lesions and 12.5% (5/40) as “only” significantly enhancing. In the HCA group, 87.5% of all lesions (35/40) were classified as significantly enhancing. The difference between the two groups of lesions was statistically significant. Interreader agreement of Gd-EOB scoring in HBP was excellent for both readers ($p < 0.001$ –0.872).

In addition to percentage Gd-EOB uptake, we also evaluated the uptake pattern as either homogeneous or heterogeneous/patchy (Fig. 2). Of all lesions, 79.5% (54/58) were classified as homogeneously Gd-EOB-enhancing. When subdivided, 93% (26/28) of all FNHs were described as homogeneously enhancing while the majority of HCAs, 70% (28/40), were classified as heterogeneously enhancing ($p < 0.001$). Interreader agreement of uptake pattern evaluation was good (0.604) and significant ($p < 0.001$) (Table 1).

Subjective CE behavior

During the arterial phase, the majority of all lesions, 89% (58/65) were classified as enhancing. There was no significant difference between FNHs (88%, 22/25) and HCAs (87.5%, 35/40). Wash-out during the portal venous phase was noted in only 9% (6/65) of all lesions—4% in the FNH subgroup (1/25) and 12.5% in the HCA subgroup (5/40) ($p = 0.249$).

Morphological MRI features

Among all qualitative MRI features investigated here, only lobulation and presence of a central scar differed significantly between FNH and HCA. Overall, 52% (36/68) of all lesions were classified as lobulated—89% (25/28) of all FNHs as opposed to only 27.5% (11/40) of all HCAs. A central scar was described in 35.5% (24/68) of all lesions. In the FNH subgroup, a central scar was observed in 46.5% (13/28) versus only 27.5% of all HCAs (11/40). The results for all qualitative MRI features are compiled in Table 1.

Table 1 Patient characteristics, EOB MRI findings, CE behavior, and qualitative MRI features in a histopathological subgroup analysis of FNH and HCA

	Reader 1			Reader 2			<i>p</i> value
	Overall n = 68	FNH n = 28	HCA n = 40	Overall n = 68	FNH n = 28	HCA n = 40	
Patient characteristics							
Sex (female)	87% (59)	100% (28)	77.5% (31)	–	–	–	0.007
Age (years)	40 ± 12	38 ± 10	43 ± 13	–	–	–	> 0.05*
Lesion diameter (mm)	59 ± 36	64 ± 34	56 ± 39	–	–	–	> 0.05*
Steatosis	41% (28)	14.5% (4)	35% (14)	–	–	–	0.227
HCA subtypes							
IHCA	54.5% (37)	–	92.5% (37)	–	–	–	–
HHCA	1.5% (1)	–	2.5% (1)	–	–	–	–
bHCA	1.5% (1)	–	2.5% (1)	–	–	–	–
uHCA	1.5% (1)	–	2.5% (1)	–	–	–	–
Accuracy (%)	94% (64)	89% (25)	97.5% (39)	94% (64)	100% (28)	90% (36)	< 0.001 (0.835)
Intralesional Gd-EOB uptake scores							
Score 4: > 75%	40% (27)	82% (23)	12.5% (5)	47% (32)	96.5% (27)	12.5% (5)	
Score 3: 50–75%	19% (13)	7% (2)	27.5% (11)	20.5% (14)	0	35% (14)	
Score 2: 25–50%	41% (28)	11% (3)	60% (24)	32.5% (22)	3.5% (1)	52.5% (21)	
Score 1: 5–25%	0	0	0	0	0	0	< 0.001*
Score 0: < 5%	0	0	0	0	0	0	< 0.001 (0.872)
Interreader correlation							
Intralesional Gd-EOB uptake							
Entirely enhancing lesion	40% (27)	82% (23)	12.5% (5)	47% (32)	96.5% (27)	12.5% (5)	
Significantly enhancing lesion	60% (41)	8% (5)	87.5% (35)	53% (36)	3.5% (1)	87.5% (35)	< 0.001*
Gd-EOB uptake pattern							
Homogeneous	79.5% (54)	93% (26)	30% (12)	69% (47)	86% (24)	57.5% (23)	< 0.001*
Heterogeneous / patchy	20.5% (14)	7% (2)	70% (28)	31% (21)	14% (4)	42.5% (17)	< 0.001 (0.604)
Interreader correlation							
CE behavior**	n = 65*	n = 25*	n = 40*	n = 65*	n = 25*	n = 40*	
Qualitative							
Art. hyperenhancement	89% (58)	88% (22)	87.5% (35)	89% (58)	96% (24)	85% (34)	0.952*
Portal venous wash-out	9% (6)	4% (1)	12.5% (5)	14% (9)	8% (2)	17.5% (7)	0.249*
Quantitative							
Arterial phase	339.2 ± 223.2	290.2 ± 197.5	358.0 ± 241.0	–	–	–	0.279
Portal venous phase	118.9 ± 49.5	132.9 ± 43.4	110.2 ± 51.4	–	–	–	0.048
Venous phase	108.7 ± 42.6	122.0 ± 32.6	100.3 ± 46.2	–	–	–	0.107
Hepatobiliary phase	79.7 ± 45.8	110.3 ± 39.2	59.2 ± 38.0	–	–	–	< 0.001
Qualitative MRI features							
Lobulated appearance	55% (36)	89% (25)	27.5% (11)	54.5% (37)	82% (23)	35% (14)	< 0.001*
Pseudocapsule	17.5% (12)	11% (3)	22.5% (9)	28% (19)	32% (9)	25% (10)	0.210*
Central scar	35.5% (24)	46.5% (13)	27.5% (11)	56% (38)	89.5% (25)	32.5% (13)	0.046*
Intralesional fat	9% (6)	8% (2)	10% (4)	10.5% (7)	8% (2)	12.5% (5)	0.768*
Atoll sign	10.5% (7)	4% (1)	15% (6)	19% (13)	3.3% (1)	30% (12)	0.164*

Bold values indicate $p < 0.05$

* p -values—referring to the results of Reader #1 (highly experienced radiologist)

** CE behavior: In two patients / three lesions, quality of CE dynamics was insufficient (max. n = 65)

Accuracies—ROC analysis

Accuracies were evaluated for all binary parameters. Gd-EOB uptake behavior, assessed using the above introduced scoring system, showed the highest accuracies for both readers as compared to all other parameters (Reader#1 AUC: 0.848—Sens./Spec.: 82.0/87.5 and PPV/NPV: 82.0/87.5; Reader#2 AUC: 0.920—Sens./Spec.: 96.5/87.5 and PPV/NPV: 84.5/97.0). In line with the results of our contingency table analysis, lobulation

and presence of a central scar achieved acceptable accuracies of 0.750 or higher for at least one reader (Lobulation—Reader#1 AUC: 0.809—Sens./Spec.: 89.5/72.5 and PPV/NPV: 69.5/90.5; Reader#1 AUC: 0.736—Sens./Spec.: 82.0/65.0 and PPV/NPV: 62.0/84.0 and Central scar – Reader#1 AUC: 0.595—Sens./Spec.: 46.5/72.5 and PPV/NPV: 54.0/66.0; Reader#2 AUC: 0.784—Sens./Spec.: 89.0/67.5 and PPV/NPV: 66.0/90.0 (Fig. 4). All other accuracy results are displayed in Table 2.

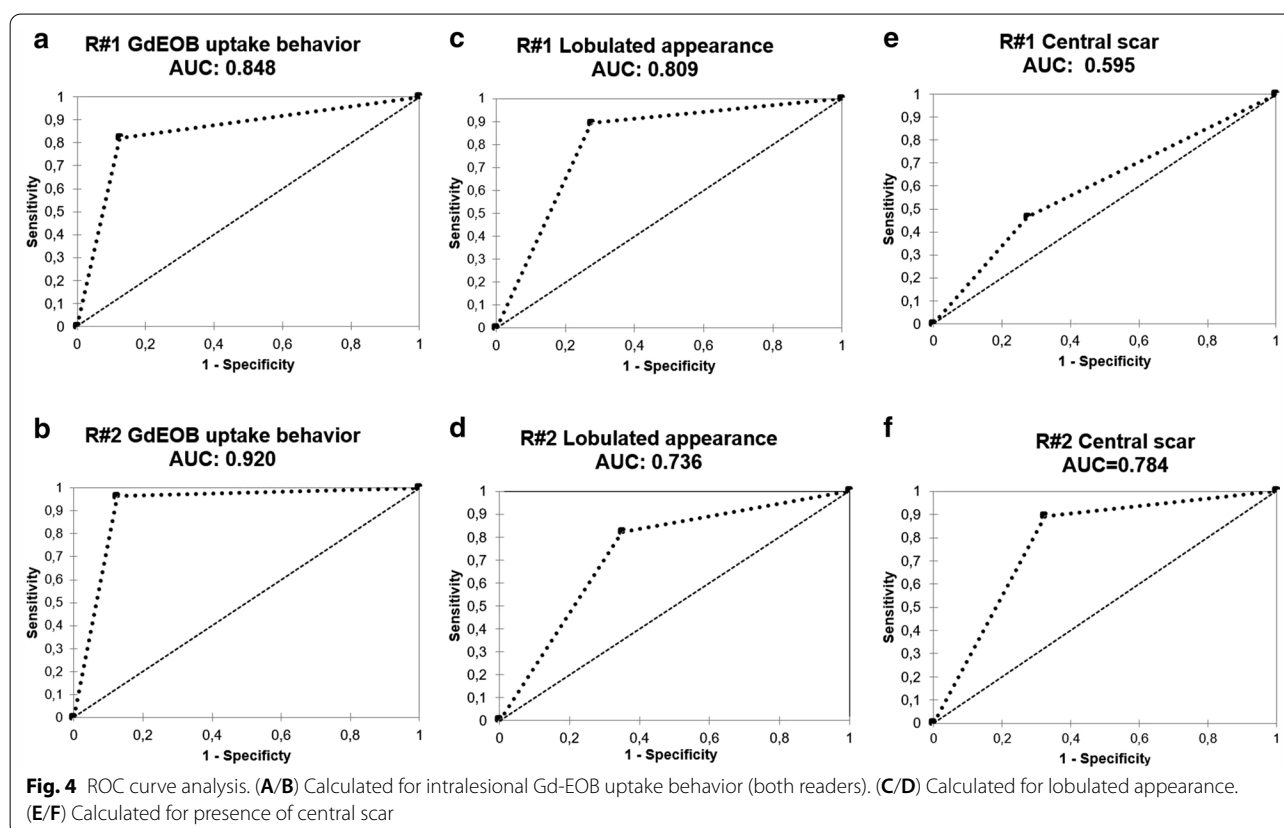


Table 2 ROC curve analyses for EOB MRI findings, CE behavior and qualitative MRI features in a histopathological subgroup analysis of FNHs and HCA. 1 (FNH) or 0 (HCA) codes for the positive event

	Reader 1			Reader 2		
	ROC/AUC	Sens./Spec	PPV/NPV	ROC/AUC	Sens./Spec	PPV/NPV
Gd-EOB uptake behavior (1)	0.848	82.0/87.5	82.0/87.5	0.920	96.5/87.5	84.5/97.0
Gd-EOB uptake pattern (1)	0.614	93.0/30.0	48.0/86.0	0.641	86.0/42.5	51.0/81.0
Art. Hyperenhancement (1)	0.503	88.0/12.5	38.5/62.5	0.555	96.0/15.0	41.6/86.0
Portal venous wash-out (0)	0.543	12.5/96.0	83.5/41.0	0.548	17.5/92.0	78.0/41.0
Lobulated (1)	0.809	89.5/72.5	69.5/90.5	0.736	82.0/65.0	62.0/84.0
Pseudocapsule (1)	0.441	11.0/77.5	25.0/55.5	0.536	32.0/75.0	47.5/61.0
Central scar (1)	0.595	46.5/72.5	54.0/66.0	0.784	89.0/67.5	66.0/90.0
Intralesional fat (0)	0.514	10.0/93.0	66.5/42.0	0.527	12.5/93.0	71.5/42.5
Atoll sign (0)	0.557	15/96.5	86.0/44.0	0.632	30.0/96.5	92.5/49.0

Multivariate regression model

The Multivariate Regression Model was calculated for both readers out of the three univariate parameters with the highest accuracy levels (HBP-behavior, lobulation and scar). For both readers only the HBP appearance was significant with $p=0.001$ / OR: 22.15 (R#1) and $p<0.001$ / OR: 99.12 (R#2). For both readers none of the other parameters turned out to be significant ($p=0.067-0.715$ / ORs: 0.40–5.62) (Fig. 5).

Dynamic CE behavior

ROI-based relative lesion-to-liver enhancement in the HBP was found to differ significantly between the two types of liver lesions ($p<0.001$) with a higher mean ratio for FNH than for HCA. Portal-venous wash-out was found to be stronger for HCA than for FNH ($p=0.048$). Mean ratios in the arterial and venous phases did not differ significantly ($p=0.279$ and $p=0.107$). All results are displayed in Table 1 and Fig. 6.

Discussion

Our results show that Gd-EOB MR imaging provides additional information for differentiating FNH and HCA based on enhancement during the hepatobiliary phase even in Gd-EOB enhancing HCAs. FNHs can be

differentiated reliably based on their typical strong and homogeneous HBP uptake behavior, corresponding to more than 75% enhancement of the lesion area, hence defined as entirely enhancing lesion using the system presented here. Adding morphologic features such as a lobulated appearance and the presence of a central scar, can support the discrimination between FNH and Gd-EOB enhancing HCAs. Our scoring system of Gd-EOB uptake appears to be a promising tool for differentiate these two entities even in significantly Gd-EOB enhancing HCA providing a potential solution for not false diagnosing these lesions as FNH.

Although both FNHs and HCAs are rare benign lesions of the liver, their non-invasive differentiation is important for determining further treatment algorithms. FNH does not have a risk for malignant transformation or bleeding and can be described as a so called “do not touch” lesions. In HCA, depending on their size and histological subtype, surgical resection is recommended due to the risk for malignant transformation or bleeding. It is therefore important to discriminate routinely between FNH and HCA with the help of MRI correctly [8, 28]. Earlier studies provide evidence that Gd-EOB-enhanced MRI contributes to the differentiation of FNH from HCA with the former appearing hyperintense and the latter

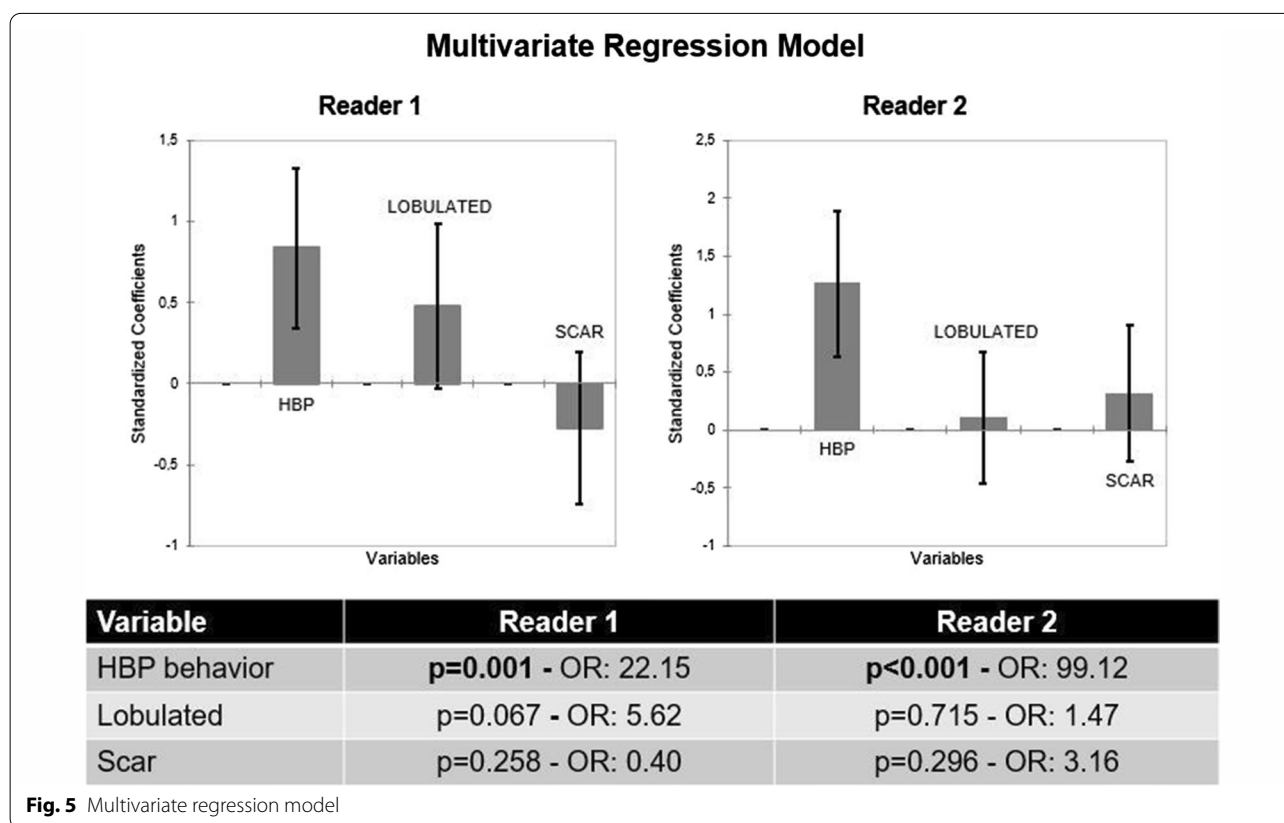
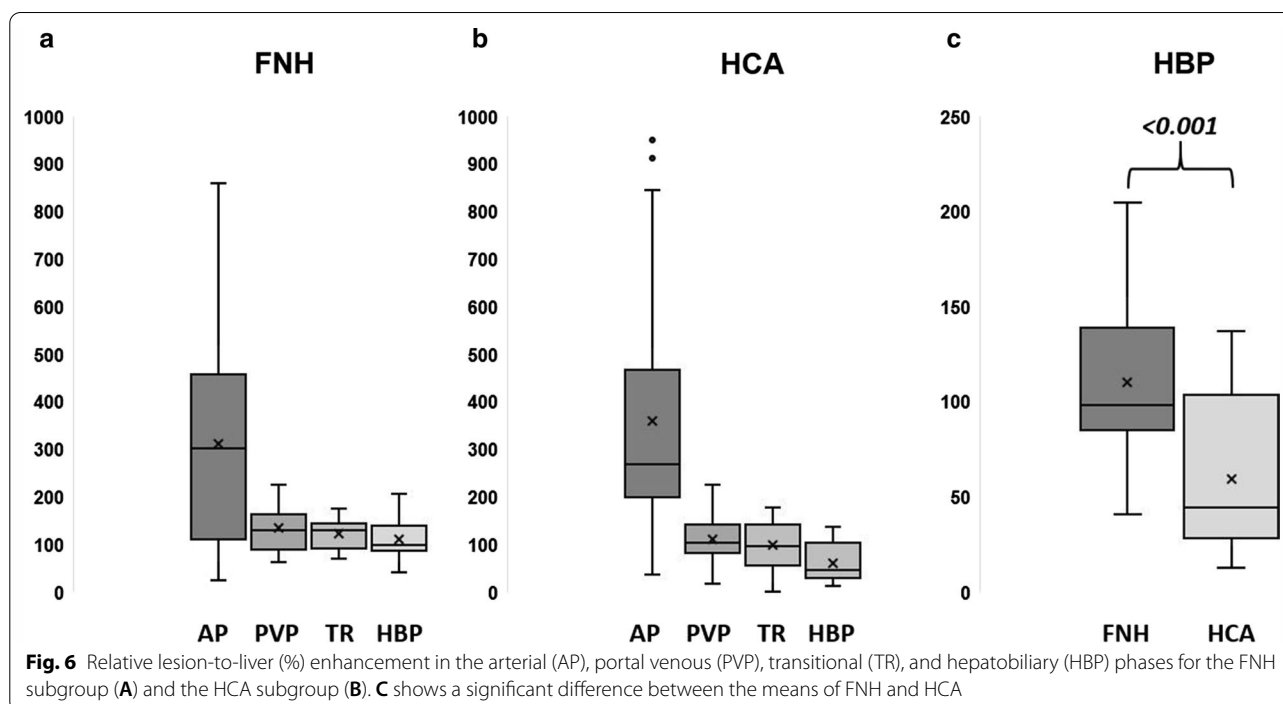


Fig. 5 Multivariate regression model



hypointense to the surrounding liver [5, 15]. However, the most recent data show that signal hyperintensity is not uncommon in HCA, and atypical appearances have been reported for both entities [15, 23–25]. Thomeer et al. (2014) reported areas of iso- to hyperintensity in 12 of 17 patients (71%) with histopathologically proven HCA of the inflammatory subtype (IHCA) after gadobenate dimenglumine injection [23]. They concluded that, for IHCA, other imaging features than for noninflammatory HCAs should be used to distinguish between HCAs and FNHs [23]. Agarwar et al. (2014) even conclude that IHCA can mimic the appearance of FNH on Gd-EOB MRI including HBP hyperintensity [24]. These results are in line with a recently published study from our group, in which we presented results suggesting an added benefit of Gd-EOB-enhanced MRI for HCA subtype differentiation [25]. In line with the data of Thomeer et al. and Agarwar et al., we found that the majority of significantly enhancing lesions were of the inflammatory subtype [25].

Unlike Thomeer et al., however, we assume that HBP imaging still provides the highest discriminatory power to distinguish HCA and FNH in the noncirrhotic liver. In the present study, we only analyzed lesions with more than 25% intralesional Gd-EOB uptake. As reported before, we classified intralesional Gd-EOB uptake in steps of 25% [25]. Additionally, we introduced the term “entirely enhancing” for lesions with uptake of more than 75% (Fig. 1). The two readers in our study achieved the highest accuracy rates with sensitivities of 82–96% and

specificities of 87.5% when the study lesions were subdivided into “entirely enhancing” and “significantly enhancing” lesions. In comparison to Gd-EOB uptake behavior, only two other features—lobulated appearance of FNHs (sensitivity: 82.0–89.5% and specificity: 65.0–72.5%) and presence of a central scar in FNHs (sensitivity: 46.5–89.0% and specificity: 67.5–72.5%)—achieved acceptable accuracy levels. The Gd-EOB uptake pattern, divided into homogeneous versus heterogeneous enhancement, achieved high sensitivity rates (86.0–93.0%), while specificity (30–42.5%) was poor, as 30% of all HCAs were classified as homogeneously enhancing as well.

As expected, arterial hyperintensity provided high levels of sensitivity without any strong discriminatory power as both FNH and HCA are characterized by hyperintensity in the arterial phase [5, 19, 30]. Even though Grazioli et al. (2012) reported higher arterial signal intensity in FNH than in HCA, it must be borne in mind that IHCA shows greater arterial enhancement than the other subtypes, which is important for this study as the HCA subgroup mainly consisted out of IHCA [4, 5, 31, 32]. In our study, IHCA accounted for 92.5% of all HCAs, thus making arterial enhancement characteristics an even more unsuitable feature to differentiate HCAs from FNHs. The high percentage of IHCA also distorts results for portal-venous phase, which is mainly described for HHCA. While, in IHCA, which have wider interstitial spaces, the contrast agent tends to persist during transitional/equilibrium phases. This behavior potentially mimics FNH,

which appears iso- to hyperintense during portal venous and transitional / equilibrium phases [4, 31, 32].

In our cohort, five HCAs were rated as entirely enhancing lesions. We believe that this small group of lesions is highly interesting as these are HCA lesions (4 × IHCA and 1 × bHCA) with the potential of mimicking FNH in Gd-EOB MRI. However, entirely enhancing HCAs are so rare that a statement on how to distinguish them from FNH is only possible in the context of further studies.

The results of our quantitative analysis in terms of CE lesion-to-liver ratios corroborate our qualitative results regarding the discriminatory power of the intralésional Gd-EOB uptake scoring system as the higher mean value in FNH (110.3 ± 39.2), corresponds to a score of 4, and was significantly higher than in HCA (59.2 ± 38.0 — $p < 0.001$). Referring to *Thomeer et al.* we assume that, although HBP hyperintensities occur frequently in HCA, it is still possible to differentiate FNH and HBP and overcome MRI pitfalls by characterizing their uptake behavior more specifically, as done in our analysis. As also supported by our quantitative lesion-to-liver ratios, the Gd-EOB scoring system presented here may become a tool easy to use in daily clinical routine to discriminate between FNH and significantly enhancing HCA.

Our study has limitations. First, we performed a retrospective study and patients were not enrolled consecutively and although basic MRI sequences were consistent, acquisition parameters differed, as due to their rarity, the collective was enrolled during a time-period of eleven years. Also, the fixed delay after injection of contrast enhanced sequences could lead to missing the optimal timing for some lesions. Second, lesion-to-liver ratios were measured in ROIs and not volumetrically. Third, we only analyzed FNHs and HCAs. Hepatocellular carcinomas can also present as HBP enhancing lesions. To minimize this bias, only patients without cirrhosis were included. Fourth, although readers were blinded, they were aware of the study design, which may have introduced detection bias, especially as only FNH were included who were surgically resected.

Even in Gd-EOB enhancing HCA during the HBP, characterization of Gd-EOB uptake was found to provide the strongest discriminatory power to differentiate HCA from FNH. The scoring system we introduce may facilitate interpretation of MRI and provide an easy-to-use diagnostic tool to overcome the imaging pitfall encountered in the differentiation of significantly enhancing HCA and FNH. Furthermore, a lobulated appearance and the presence of a central scar, which are more common in FNH than in HCA, can be used as additional features.

Acknowledgements

Some of the patients participated in previous studies with similar methods (see Material and Methods section: Imaging, Quantitative analyses and Statistics) [25].

Authors' contributions

Timo Alexander Auer M.D. – Conceptualization, Data analysis, Writing the draft. Department of Radiology, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Berlin Institute of Health (BIH). Thula Walter-Rittel M.D. – Reader. Department of Radiology, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Dominik Geisel M.D. – Reader. Department of Radiology, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Wenzel Schöning M.D. – Data curation. Department of General, Visceral and transplant Surgery, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Moritz Schmelzle M.D. – Data curation. Department of General, Visceral and transplant Surgery, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Tobias Müller M.D. – Data curation. Department of Internal Medicine with Gastroenterology and Hepatology, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Bruno Sinn M.D. – Data curation. Institute of Pathology, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Timm Denecke M.D. – Conceptualization. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Universitätsklinikum Leipzig. Bernd Hamm M.D. – Data curation. Department of Radiology, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Uli Fehrenbach M.D. – Conceptualization, Editing the draft. Department of Radiology, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

Our institutional review board (Charité Ethics Committee, Charité – University Medicine Berlin) approved this retrospective study (internal registration number EA2/016/14) and waived informed consent due to its retrospective nature. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 2002 Declaration of Helsinki.

Consent for publication

All authors read the manuscript and agreed for publication.

Competing interests

None.

Author details

¹ Klinik Für Radiologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. ² Department of Surgery, Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, Berlin 13353, Germany. ³ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany. ⁴ Institute of Pathology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité-platz 1, Berlin 10117, Germany. ⁵ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstraße 20, Leipzig 04103, Germany. ⁶ Berlin Institute of Health (BIH), Anna-Louisa-Karsch-Straße 2, 10178, Berlin 10178, Germany.

Received: 26 November 2020 Accepted: 19 January 2021

Published online: 15 February 2021

References

- van den Esschert JW, van Gulik TM, Phoa SS. Imaging modalities for focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Dig Surg*. 2010;27:46–55.

2. Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1976;294:470–2.
3. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA*. 1979;242:644–648.
4. Katabathina VS, Menias CO, Shanbhogue AK, et al. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics*. 2011;31:1529–43.
5. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology*. 2012;262:520–9.
6. Barthelmes L, Tait IS. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *HPB (Oxford)*. 2005;7:186–96.
7. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, et al. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB (Oxford)*. 2010;12:509–22.
8. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65:386–398.
9. Nault JC, Paradis V, Cherqui D, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol*. 2017;67:1074–83.
10. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. *Gastroenterology*. 2017;152(880–894):e886.
11. van Aalten SM, Terkivatan T, de Man RA, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular adenoma in the Netherlands: similarities and differences. *Dig Surg*. 2010;27:61–7.
12. Bieze M, Phoa SS, Verheij J, et al. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br J Surg*. 2014;101:847–55.
13. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology*. 2009;137:1698–705.
14. Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, et al. Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2012;22:1769–75.
15. Grieser C, Steffen IG, Kramme IB, et al. Gadaxetic acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA: a single centre experience. *Eur Radiol*. 2014;24:1339–48.
16. Huppertz A, Breuer J, Fels LM, et al. Evaluation of possible drug-drug interaction between gadoxetic acid and erythromycin as an inhibitor of organic anion transporting peptides (OATP). *J Magn Reson Imaging*. 2011;33:409–16.
17. Mohajer K, Frydrychowicz A, Robbins JB, et al. Characterization of hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia with gadoxetic acid. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36:686–96.
18. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP, et al. Characteristics and distinguishing features of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia on gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:115–23.
19. Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, et al. Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics. *Magn Reson Imaging*. 2013;31:755–60.
20. Tse JR, Naini BV, Lu DS, et al. Qualitative and quantitative gadoxetic acid-enhanced MR imaging helps subtype hepatocellular adenomas. *Radiology*. 2016;279:118–27.
21. Guo Y, Li W, Xie Z, et al. Diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for hepatocellular adenoma: a meta-analysis. *J Cancer*. 2017;8:1301–10.
22. Fujiwara H, Sekine S, Onaya H, et al. Ring-like enhancement of focal nodular hyperplasia with hepatobiliary-phase Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging: radiological-pathological correlation. *Jpn J Radiol*. 2011;29:739–43.
23. Thomeer MG, Willemsen FE, Biermann KK, et al. MRI features of inflammatory hepatocellular adenomas on hepatocyte phase imaging with liver-specific contrast agents. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39:1259–64.
24. Agarwal S, Fuentes-Orrego JM, Arnason T, et al. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoxetic acid-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:W408-414.
25. Auer TA, Fehrenbach U, Grieser C, et al. Hepatocellular adenomas: is there additional value in using Gd-EOB-enhanced MRI for subtype differentiation? *Eur Radiol*. 2020.
26. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Differentiation between hepatocellular carcinoma showing hyperintensity on the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI and focal nodular hyperplasia by CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211:347–57.
27. Bioulac-Sage P, Blanc JF, Rebouissou S, et al. Genotype phenotype classification of hepatocellular adenoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13:2649–54.
28. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology*. 2009;50:481–9.
29. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, et al. Hepatocellular adenoma: what is new in 2008. *Hepatol Int*. 2008;2:316–21.
30. Donati F, Boraschi P, Gigoni R, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: diffusion and perfusion MRI characteristics. *Magn Reson Imaging*. 2013;31:10–6.
31. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology*. 2008;48:808–18.
32. Lewin M, Handra-Luca A, Arrive L, et al. Liver adenomatosis: classification of MR imaging features and comparison with pathologic findings. *Radiology*. 2006;241:433–40.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



2.2. Postoperative Bildgebung in der hepatobiliären und Pankreaschirurgie

Die postoperative Bildgebung teilt sich prinzipiell in zwei Bereiche auf. Einmal in den akuten postoperativen Verlauf, wo das Erkennen und auch Versorgen von Komplikationen im Vordergrund steht. Radiologisch geht es hier vor allem darum, die bestmögliche Stufendiagnostik hinsichtlich der Modalitäten und Protokollen auf den Patient*innen und dessen individuellen Verlauf abzustimmen. Zum Zweiten geht es in der längerfristigen Verlaufsbildgebung bei onkologischen Patient*innen um das Detektieren von Tumorrezidiven oder der Beurteilung des Therapieansprechens. Darüber hinaus stehen auch mittel- und langfristige Komplikationen im Fokus.

Die folgenden drei Studien (**Originalarbeiten 3-5**) beschäftigen sich alle mit der postoperativen Verlaufsbildgebung onkologischer Operationen aus der hepatobiliären und Pankreaschirurgie. Während in der ersten Studie (**Originalarbeit 3**) Komplikationen im akuten postoperativen Zustand untersucht werden, wird in den beiden anderen Studien das Potential optimierter CT KM-Protokolle zu Detektion und Strahlenreduktion von Tumorrezidiven (**Originalarbeit 4**) sowie die Bedeutung der Lokalisation von hepatischen Rezidiven beim kolorektalen Karzinom untersucht (**Originalarbeit 5**).

2.2.1 PoSSe-MRT zur Detektion postoperativer Verhalte

(Dritte Originalarbeit)

Fehrenbach U, **Auer TA**, Schöning W, Schmelzle M, Jürgensen C, Malinka T, Bahra M, Geisel D, Denecke T

Postoperative single-sequence (PoSSe) MRI: imaging work-up for CT-guided or endoscopic drainage indication of collections after hepatopancreaticobiliary surgery

Abdominal Radiology 2021; Feb 15

<https://doi.org/10.1007/s00261-021-02955-7>

Der postoperative Verhalt nach Operationen am hepatobiliären System oder Pankreas ist eine häufige Komplikation und in der Regel werden solche Verhalte bildgestützt drainiert. Während die KM-unterstützte CT den Goldstandard in der Detektion von Verhalten und der Interventionsplanung darstellt, ist der Stellenwert der MRT aufgrund der langen Untersuchungszeiten umstritten. In diesem Zusammenhang führten wir eine prospektive Studie mit einer singulären Sequenz als Protokoll (*Postoperative Single-Sequence* – PoSSe-MRT) durch.

Hierzu wurden 46 Patient*innen mit klinischem Verdacht eines Verhalts mit dem PoSSe-MRT Protokoll (axiale T2 HASTE) untersucht. Neben der Akquisitionszeit wurden Sonographie und MRT hinsichtlich der Detektion und Lokalisation der Verhalte verglichen. Jede Untersuchung wurde bezüglich der Aussagekraft dahingehend bewertet, ob mit ihr die Entscheidung zur CT-gestützten oder endoskopischen Drainage getroffen werden kann.

Sonographisch konnten bei 41% (21/46) der Patient*innen Verhalte oder Flüssigkeitskolektionen detektiert werden, während im MRT bei allen 46 Patient*innen Verhalte beschrieben worden waren. Basierend auf dem MRT wurde bei 54% (25/46) eine Drainage vorgeschlagen, von denen bei 84% (21/25) die Drainage letztendlich indiziert und gelegt worden war (Sensitivität: 100% / Spezifität: 84%). Die durchschnittliche Scanzeit für das PoSSe-MRT-Protokoll betrug 9:23 min (7:50-13:32 min).

Unser PoSSe-MRT-Protokoll ist im postoperativen Setting bei Operation des hepatobiliären Systems und des Pankreas zur Detektion von Flüssigkeitskolektionen und Verhalten geeignet und zeigte höhere Detektionsraten als die Sonographie. Darüber hinaus ist das Protokoll ebenfalls dafür geeignet, die Indikation zur Drainagenanlage zu stellen, und ist somit eine Alternative gegenüber etablierten Standardalgorithmen in der klinischen Routine.

2.2.2 CT Split-Bolus-Protokoll beim Pankreas-Ca und CCC

(Vierte Originalarbeit)

Münzfeld H, Mahjoub S, Roehle R, Pelzer U, Bahra M, Boening G, Hamm B, Geisel D, Auer TA

Split-bolus vs. multiphasic contrast bolus protocol in patients with pancreatic cancer or cholangiocarcinoma

European Journal of Radiology 2019; Oct; 119:108626

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.07.027>

In der vorliegenden Studie wurde ein speziell für Pankreas und cholangiozelluläre Karzinome entwickeltes KM-unterstützte CT Split-Bolus-Protokoll (SBP) hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit, Bildqualität und Dosisreduktion mit einem Standard-multiphasischen KM-Protokoll (MPP) verglichen.

Hierzu wurden im Rahmen einer prospektiven Studie 56 Patient*innen eingeschlossen, von den 28 mit dem neuen SBP und jeweils 28 Patient*innen mit dem an unserer Klinik standardisierten MPP untersucht. Die Strahlenbelastung wurde jeweils als Dosislängenprodukt (DLP) und CT-Dosisindex (CTDI) ermittelt. Die Bildqualität wurde durch *Region-of-Interest* (ROI)-Messungen (in *Houndsfield-Einheiten* (HE)) wichtiger anatomischer Strukturen objektiviert und durch zwei weitere Reader subjektiv bewertet (Likert-Skala). Neben der diagnostischen Genauigkeit wurde auch die *Interreader*-Variabilität getestet.

Das durchschnittliche DLP war in der SBP-Kohorte signifikant niedriger als in der MPP-Kohorte (SPB: $498n1 \pm 43,7$ mGy*cm vs. MPP: $1,092.5 \pm 106,9$ mGy*cm; $p < 0.001$). In ROI-Messungen zeigt sich nur für die Aorta ($p < 0,001$) und für die Portalvene ($p = 0,037$) eine höhere KM-Konzentration, während für die anderen Strukturen kein signifikanter Unterschied beschrieben werden konnte, jedoch schien das keinen Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung der Reader zu haben, die insgesamt sogar das SPB besser bewerteten. Die diagnostische Genauigkeit, ausgedrückt in Sensitivität, Spezifität und positiven sowie negativen prädiktiven Voraussagewert (PPV/NPV), korrelierten ebenso wie die *Interreader*-Variabilität. Dazu wurden durch das SBP signifikant weniger Schichten errechnet als durch das MPP (1,823 vs. 3,235; $p < 0.001$).

Zusammenfassend kamen wir zu dem Schluss, dass SBP das Potential besitzen, bei Patient*innen mit Pankreas und CCC die Strahlenbelastung bei gleichbleibender diagnostischer Genauigkeit und Bildqualität zu reduzieren.

2.2.3 Prognose von Rezidiven am Resektionsrand kolorektaler Lebermetastasen

(Fünfte Originalarbeit)

Andreou A, Knitter S, Schmelzle M, Kradolfer D, Mauer MH, **Auer TA**, Fehrenbach U, Lachenmayer A, Banz V, Schöning W, Candinas D, Pratschke J, Beldi G

Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastasis is not associated with R1 resection and does not impact survival

Surgery; 2021 May;169(5):1061-1068

<http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2020.11.024>

Der Resektionsstatus bei kolorektalen Lebermetastasen wird dahingehend diskutiert, einen Einfluss auf die Rezidivraten und Prognose zu haben. Jedoch existieren keine Daten bzgl. des Einflusses, ob es sich um ein tatsächliches Randrezidiv oder um ein intrahepatisches Rezidiv handelt. Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob ein positiver (R1)-Resektionsstatus Einfluss auf Lokalisation des Rezidivs hat und ob dieser das Langzeitüberleben beeinflusst.

Hierzu wurden insgesamt 345 Patient*innen an zwei Zentren (Bern und Berlin) zwischen 2012 und 2017 eingeschlossen, die unter kurativer Absicht reseziert worden waren. An beiden Zentren wurden alle Schnittbildgebungen von je einem Radiologen* hinsichtlich der Lokalisation, ob randrezidiv oder intrahepatisch, ausgewertet.

18% (63/345) der Patient*innen wurden als R1 reseziert. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 34 Monaten wurde ein hepatisches Rezidiv in 45% (154/345) diagnostiziert. Randrezidive wurden hierbei nicht signifikant häufiger bei Patient*innen mit R1- als bei einem R0-Status diagnostiziert ($p=0.555$). Es zeigt sich das die Lokalisation keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte ($p=0.436$). Ein positiver initialer R1-Resektionsstatus hingegen war unabhängig von der Rezidivlokalisierung mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ($p=0.025$). Folglich scheint die Inzidenz von Randrezidiven nicht mit dem R1-Status zu korrelieren. Darüber hinaus scheinen Randrezidive keine schlechtere Prognose zu besitzen als intrahepatische Rezidive fern vom Resektionsrand. Ohne jedoch die Rezidivlokalisierung zu beeinflussen, schien der R1-Status als Surrogatparameter zu dienen, um auf ein schlechtes Überleben schließen zu können. Die Ergebnisse könnten als Entscheidungshilfe bei der chirurgischen Indikations- und Resektionsplanung kolorektaler Lebermetastasen dienen.

***Auer TA** wertete die Schnittbildgebungen am Standort Berlin aus.

2.3. Pneumatosis Intestinalis und porto-mesenterico-venöses-Gas bei viszeralchirurgischen und onkologischen Patient*innen

Eine radiologische Diagnose, die vor allem bei chirurgischen Patient*innen in Zusammenhang mit einer Sepsis und einer Darmischämie beschrieben ist, ist das Bild der PI und des PMVG. Obwohl die PI und das PMVG seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver Diskussion sind, existieren nur wenige Studien mit großen Patientenkollektiven oder multizentrischem Design. Insbesondere die Bedeutung sog. „benigner“ reversibler Verläufe ist unklar. Darüber hinaus existieren nur wenige Daten über Ansätze, welche Faktoren bei Patient*innen mit PI und PMVG eine Rolle spielen und den klinischen Verlauf beeinflussen.

Dies, die Auswertung eines großen Kollektivs mit Patient*innen mit der bildmorphologischen Diagnose einer PI und ggf. PMVG in einem multizentrischen Design, ist Gegenstand der folgenden Studie (**Originalarbeit 6**). Weiter soll untersucht werden, welche Faktoren Einfluss auf die Prognose der Patient*innen haben können, um erstmals dem Team aus behandelnden Klinikern Parameter an die Hand geben zu können, die als Entscheidungshilfe dienen sollen.

Im **Unterpunkt 2.3.2** zeigt ein interessanter Fallbericht die praktische Relevanz und teilweise auch die Kuriosität an Verläufen, die Patient*innen mit PI und PMVG zeigen können.

2.3.1 Pneumatosis Intestinalis - eine Multicenterstudie.

(Sechste Originalarbeit)

Della Seta M, Kloeckner R, Pinto Dos Santos D, Walter-Rittel TC, Hahn F, Henze J, Gropp A, Pratschke J, Hamm B, Geisel D, **Auer TA**

Pneumatosis intestinalis and porto-mesenteric venous gas: A multicenter study
BMC Medical Imaging; 2021 129 (2021).

<http://dx.doi.org/10.1186/s12880-021-00651-y>

Obwohl die PI und PMVG teilweise mit lebensbedrohlichen Krankheitsbildern assoziiert ist, bleibt das Ein- und Abschätzen einer Prognose eine Herausforderung. Ziel der Studie war, Faktoren zu identifizieren, die dazu dienen könnten, eine Prognose abzuschätzen, um so behandelnden Klinikern als Entscheidungshilfe zu dienen.

Hierzu wurden im Rahmen einer Multicenterstudie insgesamt 290 Patient*innen mit radiologischer Diagnose einer PI eingeschlossen. Weiter wurden die Co-Inzidenz von PMVG und die 90d-Mortalität ausgewertet. Darüber hinaus wurde ein umfangreiches Risikoprofil ausgewertet, das Nebendiagnose, Laborparameter sowie bildmorphologische Parameter beinhaltet. Um die Prognose abzuschätzen, wurden verschiedenen Regressions- und Voraussagemodelle gewählt und ausgewertet.

Insgesamt betrug die 90d-Mortalität 55,2% (160/290). Unterteilt in Patient*innen mit PI und PI + PMVG konnte hinsichtlich der Mortalität ein signifikanter Unterschied beobachtet werden ($p < 0.001$ – PI: 46,5% (78/168) vs. PI + PMVG: 67,2% (82/122)). Das mediane Überleben betrug dabei bei Patient*innen mit PI 58d und bei Patient*innen mit PI + PMVG 41d ($p < 0.001$). Von den 290 Patienten wurden 53,5% (155/290) operiert, und während die Mortalität hier 58,8% (91/155) betrug, betrug die Mortalität bei den konservativ behandelten Patient*innen 51,1% (69/135). Patient*innen, die trotz konservativer Therapie über 90 Tage überlebten, wurden als „benigne“/reversible bezeichnet (24,9% (72/290)). Als Prognose beeinträchtigende Faktoren konnten PMVG, COPD, Sepsis und niedrige Thrombozyten identifiziert werden. Unser Voraussagemodell erreichte hierbei eine Spezifität von 97% (Sensitivität: 20% und PPV/NPV: 90/45%).

Obwohl die PI mit hohen Mortalitätsraten korreliert, existieren „benigne“ Verläufe und diese sind häufiger als angenommen. Nichtsdestotrotz beeinträchtigt die zusätzliche Diagnose von PMVG die Prognose erheblich. Unser Voraussagemodell könnte als Entscheidungshilfe dazu dienen, welche Patient*innen am wenigsten von einer chirurgischen Intervention profitieren.

RESEARCH

Open Access



Pneumatosis intestinalis and porto-mesenteric venous gas: a multicenter study

Marta Della Seta¹, Roman Kloeckner², Daniel Pinto dos Santos³, Thula Cannon Walter-Rittel¹, Felix Hahn², Jörn Henze³, Annika Gropp¹, Johann Pratschke⁴, Bernd Hamm¹, Dominik Geisel¹ and Timo Alexander Auer^{1,5*}

Abstract

Background: Estimating the prognosis of patients with pneumatosis intestinalis (PI) and porto-mesenteric venous gas (PMVG) can be challenging. The purpose of this study was to refine prognostication to improve decision making in daily clinical routine.

Methods: A total of 290 patients with confirmed PI were included in the final analysis. The presence of PMVG and mortality (90d follow-up) were evaluated with regard to the influence of possible risk factors. Furthermore, a linear estimation model was devised combining significant parameters to calculate accuracies for predicting death in patients undergoing surgery by means of a defined operation point (ROC-analysis).

Results: Overall, 90d mortality was 55.2% (160/290). In patients with PI only, mortality was 46.5% (78/168) and increased significantly to 67.2% (82/122) in combination with PMVG (median survival: PI: 58d vs. PI and PMVG: 41d; $p < 0.001$). In the entire patient group, 53.5% (155/290) were treated surgically with a 90d mortality of 58.8% (91/155) in this latter group, while 90d mortality was 51.1% (69/135) in patients treated conservatively. In the patients who survived > 90d treated conservatively (24.9% of the entire collective; 72/290) PMVG/PI was defined as “benign”/reversible. PMVG, COPD, sepsis and a low platelet count were found to correlate with a worse prognosis helping to identify patients who might not profit from surgery, in this context our calculation model reaches accuracies of 97% specificity, 20% sensitivity, 90% PPV and 45% NPV.

Conclusion: Although PI is associated with high morbidity and mortality, “benign causes” are common. However, in concomitant PMVG, mortality rates increase significantly. Our mathematical model could serve as a decision support tool to identify patients who are least likely to benefit from surgery, and to potentially reduce overtreatment in this subset of patients.

Keywords: Pneumatosis intestinalis, Porto-mesenteric venous gas, PMVG, Bowel ischemia, Sepsis

Key points

Key Point 1: The coincidence of porto-mesenteric venous gas (PMVG) and pneumatosis intestinalis (PI) is indicative for a significant increase of mortality.

Key Point 2: PMVG, COPD, sepsis and a low platelet count were found to correlate with a worse prognosis helping to identify patients who might not profit from surgery.

*Correspondence: timo-alexander.auer@charite.de

¹ Department for Radiology, Charité - University Medicine Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Key Point 3: Our linear regression model reached a specificity of 97% in predicting death for patients undergoing surgery and might thus be helpful in clinical decision-making.

Introduction

Pneumatosis intestinalis (PI) is defined as the presence of gas within the submucosal or mucosal wall of the intestine [1]. PI was first described anatomically in 1730 by *Duvernoy* and named nearly hundred years later by *Mayer* as *pneumatosis cystoides intestinalis* [1–3]. PI is a radiographic or histopathologically verified phenomenon, rather than a clinical diagnosis with potentially life-threatening consequences for the patient. The aetiology of PI is complex. But overall, three causes have been identified as the source/origin of gas within the intestinal wall:

1. gas formed in the intestine, i.e. luminal gas [4].
2. gas-producing bacteria [5, 6].
3. gas from the respiratory system [7–9].

Aetiology may range from ischemia or bowel obstruction to sepsis and many other conditions. Apart from these clearly life-threatening pathologies, benign/reversible causes like respiratory disorders and / or

unfavourable drug related side effects—e.g. chemotherapy-associated—have been reported [10–12]. The Clinical presentation can be unspecific, but the most common symptoms involve abdominal pain, diarrhoea, bloody stools, fever, and shock [1, 13, 14]. Upon presentation, a clinical examination must be performed, and abdominal x-ray can be helpful. However, in clinical reality, computed tomography (CT) is the modality of choice for diagnosing PI [3, 15].

Yet, the role and prognostic relevance of gas ascending into the liver, causing porto-mesenteric venous gas (PMVG) remains unclear. PMVG has been both described as linked to increased mortality as well as a reversible phenomenon [1, 10, 16–19] (Fig. 1). For most “unexperienced” radiologists and surgeons, the pattern of PI and gas in the portal venous system is indicative of a potentially irreversible intestinal infarction and associated with a poor prognosis. Although PI and PMVG have been discussed for decades, there is little to no comprehensive evidence-based data on PI and especially PMVG. Most data available on benign and reversible causes of PVMG is based on case reports or case series [10, 12].

Patients with PI and PMVG can have distinctly different prognoses. In clinical practice, it can be challenging to decide upon further treatment of patients with PI, even for experienced clinicians. The purpose of this

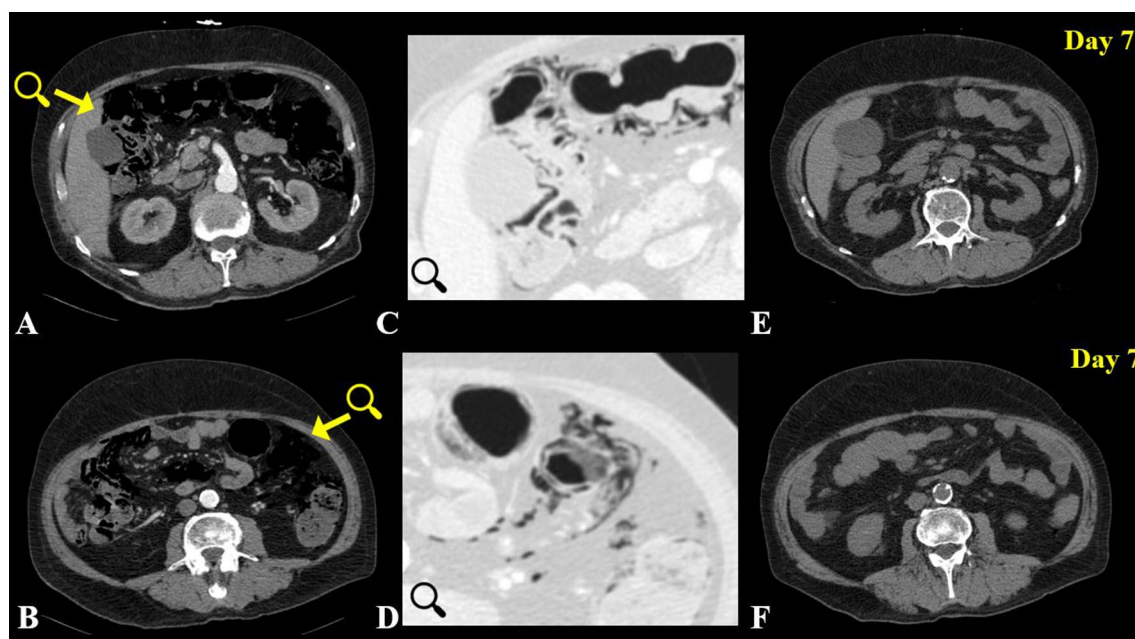


Fig. 1 Arterial phase Contrast enhanced axial CT with remarkable PI and pronounced mesenteric gas (A, B) in a 73-year-old patient without intestinal necrosis or ischemia. C, D are illustrating (magnified) the intestinal segments the yellow arrows in A and B are pointing at but in a lung window to emphasize the extent and localization of the gas. PI was fully reversible upon seven-day follow-up non contrast enhanced axial CT (E, F). As the patient was receiving chemotherapy for cancer of the hypopharynx, this may be a case of drug-related reversible/ “benign” PI. The patients’ medical history was also remarkable for hypertension and COPD

study was to refine prognostication for these patients to improve decision-making in daily clinical routine with a special focus on patient outcome after surgical treatment.

Methods and material

Patients

Our institutional review board approved this retrospective multicentre study (registration number EA2/238/17). The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 2002 Declaration of Helsinki. Informed consent was waived due to the retrospective nature of this study. The study was conducted at three tertiary care university medical centres (University Medicine Berlin, University Medical Centre Mainz, and University Hospital of Cologne). The respective radiological information systems (RIS) were searched from the readers for reports filed during the timespan of January 2008 to January 2018, and contained the following keywords: *pneumatosis*, *pneumatosis intestinalis*, *gas in the bowel wall*, *venous gas*, *gas in the portal vein and intramural gas* (Fig. 2). Where available, pathology and surgery reports were retrieved from the hospital information systems. The diagnosis of PI was confirmed by a board-certified radiologist after re-reading the respective imaging studies. To

increase quality and to avoid false positives, all cases were re-read by two radiologists in consensus at every centre; one of each with at least ten years of abdominal CT experience (University Medicine Berlin: D.G and M.D.S; University Medical Centre Mainz: R.K and F.H; University Hospital of Cologne: D.P.D.S and J.H). Re-reading was performed to confirm the presence of gas within the gastrointestinal wall, as opposed to luminal gas, i.e. pseudo-pneumatosis phenomenon (false positive).

Mortality and overall survival (OS) were evaluated. OS was determined within a 90-day follow-up after the initial CT examination. To control for selection-bias, the following qualitative and quantitative risk factors were evaluated:

Qualitative parameters

Age, sex (male and female), presence of PMVG, sepsis, vascular disease defined by varying degrees of stenosis (50–75%, 76–100%) of the superior or inferior mesenteric artery (AMS and AMI) or the coeliac trunk, underlying oncologic diagnosis, COPD, cardiovascular disease, presence of bowel obstruction (large vs. small bowel obstruction), decreased bowel wall enhancement and the therapeutic use of steroids.

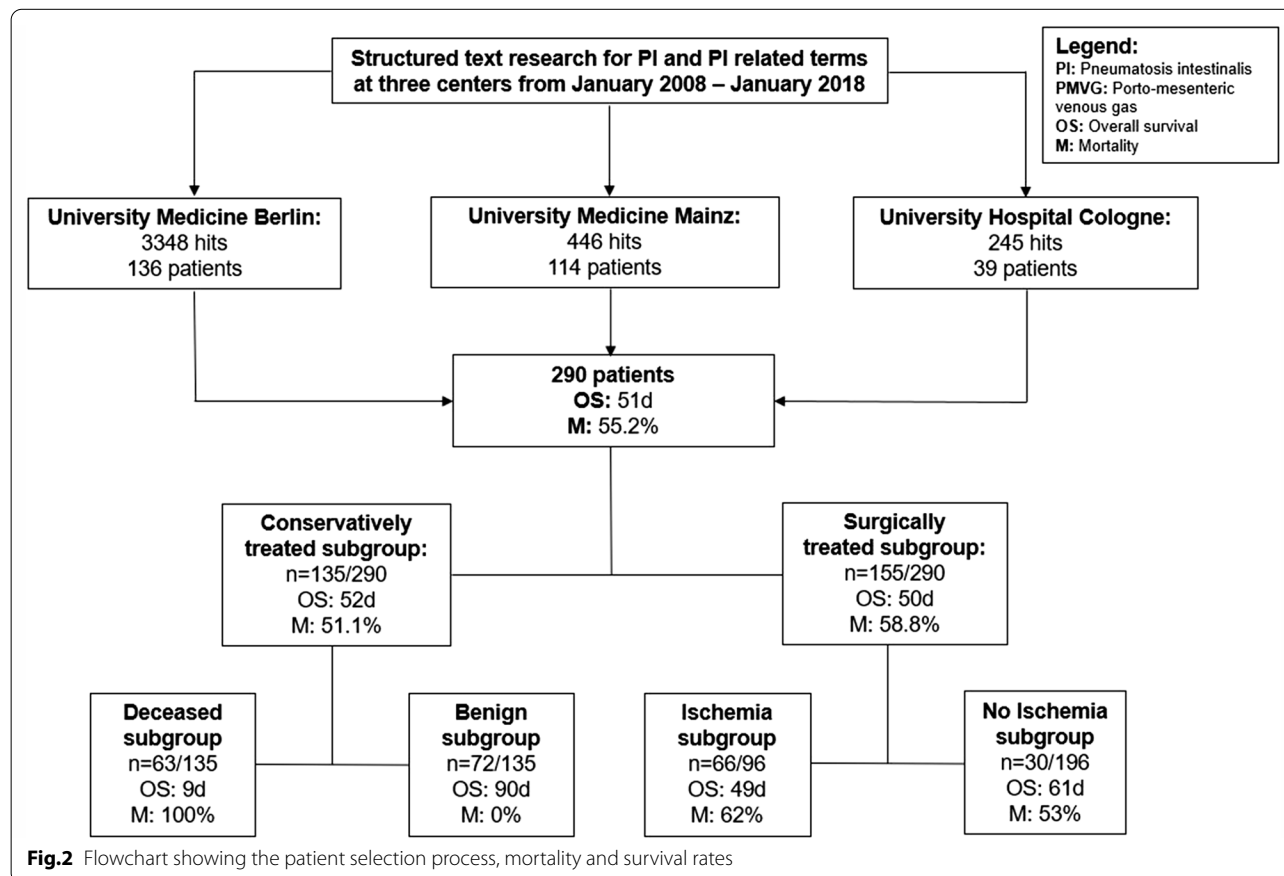


Fig.2 Flowchart showing the patient selection process, mortality and survival rates

Quantitative parameters

Length of the PI-affected gastrointestinal segment (from 0 to 100 cm in increments of 10 cm), laboratory parameters including CRP, procalcitonin (PCT), platelet count, and lactate.

Imaging acquisition

All patients were examined with multislice CT scanners and underwent single or multiphase CT examinations (arterial, and/or portal-venous and/or delayed phase). At the first institution (University Medicine Berlin) patients were either examined using a 128-multislice (Revolution HD and Revolution EVO, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) or one of two 64-multislice CT scanners (Somatom Sensation 64, Siemens Medical Systems, Forchheim, Germany). All patients received a non-ionic intravenous contrast agent (either Ultravist 370, Bayer Schering, Berlin, Germany, Xenetix 350, Guerbet, Villepinte, France or Imeron 400, Bracco, Milan, Italy). At the second institution, patients were examined with either a 256-multislice CT scanner or by a 64-multislice scanner (Philips iCT and Brilliance, Phillips, Amsterdam, Netherlands). All patients received a non-ionic intravenous contrast agent (Imeron 400, Bracco, Milan, Italy). At the third institution, patients were examined with either a 256-multislice CT scanner (Philips iCT, Philips, Amsterdam, Netherlands) or a 128-multislice scanner (Phillips IQon, Philips, Amsterdam, Netherlands). All patients received a non-ionic intravenous contrast agent (Accupaque 350, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Scan direction was craniocaudal in all institutions.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using XLSTAT (Version 2011.0.01; Addinsoft SARL, New York, USA) and with R 3.5.1 using RStudio 1.1.463; R Core Team (2018) [20]. Survival plots/Kaplan–Meier Curves were calculated and designed using R 3.5.1 with RStudio and help of the ‘survival’-package [21]. Contingency tables were used for statistical results with proportional distributions. OS was estimated using the Kaplan–Meier analysis and compared using the Logrank test. The Cox proportional hazard model was used for multivariate analyses to evaluate the influence of each risk factor on overall survival. A multivariate logistic regression model was used to test for influence of each risk factor on dichotomized variables (overall mortality, “benign” PI etc.). A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Finally, a generalized linear / logistic regression model was built using the subset of patients who did not undergo surgery. We devised a statistical calculation model to predict death in surgically treated patients. A random sample of 100 patients from the

conservatively treated cohort was used to fit the model. For random sampling a classified random sampling was performed using R’s “caret” package. The remaining 31 conservatively treated patients were used to verify the model’s performance. We then applied the model to the surgically treated patient cohort. We set an operating point for prediction of death with greater than 95% specificity to identify patients with an increased mortality risk despite surgical treatment. Accuracies were given as sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV/NPV).

Results

Demographics

A total of 290 patients (119 female and 171 male, mean age: 66.7, range: 18–92 years) with radiologically confirmed PI were finally included; concomitant PMVG was detected in 42% (122/290). PI was associated with radiologically suspected ischemia (decreased bowel wall enhancement) in 32.4% (94/290) and with mechanical (n=43) or non-mechanical (n=67) bowel dilatation in 38.0% (110/290). Of the patients with a mechanical bowel obstruction, 42% (18/43) had small bowel and 58% (25/43) large bowel obstruction. Mechanical bowel obstruction was observed significantly more often in the “PI only”- subgroup ($p=0.004$), while the location (small vs. large bowel) did not differ significantly. Sepsis was documented in 26.9% (78/290) of patients. Surgery was performed in 53.5% (155/290) of all patients (Fig. 1). Sepsis was significantly more prevalent in patients with coinciding PMVG ($p=0.010$), compared to the “PI only”-group, all other distributions showed no significant differences (Table 1).

All patients

Overall mortality for all patients within the 90d follow-up was 55.2% (160/290; median OS 51d; $2.3 \pm SD$; 95% CI 46.1–55.7). Mortality was 46.5% (78/168) in patients with PI only and increased significantly to 67.2% (82/122) in the presence of PMVG ($p < 0.001$) (Fig. 2). Accordingly, Kaplan–Meier analyses showed a significantly longer OS for patients with PI only ($58d \pm 3.1$; 95% CI 52.4–64.5) compared to patients with PI and PMVG ($41d \pm 3.8$; 95% CI 33.1–48.0) ($p < 0.001$) (Fig. 3).

Subgroup analyses

Surgical treatment

The collective was further subdivided into subgroups depending on treatment. Surgery was performed in 53.5% of all patients (155/290), mortality in this cohort was 58.8% (91/155) ($50d \pm 3.3$; 95% CI 44.0–56.5). In patients with PI only (85/155) mortality was 54.1% (46/85) (median OS $56d \pm 4.4 SD$; 95% CI 47.1–64.4) and

Table 1 Descriptive patient characteristics (clinical parameters, overall mortality and pathologies)

Characteristics	Entire population (n = 290)	Subgroup—PI only (n = 168)	Subgroup—PI and PMVG (n = 122)	p-value
<i>Age—years</i>				
Mean—range	66.7—18–92	66.1—18–92	67.5—19–90	> 0.05
<i>Gender (%)</i>				
Female	40.3 (119)	44.6 (75)	36.1 (44)	
Male	59.7 (171)	55.4 (93)	63.9 (78)	> 0.149
Overall mortality (%)	55.2 (160)	46.5 (78)	67.2 (82)	
90d follow up (d)	51	58	41	< 0.001
<i>Subgroup analyses</i>				
Surgery cohort (%)	58.5 (97)	54.1 (46)	64.4 (45)	
90d follow up	50	56	43	0.096
Conservatively treated cohort (%)	51.1 (63)	38.6 (32)	71.1 (37)	
90d follow up (d)	52	61	37	< 0.001
<i>Aetiology (%)</i>				
Ischemia	32.4 (94)	30.1 (52)	34.4 (42)	0.611
Bowel obstruction	38.0 (110)	53.6 (59)	46.4 (51)	0.393
Mechanic	40.0 (43)	52.5 (31)	23.5 (12)	0.004
Small bowel	42.0 (18)	32.3 (10)	66.6 (8)	0.058
Large bowel	58.0 (25)	67.7 (21)	33.3 (4)	0.058
Non-mechanic	60.5 (67)	47.5 (28)	66.5 (39)	0.004
Sepsis	26.9 (78)	21.4 (36)	34.4 (42)	0.016

$p < 0.05$ was considered statistically significant

PI: pneumatosis intestinalis; PMVG: porto-mesenteric venous gas; OP: Operation

increased to 64.3% (45/70) (median OS $43\text{d} \pm 5.0$ SD; 95% CI 33.3–56.7) in the presence of PMVG (155/290) ($p < 0.096$). A pathology report was available in 62.0% (96/155) of these surgically treated patients. Intestinal ischemia was diagnosed in 67.5% (66/96), while in 32.5% (30/96) the pathologist found no sign of ischemia or intestinal infarction. Mortality and OS did not differ significantly between these subgroups (ischemia subgroup: $49\text{d} \pm 5.0$ SD; 95% CI 39.8–59.0) vs. non-ischemia subgroup: $61\text{d} \pm 6.9$ SD; 95% CI 37.1–74.3) ($p = 0.304$) (Fig. 3).

Conservative treatment

46.5% of all patients (135/290) were managed conservatively (i.e. without surgery). Mortality in this cohort was 51.1% (69/135) ($52\text{d} \pm 3.7$; 95% CI 44.8–59.2). In patients with PI only mortality was 38.6% (32/83) (median OS $61\text{d} \pm 4.4$ SD; 95% CI 52.6–69.9) and increased significantly to 71.2% (37/52) (median OS $37\text{d} \pm 5.9$ SD; 95% CI 25.750.0) in the presence of PMVG (39/55) ($p < 0.001$). Patients were further divided in two different subgroups. The first included patients who were treated conservatively and survived the 90d follow-up ($n = 72$) (“benign” cohort). The second group included patients who were unfit for surgery and died within the 90d follow-up

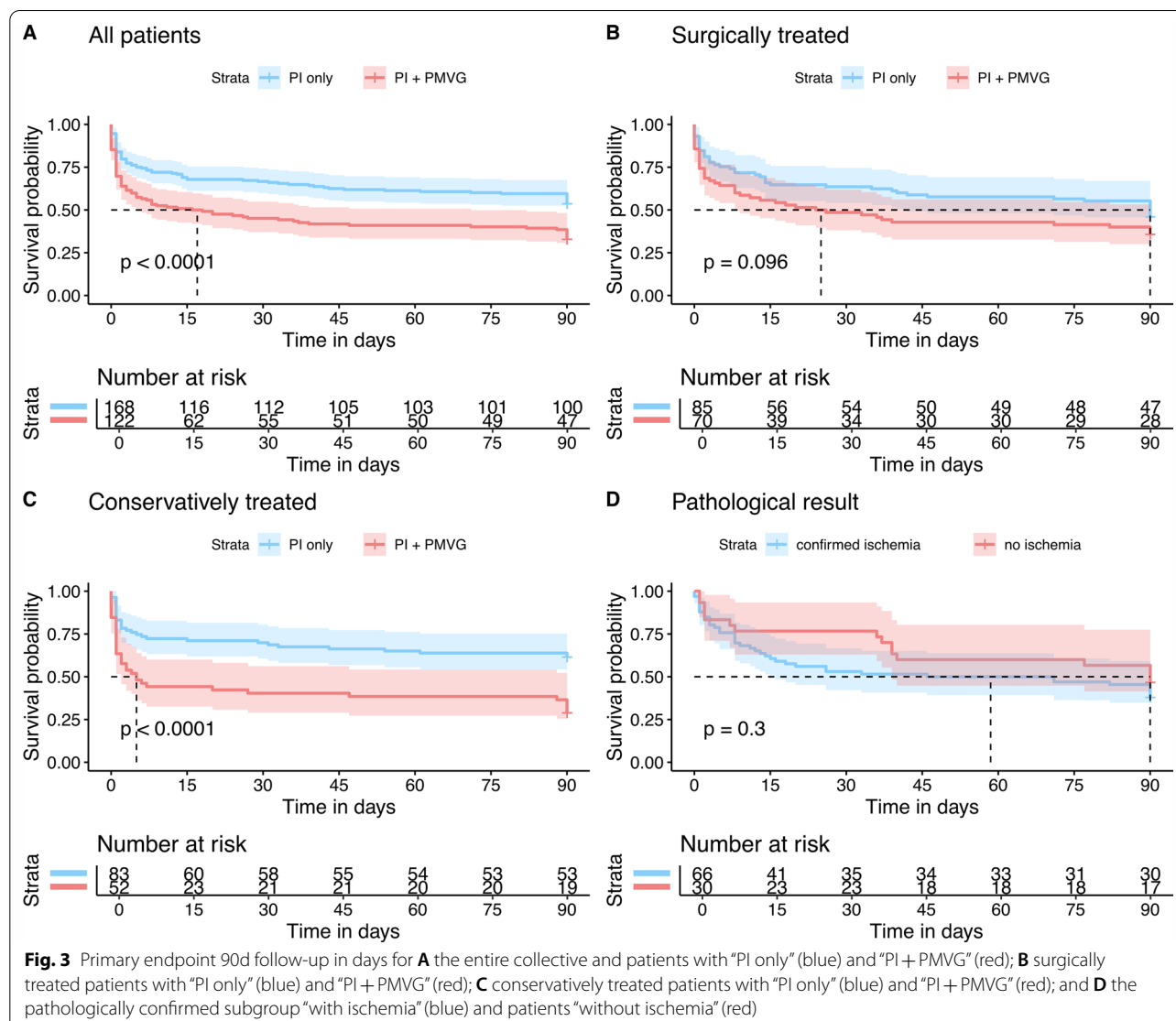
($n = 63$) (“deceased” cohort). Median survival for patients who died within the 90d follow-up was $9\text{d} \pm 2.1$ (SD; 95% CI 4.7–13.1). The prevalence of PMVG was significantly higher ($p < 0.05$) in the “deceased” cohort 52.2% (33/63) compared to the “benign” cohort (27%; 19/72) (Figs. 2 and 3). Detailed results can be found in Table 1.

Comprehensive risk profile analysis

In a second step, the possible influence of several risk factors on survival were calculated by means of multivariate regression models (Table 2).

Cox proportional hazard model

The following parameters were associated with decreased overall survival: old age ($p = 0.041$; HR: 1.01 / 95% CI 1.00–1.03); sepsis ($p = 0.005$; HR: 1.82 / 95% CI 1.20–2.75); coeliac/mesenteric artery stenosis of 76–99% ($p = 0.010$; HR: 2.00 / 95% CI 1.17–3.26), COPD ($p = 0.002$; HR: 1.92/95% CI 1.28–2.87), length of intestine affected by PI > 1 m ($p = 0.007$; HR: 2.07 / 95% CI 1.25–3.50), elevated CRP-count ($p = 0.008$; HR: 1.00 / 95% CI 1.00–1.00), elevated serum lactate levels ($p = 0.042$; HR: 1.00 / 95% CI 1.00–1.05), and decreased platelet count ($p < 0.001$; HR: 1.00 / 95% CI 1.00–1.01). Furthermore, elevated PCT showed a trend



towards shortened survival but did not reach statistical significance ($p = 0.053$, HR: 1.01 / 95% CI 1.00–1.03) (Table 2).

Multivariate logistic regression model

The following parameters were associated with reversible / “benign” PI: the absence of PMVG ($p < 0.042$), the absence of COPD ($p < 0.017$) and low CRP levels ($p = 0.006$). All other risk factors had no significant influence on reversibility of PI in the conservatively managed group. A low platelet count was found to be associated with fatal outcome with the group of patients who were managed conservatively/i.e. non-surgically ($p < 0.001$).

Multivariate estimation model

As abovementioned, the following parameters were statistically significant for a decreased OS: PMVG, COPD, sepsis and low platelet count.

All other results and parameters out of the multivariate risk factor analysis are displayed in Table 2.

After subdividing patients into two cohorts, a surgically treated and conservatively treated cohort, in the no-surgery cohort, the parameters were re-tested again by means of a training set to predict death. P-values generated from the training set were as follows: PMVG: $p = 0.023$, COPD: $p = 0.083$, sepsis: $p = 0.006$ and thrombocytes: $p = 0.003$ –AUC: 0.818 (Fig. 4A). In a second step, we used the model to analyse the surgery-cohort with these parameters to predict death

Table 2 Comprehensive multivariate risk factor analysis

Risk factor / parameters	Cox-Regression		Multivariate Regression		Multivariate Regression	
	Entire population(n = 290)	<i>p</i> -value	Benign subgroup(n = 72)	<i>p</i> -value	Deceased subgroup(n = 63)	<i>p</i> -value
<i>Qualitative parameters:</i>						
Sex		0.626		0.218		0.464
Female	119		26		23	
Male	171		46		40	
PMVG (present):	122	0.161	19	0.042	33	0.486
Sepsis (present):	78	0.005	10	0.033		0.108
Vascular disorders: (present)	100		17			
50–75%	28	0.775	8	0.559	5	0.384
76–99%	34	0.010	4	0.467	8	0.447
Occlusion	28	0.137	5	0.369	10	0.959
Oncologic disease (present)	110	0.767	34	0.268	23	0.464
Cardiovasc. disease (present)	200	0.685	40	0.253	42	0.772
COPD (present)		0.002	7	0.017		0.715
Bowel-obstruction: (present)	109	0.766	23	0.262	26	0.689
Steroids therapy(present)	28	0.314	7	0.182	3	0.182
Length						
10-90 cm	236	0.097–0.904	62	0.039	45	0.039
> 100 cm	54	0.007	10	0.039	18	0.039
<i>Quantitative parameters</i>						
Age	66.7 ± 14.8	0.041	66.0 ± 14.7	0.647	64.6 ± 16.1	0.654
CRP (mg/l)	129.4 ± 125.6	0.008	80.3 ± 96.5	0.006	136.9 ± 118.9	0.555
PCT (µg/l)	8.2 ± 6.1	0.053	2.7 ± 4.7	0.146	11.7 ± 15.0	0.339
Lactate	32.6 ± 39.9	0.042	26.5 ± 38.0	0.689	46 ± 63.9	0.540
Platelets	218.1 ± 141.6	< 0.001	231.7 ± 116.2	0.635	122.8 ± 115.0	< 0.001

p < 0.05 was considered statistically significant

and calculated an AUC of 0.689 (Fig. 4B). We identified and defined a point on the curve with a specificity of 95%. To reach this specificity a sensitivity of 20% had to be accepted with a threshold of 1.8 (Fig. 4C). Accuracies generated by this model to predict death were as follows: 97% specificity, 20% sensitivity, PPV 90%, NPV 45%. When dividing the cohorts according to the calculated threshold, resulting Kaplan–Meier curves also showed significant differences in overall survival (*p* < **0.001**) (Fig. 4D).

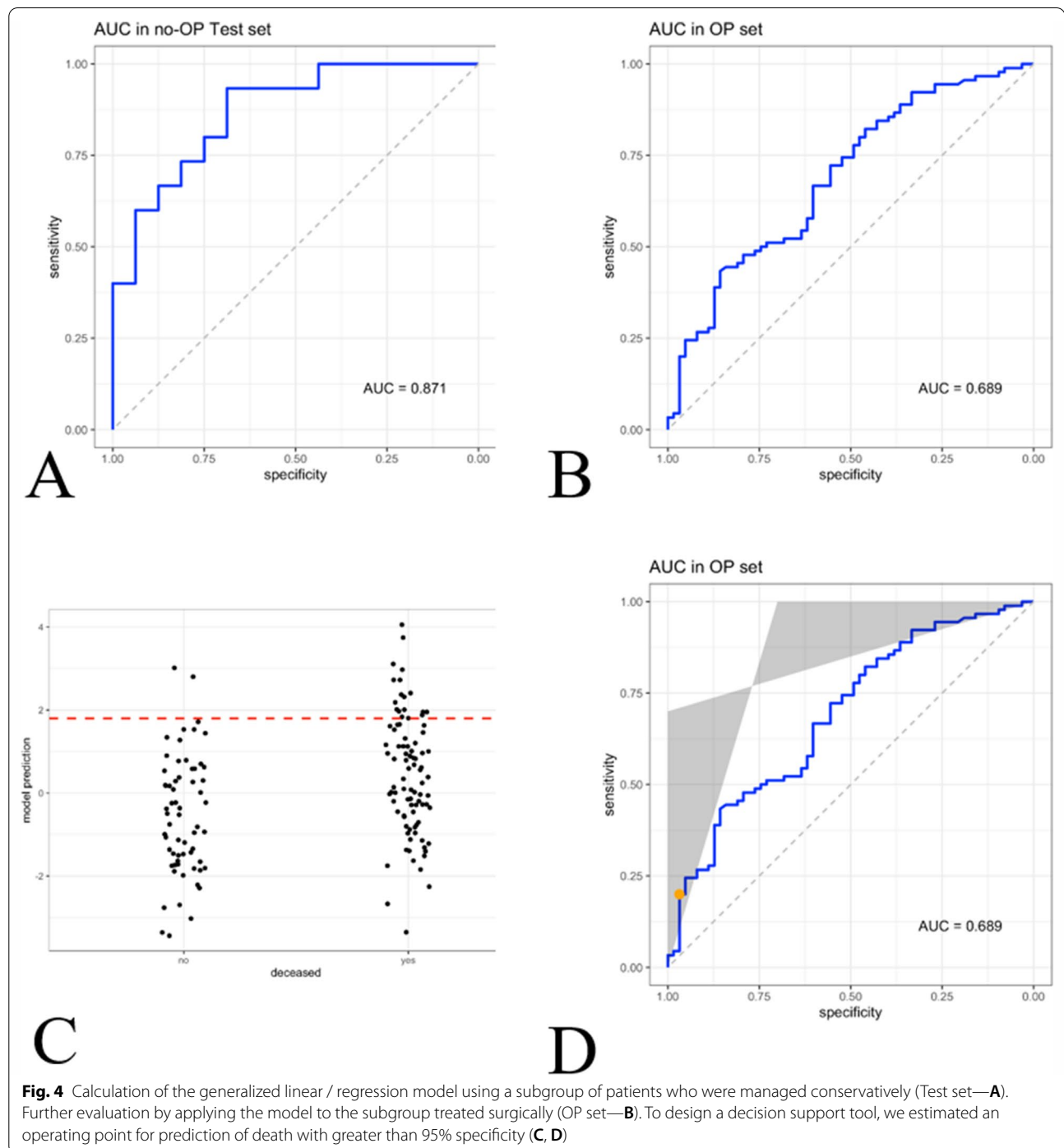
Discussion

Prognostication in patients with PI and PMVG is challenging. This study confirms PI as a life-threatening diagnosis with an associated mortality rate of 54.1%. In the presence of PI and concomitant PMVG, mortality increases to 68.2%. Especially the presence of infection and ischemia correlate with a worse prognosis. Nevertheless, patients with “benign”, i.e. reversible PI are common (25% in this study). The mathematical model we introduce helped us to pinpoint risk factors (PMVG,

COPD, platelet count, sepsis) to identify patients with an increased mortality risk.

While the true incidence of PI is unknown, PI is diagnosed in day-to-day radiologic routine and its prognostic value remains unclear; especially in a setting with coincident PMVG. Some case reports have been published claiming that PMVG might have reversible causes, while others suggest PMVG has a dismal prognosis [22]. The physical examination of the patients plays a key role in management and triage, as patients with signs of peritonitis or suspicion of intestinal ischemia and perforation are candidates for explorative surgery. However, other parameters to assist clinical decision-making and prognostic factors to potentially differentiate fatal from benign/ reversible PI are currently lacking. There are some factors, such as elevated serum lactate that seem to be associated with an increased mortality, mainly due to the worse outcome in patients with ischemia, albeit with a low level of evidence (Figs. 5A–D and 6A–D) [23–25].

With 290 patients, this multicentre trial is one of the largest of its kind since the introduction of CT scanners.



The mortality rates described in this study are in line with current studies. Lassandro et al. reported a 30.4% overall mortality for PI and 50% for PI in combination with PMVG in 102 patients [26]. Treyaud et al. reported an overall mortality of 41.6% in 149 patients. We found that the presence of PMVG correlated with ischemia, which is in line with Treyaud et al. However, Treyaud et al. defined

decreased bowel wall enhancement on CT as “ischemia”, if—like in most cases—pathology reports were not available [22]. In our study, the pathology report was used as the gold standard for ischemia, which we then used to correlate ischemia with the presence of PMVG.

Despite the high mortality rates reported in this study, and the fact that survival was even lower in the presence

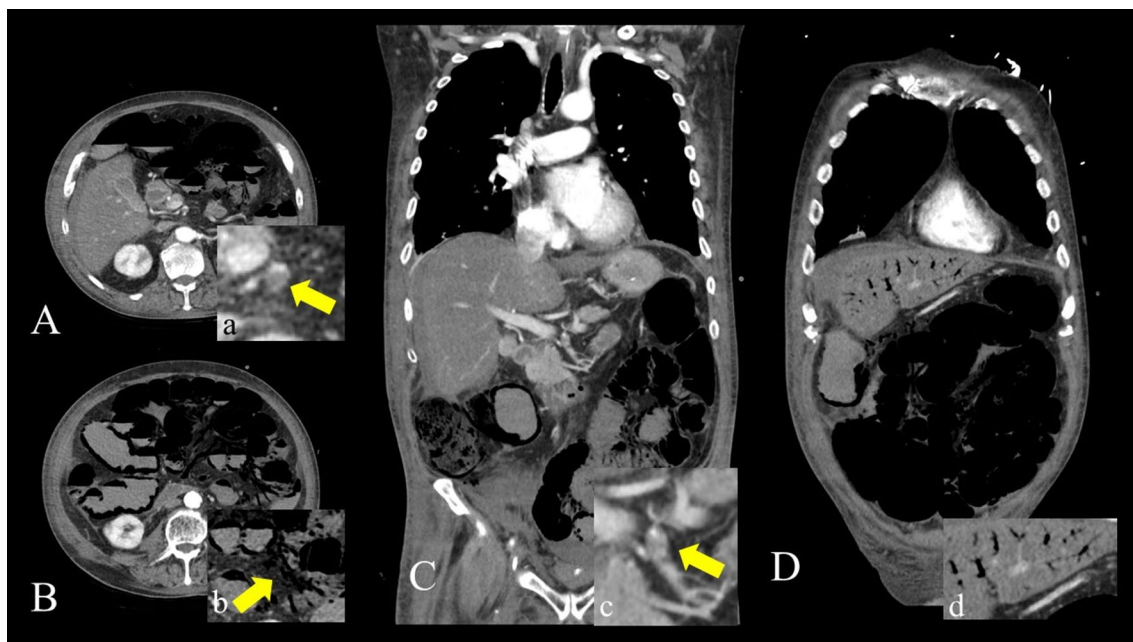


Fig. 5 A-D is showing an arterial phase contrast enhanced CT with axial slices (A, B) and coronar reconstructions with an extensive PI and PMVG in a 68-year-old patient with an acute embolism (yellow arrow in c) of the superior mesenteric artery (A, C) suffering from ischemia of the small bowel, transverse and ascending colon. Apart from cystic air bubbles within the intestinal wall, note the presence of gas in the mesenteric veins (PVMG) (B/b) and portal veins of the left upper liver lobe (D/d). Explorative laparotomy showed extensive intestinal necrosis. The patient died within 24 h after the CT-examination

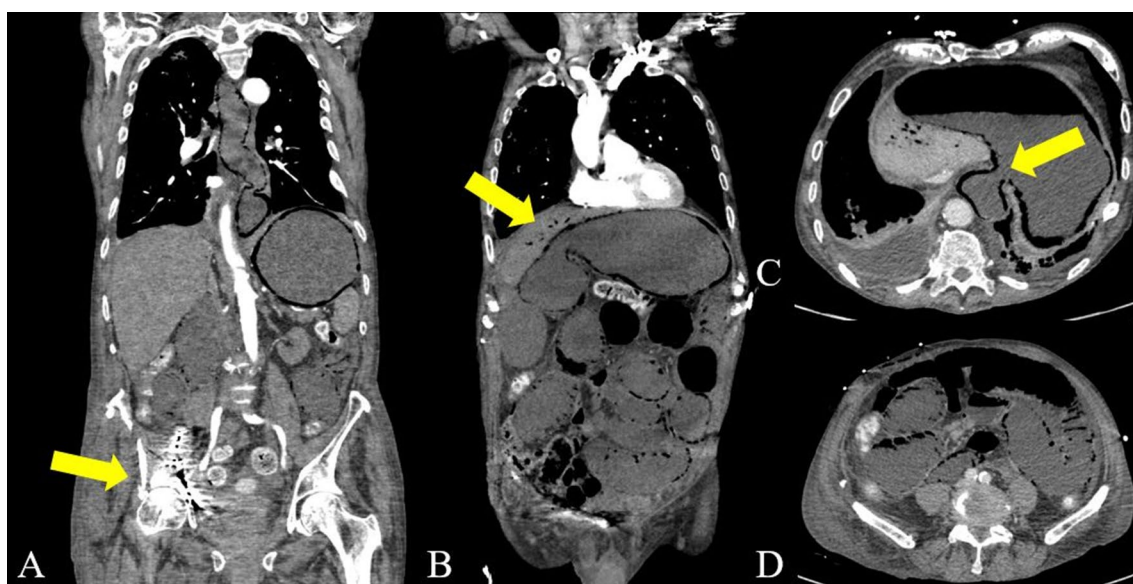


Fig. 6 A-D is showing an arterial phase contrast enhanced CT with axial slices (A, B) and coronar reconstructions with a fulminant PI and PMVG (B, D) in a 85 year-old patient with sepsis. Note the presence of gas within in the intestinal wall the entire small and large intestine, as well as the oesophagus (C), caused by bacterial enteritis after surgical fixation of an acetabular hip fracture on the right (A) with pelvic perforation of the osteosynthesis. The patient died within 24 h after the CT-examination

of PMVG, we identified 72 patients who survived with non-surgical management. Although the prevalence of PMVG in this subgroup was low (10%), it was diagnosed in a few cases. This suggests that, PI in coincidence with PMVG can also have benign and reversible causes, and both radiologists and surgeons should be familiar with these [15], highlighting the need for further large-scale studies to identify the aetiology of “benign” / i.e. reversible PI and PMVG. Subsequently, we evaluated a comprehensive risk profile for each patient retrospectively to understand and investigate factors associated with increased mortality as opposed to “benign”/reversible cases. First, we analysed factors associated with decreased survival rates. In line with the literature, we found elevated serum lactate levels to be associated with a worse prognosis [23–25]. Old age, sepsis and an arterial stenosis were also found to correlate with shortened OS. Hence, we conclude that intestinal infarction, which is also linked to ischemia, remains the most life-threatening diagnosis in case of radiologically confirmed PI. Surprisingly, the strongest statistical correlation between shortened survival and the only significant factor to occur in patients who deceased without surgery, was a low platelet count. Platelets play a central role in the regulation of blood flow and thrombogenic cascades [27]. An increased platelet count was thought to be directly associated with increased vascular inflammation and thrombogenicity and therefore to correlate with thrombotic events like ischemic stroke and myocardial infarction [27, 28]. Conversely, in this study, a low platelet count was associated with a worse prognosis. It is possibly even more interesting to investigate factors that correlate with “benign” PI to identify those patients who do not require surgery but conservative treatment. In our study, low CRP levels, the absence of PMVG, sepsis and COPD were predictive for reversible PI.

When combining the significant parameters identified in the logistic regression model (PMVG, COPD, sepsis and low platelets) to predict a fatal outcome in surgically treated patients, our multivariate model reached a specificity of over 90%. This statistically validated risk profile could serve as a decision support tool to identify patients who are unlikely to benefit from surgery, and thus potentially reducing overtreatment.

Limitations

Our study has several limitations. First and foremost, the retrospective study design and the fact that all readers were aware of this design, introduce a potential detection bias. Secondly, there is an inherent selection bias, as the RIS were searched for reports containing PI and PI-related terms. Hence, if none of these terms were mentioned in the radiology report, the patient was not

included. As a diagnosis of PI does not require an arterial contrast phase, not all of the included patients received a CT scan comprising that phase. This can limit the chances of detecting decreased bowel wall enhancement and therefore explain why ischemia did not significantly correlate to the pathology results in all patients undergoing surgery. Also, the medical history was incomplete in some patients. Although pathological reports were available in surgically treated patients they did not provide 100% specificity, which is a further potential cause of distortion.

Conclusion

PI is not necessarily associated with intestinal ischemia but may be attributed to various other causes. The coincidence of PI and PMVG remains indicative of intestinal ischemia and strongly correlates with significantly increased mortality rates. The validated risk profile we introduce can serve as an ancillary decision-making tool to identify patients who are unlikely to benefit from surgery and to potentially reduce overtreatment.

Abbreviations

CRP: C-reactive protein; COPD: Chronic obstructive lung disease; CT: Computed tomography; IMA: Inferior mesenteric artery; OS: Overall Survival; PCT: Procalcitonin; PI: Pneumatosis intestinalis; PMVG: Porto-mesenteric venous gas; RIS: Radiological information system; SMA: Superior mesenteric artery.

Acknowledgements

The project was part of the Doctoral Thesis from Annika Gropp. Dr. med. Timo A. Auer is participant in the BIH-Charité Clinician Scientist Program funded by the Charité—Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health

Authors' contributions

MDS: Data analysis and conceptualization. RK: Data curation, conceptualization and writing the draft. DPdS: Data curation, conceptualization and statistics. TW-R: Writing the draft. FH, JH, AG, DG: Data analysis. JP, BH: Data curation. TAA: Data analysis, conceptualization and writing the draft. TAA and MDS officiated as corresponding authors. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Our institutional review board (Charité Ethics Committee, Charité—University Medicine Berlin) approved this retrospective study (Internal Registration Number EA2/238/17) and waived informed consent due to its retrospective nature. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 2002 Declaration of Helsinki.

Consent for publication

All authors read the manuscript and agreed for publication.

Competing interests

None.

Author details

¹Department for Radiology, Charité - University Medicine Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. ²Department for Radiology, University Hospital Mainz, Mainz, Germany. ³Department for Radiology, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany. ⁴Department of General, Visceral and Transplant Surgery, Charité – University Medicine Berlin, Berlin, Germany. ⁵Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany.

Received: 4 January 2021 Accepted: 26 July 2021

Published online: 24 August 2021

References

1. St Peter SD, Abbas MA, Kelly KA. The spectrum of pneumatosis intestinalis. *Arch Surg*. 2003;138(1):68–75.
2. Wu LL, Yang YS, Dou Y, Liu QS. A systematic analysis of pneumatosis cystoides intestinalis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(30):4973–8.
3. Paran H, Epstein T, Gutman M, Shapiro Feinberg M, Zissin R. Mesenteric and portal vein gas: computerized tomography findings and clinical significance. *Dig Surg*. 2003;20(2):127–32.
4. Shuck JM, Malan LJ, Hammar MD. Pneumatosis cystoides intestinals due to blunt abdominal trauma. *J Trauma*. 1974;14(5):435–40.
5. Kelly BS Jr, Meyers P, Choe KA, Hurst J, Luchette FA. Traumatic pneumatosis cystoides intestinalis with portal venous air embolism. *J Trauma*. 1997;42(1):112–4.
6. Yale CE, Balish E, Wu JP. The bacterial etiology of pneumatosis cystoides intestinalis. *Arch Surg*. 1974;109(1):89–94.
7. Jona JZ. Benign pneumatosis intestinalis coli after blunt trauma to the abdomen in a child. *J Pediatr Surg*. 2000;35(7):1109–11.
8. Keyting WS, McCarver RR, Kovarik JL, Daywitt AL. Pneumatosis intestinalis: a new concept. *Radiology*. 1961;76:733–41.
9. Knechtle SJ, Davidoff AM, Rice RP. Pneumatosis intestinalis. Surgical management and clinical outcome. *Ann Surg*. 1990;212(2):160–5.
10. Shah A, Al Furajii H, Cahill RA. Symptomatic pneumatosis intestinalis (including portal venous gas) after laparoscopic total colectomy. *World J Gastrointest Endosc*. 2014;6(11):564–7.
11. Wiesner W, Morteale KJ, Glickman JN, Ji H, Ros PR. Pneumatosis intestinalis and portomesenteric venous gas in intestinal ischemia: correlation of CT findings with severity of ischemia and clinical outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(6):1319–23.
12. Takase A, Akuzawa N, Naitoh H, Aoki J. Pneumatosis intestinalis with a benign clinical course: a report of two cases. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):319.
13. Jamart J. Pneumatosis cystoides intestinalis. A statistical study of 919 cases. *Acta Hepatogastroenterol*. 1979;26(5):419–22.
14. Gagliardi G, Thompson IW, Hershman MJ, Forbes A, Hawley PR, Talbot IC. Pneumatosis coli: a proposed pathogenesis based on study of 25 cases and review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 1996;11(3):111–8.
15. Ho LM, Paulson EK, Thompson WM. Pneumatosis intestinalis in the adult: benign to life-threatening causes. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1604–13.
16. Fenton LZ, Buonomo C. Benign pneumatosis in children. *Pediatr Radiol*. 2000;30(11):786–93.
17. Feczko PJ, Mezwa DG, Farah MC, White BD. Clinical significance of pneumatosis of the bowel wall. *Radiographics*. 1992;12(6):1069–78.
18. Hussain A, Mahmood H, El-Hasani S. Portal vein gas in emergency surgery. *World J Emerg Surg*. 2008;3:21.
19. Iannitti DA, Gregg SC, Mayo-Smith WW, Tomolonis RJ, Cioffi WG, Pricolo VE. Portal venous gas detected by computed tomography: is surgery imperative? *Dig Surg*. 2003;20(4):306–15.
20. T.T. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria / <https://www.R-project.org/>. 2015.
21. T.T. A Package for Survival Analysis in S. version 2.38, <https://CRAN.R-project.org/package=survival> (R Core Team, Vienna, Austria). 2015.
22. Treyaud MO, Duran R, Zins M, Knebel JF, Meuli RA, Schmidt S. Clinical significance of pneumatosis intestinalis: correlation of MDCT-findings with treatment and outcome. *Eur Radiol*. 2017;27(1):70–9.
23. Hawn MT, Canon CL, Lockhart ME, Gonzalez QH, Shore G, Bondora A, et al. Serum lactic acid determines the outcomes of CT diagnosis of pneumatosis of the gastrointestinal tract. *Am Surg*. 2004;70(1):19–23 (**discussion-4**).
24. DuBose JJ, Lissauer M, Maung AA, Piper GL, O'Callaghan TA, Luo-Owen X, et al. Pneumatosis Intestinalis Predictive Evaluation Study (PIPES): a multicenter epidemiologic study of the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(1):15–23.
25. Ferrada P, Callcut R, Bauza G, O'Bosky KR, Luo-Owen X, Mansfield NJ, et al. Pneumatosis Intestinalis Predictive Evaluation Study: a multicenter epidemiologic study of the American Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;82(3):451–60.
26. Lassandro F, Mangoni de Santo Stefano ML, Porto AM, Grassi R, Scaglione M, Rotondo A. Intestinal pneumatosis in adults: diagnostic and prognostic value. *Emerg Radiol*. 2010;17(5):361–5.
27. Altintoprak F, Arslan Y, Yalkin O, Uzunoglu Y, Ozkan OV. Mean platelet volume as a potential prognostic marker in patients with acute mesenteric ischemia-retrospective study. *World J Emerg Surg*. 2013;8(1):49.
28. Slavka G, Perkmann T, Haslachner H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):1215–8.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

3. Diskussion

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Chirurgie und Radiologie unter Einsatz moderner bildgebender Verfahren dient dazu, die Diagnostik und Therapie der Patient*innen weiter zu individualisieren, um deren Prognose zu verbessern. Dieser Patient*innen-zentrierte Therapieansatz erfordert einer immer wieder erneute Re-Evaluation an Diagnostik und Therapiekonzepten, um diese Abläufe zu optimieren. Wie erwähnt, lässt sich die Bildgebung in diesem Zusammenhang in zwei Bereiche unterteilen. Die präoperative Diagnostik und postoperative Verlaufsbildgebung.

Die präoperative Bildgebung in der Leberchirurgie dient hier in erster Linie der möglichst korrekten Charakterisierung der Läsion, die als anschließende Entscheidungshilfe dienen soll. Dem Radiologen steht für das breite Spektrum an Differentialdiagnosen fokaler Leberläsionen eine Reihe bildgebender Modalitäten und Techniken zur Verfügung. Hier ist neben der richtigen Stufendiagnostik auch zu beachten, welche speziellen Techniksequenzen oder Kontrastmittel verwendet werden können, um einerseits zwischen einer malignen und benignen Läsion zu unterscheiden, andererseits jedoch um die Unterscheidung seltener differentialdiagnostischer Raritäten zu gewährleisten, um unnötige Interventionen oder Operationen zu vermeiden.

In der postoperativen Bildgebung in der hepatobiliären und Pankreaschirurgie steht im Akutverlauf das Erkennen und teilweise auch die Versorgung von Komplikationen im Vordergrund. Im längerfristigen Verlauf steht neben dem Erkennen von Spätkomplikationen insbesondere bei onkologischen Patient*innen die Detektion von Tumorrezidiven oder die Beurteilung des Therapieansprechens im Fokus. Ähnlich wie in der präoperativen Diagnostik stehen dem Radiologen auch hier verschiedene bildgebende Modalitäten zur Verfügung. Hier müssen neben der optimalen Modalität und dem Protokoll auch die Reduktion von Strahlenbelastung und ökonomische Aspekte berücksichtigt werden.

Weiter können durch die Bildgebung gewonnene Daten auch dazu dienen, die Prognose von Patient*innen und deren Krankheitsverlauf abzuschätzen. Solche Parameter können dem Kliniker als Entscheidungshilfe in der weiteren Therapieplanung helfen und können Behandlungsschemata weiter individualisieren. Bevor es zu einem Fazit, einem Ausblick und der abschließenden Zusammenfassung kommt, werden diese drei Themenblöcke passend zu den eigenen in dieser Arbeit

verwendeten wissenschaftlichen Arbeiten im Einzelnen diskutiert (siehe **Punkt 2 – und Unterpunkte 2.1, 2.2. und 2.3**).

3.1 Präoperative Bildgebung fokaler Leberläsionen: Grenzen und Möglichkeiten

In der Regel fallen fokale Leberläsionen als Zufallsbefund in der nativen B-Bild-Sonographie oder als Nebendiagnose innerhalb einer Schnittbildgebung auf. In Abhängigkeit von der Anamnese gilt es, die fokale Läsion schnellstmöglich abzuklären, ob diese als benigne oder maligne einzustufen ist. In Abhängigkeit davon gilt es abzuklären, inwiefern eine chirurgische Resektion oder anderweitige Therapie notwendig ist. Obwohl viele Diagnosen sowohl mit KM-unterstützter CT als auch mit der MRT getroffen werden können, ist die KM-unterstützte MRT in der Charakterisierung fokaler Leberläsionen als Goldstandard anzusehen (4). Kommen die Schnittbildgebungen nichtsdestotrotz zu keinem klaren Ergebnis, kann das die behandelnden Ärzte vor eine Herausforderung stellen. Eine weitere Möglichkeit zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen ist der CEUS. Insbesondere bei unklarem Befund in der Schnittbildgebung ist der Zusatznutzen des CEUS umstritten. Die Ergebnisse aus **Originalarbeit 1** legen nahe, dass der CEUS in genau der eben erwähnten Konstellation mit höherer diagnostischer Genauigkeit eine Läsion korrekt als benigne als maligne klassifizieren kann (10). Obwohl in unserer Studie die CEUS ausgesprochen hohe Sensitivitäts- und Spezifitätsraten erzielte, (92/98%) existieren dazu nur wenig vergleichbare Daten in der Literatur (9).

Vor allem bzgl. der korrekten Charakterisierung HCCs durch den CEUS herrschte lange Zeit Uneinigkeit. Grund dafür war u.a., dass HCCs häufig fälschlich als CCCs diagnostiziert worden waren (47, 105, 106). Nach technischen Fortschritten ermöglichten auch hier neuere Studien eine sehr gute diagnostische Genauigkeit u.a. mit PPV von bis zu 98,5%, was dazu geführt hat, dass der CEUS mittlerweile auch für das HCC empfohlen wird, wenn für eine KM-gestützte CT oder MRT Kontraindikationen vorliegen (47, 106-108).

In **Originalarbeit 1** waren insgesamt 38 Läsionen maligne. Der CEUS kam in die Subgruppe auf eine Sensitivität von 91% und einer PPV von 100%. Unter diesen 38 malignen Läsionen waren sieben Läsionen HCCs. Bei diesen sieben Läsionen kam der CEUS sowohl bei der Sensitivität als auch bei beim PPV auf 100%. Selbstverständlich ist diese Anzahl nicht repräsentativ, jedoch stimmt sie mit den eben erwähnten Ergebnissen zu CEUS-Studien zum HCC und den aktuellen Empfehlungen überein (10, 47, 106-108). Die restlichen 31 malignen Läsionen aus **Originalarbeit 1**

waren sämtlich hepatische Metastasen, die mit einer Sensitivität von 90% detektiert werden konnten. Die diagnostische Diskrepanz zwischen HCCs und Metastasen ist darauf zurückzuführen, dass im Gegensatz zum HCC, das aufgrund der Vaskularisation die typische KM-Dynamik aufweist, Metastasen aufgrund ihres breiten Spektrums an Primärtumoren ebenfalls unterschiedlichste KM-Dynamiken aufweisen können.

Für die 109 benignen Läsionen unseres Kollektivs war mit 98% die Sensitivität außerordentlich hoch. Zurückzuführen ist dies in erster Linie auf den hohen Anteil an Hämangiomen innerhalb der benignen Subgruppe (68% – 74/109), da die CEUS neben der CT und MRT hier ebenfalls zum Goldstandard gehört (4). Nach Hämangiomen waren FNHs die zweihäufigste benigne Entität mit einer Anzahl von n=19. Obwohl nicht der CEUS, sondern die MRT der Goldstandard zur korrekten Charakterisierung darstellt, existieren interessante Daten zum CEUS bei FNH. In unserer Studie konnten alle FNHs korrekt als benigne mit einer Sensitivität von 100% detektiert und identifiziert werden. Einzelne Studien haben darüber berichtet, dass insbesondere kleine FNHs im MRT für diagnostische Ungenauigkeiten sorgen können (4, 109). Der CEUS scheint hier als optimal ergänzende bildgebende Modalität fungieren zu können, da dieser gerade bei kleinen Läsionen eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweist, während vor allem die Spezifität bei größeren Läsionen wieder sinkt (110, 111). Dies deckt sich mit zahlreichen Studien, die den CEUS bei fokalen Leberläsionen hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit in Abhängigkeit von der Größe untersuchten (110-112). Auch in **Originalarbeit 1** zeigte sich bei Läsionen <2cm eine exzellente diagnostische Genauigkeit mit einer AUC von 0,989 (10). Wie unsere Kollegen *Roche et al. (2015)* und *Bertin et al. (2014)* denken auch wir, dass die Genauigkeit bei größeren Läsionen ab einem gewissen Ausmaß aufgrund der erhöhten Heterogenität einer Läsion und damit verbundener KM-Muster wieder zu sinken beginnt (10, 110, 111). Darüber hinaus bleiben letztendlich auch Raritäten für den CEUS eine Herausforderung. Bezogen auf die FNH hat der CEUS jedoch als additive bildgebende Modalität bei unklarem MRT-Befund seine Berechtigung (10, 113).

Nichtsdestotrotz bleibt die MRT zur Diagnose der FNH der Goldstandard und ist insbesondere für die Abgrenzung zum HCA von großer Bedeutung. Ein Durchbruch in der Differenzierung von HCA und FNH gelang durch den Einsatz von hepatobiliärem Kontrastmittel (29, 34-38). Grund hier ist, dass sich, wie bereits erwähnt, aufgrund ihres Transporterprofils FNH in der hepatobiliären Spätphase zum umgebenden

Lebergewebe als iso- bis hyperintens und HCA als zum größten Teil hypointens darstellen (4, 24, 34, 36, 40). Jedoch gaben Studien, u.a. auch aus unserer Arbeitsgruppe (*Auer et al. 2020*), die eigentlich den Zusatznutzen von Gd-EOB in der Subklassifizierung von HCAs untersuchten, den Anlass dafür, die bildmorphologische Unterscheidung von FNHs und HCAs neu zu überdenken (26). Neben unserer Studie gaben immer mehr Studien den Anlass, dass auch eine Subgruppe an HCA eine signifikante Gd-EOB Aufnahme in der hepatobiliären zeigt und somit (partiell) iso- bis hyperintens zum umliegenden Gewebe sein kann, einige HCA zeigen sogar ein dermaßen kräftiges Gd-EOB Enhancement, dass sie vortäuschen können, wie eine typisch FNH in der Spätphase zu imponieren, was den Begriff der sog. „*FNH mimicking HCA*“ geprägt hat (26, 44, 45). Da so Fehldiagnosen zu unnötigen Behandlungen führen können, untersuchten wir in **Originalarbeit 2** bildmorphologische Kriterien, um zwischen Gd-EOB enhancenden HCAs und FNHs zu unterscheiden (60).

Die Ergebnisse aus **Originalarbeit 2** zeigen, dass weiterhin die Charakterisierung des Gd-EOB-Uptakes am besten geeignet ist, um zwischen Gd-EOB enhancenden HCAs und FNHs zu unterscheiden. Grund dafür ist das doch starke und homogene Enhancement der FNHs, während HCAs überwiegend heterogen enhancen. Darüber hinaus können konventionelle MR-Features wie die Lobulierung ohne eine zentrale Narbe weiter dabei helfen, die Entitäten zu unterscheiden. Wie in unserer Publikation über den potentiellen Zusatznutzen von Gd-EOB zur Subklassifizierung HCA war der Schlüssel, die Läsionen besser zu unterscheiden, sie in ein Klassifikationssystem aufsteigend zu ihrem prozentualen Gd-EOB-Uptakes einzuteilen (26). Während in der Studie zur Adenomsklassifizierung durch die Einteilung in hypointense Läsionen (0-25% Gd-EOB-Uptake) und signifikant enhancende Läsionen (25-100% Gd-EOB-Uptake) die Subtypen HHCA und IHCA in Kombination etablierter MR-Features identifiziert werden konnten, wurde in Abgrenzung zur FNH weiter der Begriff der „Entirely enhancing lesion“ durch die Aufnahme von mehr 75% definiert (26, 60). Die Reader kamen durch diese Einteilung auf eine Sensitivität zwischen 82-86% und eine Spezifität von 87,5% (60). Sehr interessant sind hierbei die fünf Adenome, die aus dem Raster gefallen sind (4x IHCA und 1x bHCA) und aufgrund ihres über 75%igen Enhancement als FNHs klassifiziert wurden. Diese Läsionen bleiben der Beweis, dass der von *Argawal et al. (2014)* geprägte Begriff der „*FNH-mimicking HCA*“ existiert (45). Einen Lösungsansatz, auch solch seltene Läsionen korrekt zu identifizieren, sehen wir neben größeren multizentrischen Studien auch in dem Anlegen von radiologisch-pathologischen Datenbanken. Nur so kann durch einen nationalen oder internationalen

Austausch auch fundiertes Wissen zu solchen Raritäten fokaler Leberläsionen gebildet werden.

3.2. Postoperative Bildgebung in der hepatobiliären und Pankreaschirurgie: Komplikationsmanagement und Surveillance-Optimierung.

Die postoperative Bildgebung teilt sich prinzipiell in zwei Bereiche auf, wobei im Ersteren, dem akuten postoperativen Verlauf, das Erkennen und auch Versorgen von Komplikationen im Vordergrund steht. Radiologisch geht es hier vor allem darum, die Stufendiagnostik hinsichtlich der Modalitäten und Protokollen auf die Patient*innen und dessen individuellen Verlauf abzustimmen.

In diesem Zusammenhang wurde in **Originalarbeit 3** ein aus nur einer Sequenz (T2w HASTE) bestehendes MRT-Protokoll (PoSSe-MRT-Protokoll) dahingehend untersucht, ob hiermit Flüssigkeitskolektionen bzw. Verhalte nach Operationen am hepatobiliären System oder des Pankreas detektiert werden können und die Entscheidung zur weitere Therapieplanung suffizient anhand der Bildgebung getroffen werden kann (60). Hierbei kamen wir zu dem Ergebnis, dass unser PoSSe-Protokoll für die eben erwähnte Fragestellung geeignet ist. Ein oft am MRT kritizierter Punkt ist die lange Untersuchungsdauer und die damit verbundenen Kosten, jedoch ist die Gesamtzeit, die die Patient*innen während unserer MRT-Untersuchung im Untersuchungsraum verbracht hat, mit 10 min. vergleichbar mit dem einer KM-unterstützten CT-Untersuchung. Somit ist das PoSSe-MRT vor allem bei Patient*innen mit Kontraindikationen für CT-KM oder jungen Alters eine gleichwertige Alternative. Nichtsdestotrotz sollte im Workflow und der Stufendiagnostik die Sonographie an erster Stelle stehen. Jedoch insbesondere bei unklaren Sonographiebefunden und weiterhin anhaltender Klinik sollte schnell die Diagnostik auf eine Schnittbildgebung erweitert werden. Wie bereits erwähnt ist die KM-CT zur Detektion auch aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit die Methode der Wahl (114). Der Stellenwert der MRT im postoperativen Setting ist bisher kaum untersucht, einige Vorteile wie das Einsparen von KM liegen auf der Hand, was gerade bei viele postoperativen Patient*innen nach großen Abdominaloperationen von Vorteil sein könnte, da diese Patient*innen eine generell höheres Risiko für ein akutes Nierenversagen aufweisen (115). Neben unserem Protokoll existieren einige wenige Vergleichsarbeiten zu dem Thema (114, 116, 117). Unserer Meinung nach ist ein ausschlaggebender Faktor für die hohe diagnostische Genauigkeit unseres Protokolls die Wahl der für diese Fragestellung geeigneten MRT-Sequenz. Mit der HASTE-Sequenz haben wir dabei natürlich

einerseits eine flüssigkeitssensitive, aber andererseits auch gegenüber Artefakten robuste Sequenz mit einer guten anatomischen Auflösung gewählt.

Obwohl unserer Auffassung nach der klinische Nutzen des PoSSe-MRT bewiesen ist, bleibt, dass die MRT-Untersuchung an sich mit höheren Kosten als die CT verbunden ist. Nichtsdestotrotz sei hier erwähnt, dass die meisten Kosten-Effektivitäts-Analysen jeweils multiphasische KM-Protokolle beider Modalitäten miteinander vergleichen (118). Vor allem aus Studien pädiatrischer Fragestellungen existieren Daten, dass „kurze“ MRT-Protokolle im Vergleich zur KM-CT teilweise das Potential besitzen, ähnlich kosteneffektiv und gar kostensparender zu sein (119, 120). Insgesamt bleibt abzuwarten, für welche weiteren Fragestellungen kurze MRT-Protokolle in der post-operativen Bildgebung einen Nutzen mit sich bringen könnten. Den Zusatznutzen unseres PoSSe-Protokolls zur Detektion von Flüssigkeitskolektionen nach Operationen am hepatobiliären System oder des Pankreas sehen wir jedoch als bewiesen an (60).

Der eben erwähnte Vergleich von Effektivität und Kosten spielt nicht nur zwischen zwei Modalitäten eine Rolle, sondern auch KM-Protokolle einer Modalität werden teilweise kontrovers hinsichtlich Kosten, Effektivität, diagnostischer Genauigkeit und in der CT auch hinsichtlich der Strahlenreduktion verglichen. Gerade in der CT sind SBP Gegenstand intensiver Forschung (68-77). In **Originalarbeit 4** wurde hierzu ein SPB mit einem MPP bei Patient*innen mit CCC und Pankreas-Ca hinsichtlich der Strahlenreduktion, diagnostischer Genauigkeit und der Bildqualität verglichen (78). Hierbei kamen wir zu dem Schluss, dass durch das SBP bis zu 55% an Strahlung reduziert werden kann, ohne dass dabei die diagnostische Genauigkeit oder die Bildqualität signifikant beeinflusst werden. Der hier interessante Ansatz der Studie ist die Simplifizierung einer aktuell intensiv untersuchten Fragestellung, so wird aktuell durch moderne Detektorsystem, Röhrentechnologien und Rekonstruktionsalgorithmen versucht, die in der CT applizierte Strahlung zu reduzieren (121-125). Eine Reduzierung der Strahlung um mehr als die Hälfte wirkt in dem Kontext zunächst fragwürdig, ist jedoch simpel und effektiv. Um die Bildqualität in unserer Studie (**Originalarbeit 4**) auszuwerten, wurden die wichtigen anatomischen Strukturen mit Hilfe eine Likert-Skala von zwei geblindeten *Readern* bewertet. Hierbei zeigt sich kein Nachteil für das SBP, im Gegenteil, einige Strukturen wurde sogar zu Gunsten des SBP besser bewertet. Ähnlich verhielt es sich für die objektiven ROI-basierten HU-Messungen, wo auch nur für einzelne Strukturen die Werte voneinander abwichen, ohne jedoch einen eindeutigen Vor- oder Nachteil eines Protokolls zu zeigen. Zum

Schluss wurde die diagnostische Genauigkeit zwischen den Protokollen und ebenfalls den Readern ausgewertet. Hierbei korrelierten die Werte für Signifikanz, Spezifität, PPV und NPV signifikant zwischen den Protokollen und Reader (78).

Es ist jedoch zu erwähnen, dass SBP keine universelle Lösung sind. Gerade im präoperativen Setting zur genaueren Charakterisierung einer Läsion bzw. deren Differentialdiagnostik sind MPP unverzichtbar, da hier oft eine KM-Dynamik obligat ist. Die jedoch im Rahmen unserer Studie untersuchte Fragestellung ist für SBP eine strahlensparende und bezogen auf den klinischen Workflow auch eine ökonomische Alternative und sollte den Anstoß dafür geben, weitere Fragestellungen hinsichtlich der Nutzbarkeit von SBP zu untersuchen (78). Nichtsdestotrotz hat bei Tumorpatient*innen im postoperativen Verlauf das Erkennen des Rezidivs und der genauen Lagebeziehung zu anatomisch wichtigen Strukturen Priorität. Dass die schnittbildgebenden Verfahren CT und MRT für die Rezidivdiagnostik in der Leber Methoden der Wahl sind, ist ohnehin bekannt. Jedoch wird der Einfluss der Lokalisation des Rezidivs in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Korrelation zum Resektionsstatus vor allem bei kolorektalen Lebermetastasen kontrovers diskutiert (83). Dies, die Evaluation der Lokalisation des hepatisch isolierten Rezidivs in Korrelation zum Resektionsstatus (R-Status) bei kolorektalen Lebermetastasen in Bezug zum Gesamtüberleben, ist Gegenstand von **Originalarbeit 5** (83).

In der Studie kamen wir zu dem Schluss, dass der R1-Status als wichtiger Surrogatparameter für das Gesamtüberleben der Patient*innen nach kurativer Hepatektomie bei kolorektalen Lebermetastasen einzustufen ist, dass sich davon jedoch nicht ableiten lässt, ob es häufiger zu einem Rezidiv am Resektionsrand kommt. Folglich lässt der Umkehrschluss zu, dass die Lokalisation wiederum keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben zu haben scheint. In der Vergangenheit haben bereits einige Studien den Einfluss des R-Status auf das Gesamtüberleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen untersucht, jedoch sind diese Studien teilweise schon alt (>10 Jahre) und zusätzlich wurde der Einfluss der R-Status selten bis kaum in Korrelation zur Lokalisation des Tumorrezidivs gebracht (126-128). Eine ähnliche und äußerst interessante Studie von *de Haas et. al (2008)* kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass R1-positive Resektionsränder nicht mit dem häufigeren Auftreten lokaler Randrezidive assoziiert sind und dies trotz häufigeren intrahepatischen Rezidiven (129). Wie in unserer Studie stimmen die Ergebnisse von *de Haas* mit der Überlegung überein, dass der Resektionsstatus im Sinne eines Surrogatparameters für die Aktivität einer systemischen onkologischen Erkrankung das Überleben und die

Prognose maßgeblich beeinflusst (83, 129). Interessanterweise kamen die Kollegen in ihrer Studie dazu passend zu dem Ergebnis, dass der R1-Status ebenfalls mit Faktoren assoziiert ist, die die Prognose negativ beeinflussen (129). Hierzu zählten Faktoren wie die Größe der Metastasen, eine bilaterale Tumorverteilung und der intraoperative Verbrauch an roten Blutkonserven (129). Dies heißt im Umkehrschluss, dass insbesondere bei einer erfolgreichen R0-Resektion und darauffolgendem Rezidiv Re-Resektionen oder ablativ Konzepte bei kolorektalen Lebermetastasen für die Patient*innen eine sichere Behandlungsoption sind, um die Prognose zu verbessern (83, 130). Daten, die diese Aussage unterstützen, sind Ergebnisse aus einer Studie von *Andreou et al. (2011)*, die von 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 73% bei Patient*innen berichteten, bei denen nach wiederholter Hepatektomie die Rate an Re-Rezidiven so signifikant gesenkt werden konnte (83). Nichtsdestotrotz bleibt die Entscheidung zum wiederholten chirurgischen oder ablativen Konzept individuell und sollte im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards beschlossen werden.

3.3 Pneumatosis Intestinalis: Bedeutung und Prognose bei viszeralchirurgischen und onkologischen Patient*innen

PI und PMVG werden seit Jahrzehnten bezüglich ihres Pathomechanismus und der Bedeutung für die Patient*innen und deren Prognose intensiv diskutiert. Trotzdem existieren nur wenige Studien mit großen Patientenkollektiven oder multizentrischen Design. Insbesondere die Bedeutung sog. „benigner“ reversibler Verläufe ist dabei unklar und die Daten hierzu basieren hauptsächlich auf Case-Reports oder Fallserien. Dies, die Auswertung eines großen Kollektivs mit Patienten mit der bildmorphologischen Diagnose einer PI und ggf. PMVG in einem multizentrischen Design, ist Gegenstand von **Originalarbeit 6** (104).

Unsere Arbeit (**Originalarbeit 6**) ist nach bestem Wissensstand die erste Multicenterstudie zur PI und PMVG. Trotz der insgesamt 290 Patient*innen, die wir einschließen konnten, bleibt eine exakte Prognose eine Herausforderung. Was unsere Daten jedoch bestätigen, ist, dass die PI nach wie vor eine bildmorphologische Diagnose ist, die häufig mit lebensbedrohlichen Krankheitsbildern assoziiert ist, ausgedrückt durch eine Mortalität von 54,1%. Passend zu den bekannten Daten aus der Literatur steigt die Mortalität an (von 54,1% auf 68,2%), wenn die PI so ausgeprägt ist, dass sie zusätzlich zu PMVG führt (98, 104, 131). Dazu korrelierten eine zugrunde liegende oder begleitende Infektion oder Ischämie mit einem schlechten Outcome. Dazu konnten mit Hilfe unserer multivariaten Analyse weitere Risikofaktoren

identifiziert werden, die mit einer erhöhten Mortalitätsrate korrelieren. Hierzu gehörten PMVG, eine COPD, eine Sepsis und ein niedriger Thrombozytenwert. Diese Daten könnten im Sinne von sog. *Supporting Decision Tools* dazu dienen, Patient*innen zu identifizieren, die von einer chirurgischen Intervention profitieren (104).

Nichtsdestotrotz liefert unsere Studie den Beweis, dass trotz der hohen Mortalitätsraten und des auch von uns beschriebenen aggravierenden Einflusses der PMVG „benigne“ PI-Fälle existieren und sogar keine Rarität darstellen. Besonders interessant sind hierbei die wenigen Fälle (ca. 10%) der 72 benigne verlaufenden Fälle, die zusätzlich eine PMVG zeigte. Obwohl selten, muss die Existenz dieser Fälle sowohl Radiologen als auch Chirurgen bewusst sein (95, 104).

3.4 Limitationen

Die Limitationen betreffen einzelne Originalarbeiten in teils gleicher Weise. So ist vor allem in den Studien, die nur an einem Center durchgeführt worden sind (**Originalarbeiten 1-4**), auf die geringen Patient*innenzahlen hinzuweisen. Dies ist in erster Linie dem natürlichen Patient*innenaufkommen geschuldet. Hervorzuheben ist hierbei jedoch, dass trotz statistisch niedriger Zahlen unsere Kollektive teilweise zu den größten weltweit gehören (siehe hierzu unsere Arbeiten zum HCA) (26, 60). Darüber hinaus ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass die statistischen Operationen robust waren und die Zahlen denen anderer Studien mit vergleichbarem Design entsprachen. Während in unseren bi- oder multizentrischen Arbeiten die Größe der Patient*innennkollektive zu den Stärken gehört (**Originalarbeiten 5-6**), ist hier als Limitation ebenso wie in den **Originalarbeiten 1-2** der retrospektive Studiencharakter zu nennen. Eine weiter zu erwähnende Limitation ist, dass den *Readern* oft das Studiendesign bewusst war, was einen *Detection Bias* begünstigt.

4. Zusammenfassung

In der Behandlung von onkologischen Erkrankungen in der Abdominal- und Viszeralchirurgie ist die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Radiologie und Chirurgie eine Voraussetzung für eine zeitgerechte individualisierte und hochspezialisierte Versorgung. Die ständige Verbesserung in der präoperativen Diagnostik sowie in der postoperativen Verlaufsbildgebung dient hierbei, diese Zusammenarbeit fortlaufend zu optimieren.

In **Originalarbeit 1** wurde die Kontrastmittel-unterstützte Sonographie (CEUS) als erweiternde Diagnostik hinsichtlich ihres Zusatznutzens bei fokalen Leberläsionen in Fällen untersucht, wo schnittbildgebende Verfahren wie die CT und die MRT zu keiner eindeutigen Diagnose kamen. Hierzu konnte die CEUS bei 146 Patient*innen bei der Unterscheidung von Läsionen als maligne oder benigne eine AUC von 0.95 und einer Sensitivität von 92% (95%-KI, 79-97) und Spezifität von 98% (95%-KI, 93-99) erreichen. Auch bei der korrekten Charakterisierung der einzelnen Entitäten schnitt die CEUS gut ab. Aus den gewonnenen Ergebnissen schlussfolgern wir, dass bei dignitätsunklaren fokalen Leberläsionen ohne eindeutige Diagnose in der Schnittbildgebung die CEUS als erweiternde bildgebende Modalität mit hoher diagnostischer Aussagekraft, ob eine Läsion benigne oder maligne ist, einen Zusatznutzen erbringt.

In **Originalarbeit 2** wurden bildmorphologische Kriterien hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Gd-EOB-enhancenden hepatozellulären Adenomen (HCAs) und fokal nodulären Hyperplasien FNHs untersucht. Insgesamt konnten hierzu aus 65 Patient*innen mit insgesamt 100 histopathologisch bestätigten HCAs, 40 Läsionen eingeschlossen werden, während bei 28 Patient*innen jeweils eine resezierte FNH als Läsion miteingeschlossen werden konnte. Hierzu ordneten zwei *Reader* den Gd-EOB-*Uptake* subjektiv in 25% Schritten ein (25-50%, 50-75% und 75-100). Weiter wurden das *Lesion-to-Liver-Enhancement* in allen KM-Phasen quantifiziert und konventionelle MR-*Features* ausgewertet. Das Scoring des Gd-EOB-*Uptakes* zeigte die höchste diagnostische Genauigkeit. Darüber hinaus zeigten nur das *Feature* Lobulation und das Vorhandensein einer zentralen Narbe zumindest bei einem der zwei *Reader* eine $AUC > 0.750$. Den Einfluss des Gd-EOB-*Uptakes* als wichtigster Diskriminationsfaktor wurde durch die multivariate Analyse bestätigt. Die quantitativen KM-Analysen kamen dementsprechend ebenfalls zu einem signifikanten Ergebnis, was die

Charakterisierung mit hepatobiliärem KM weiterhin als bestes bildmorphologisches Kriterium bestätigt.

In **Originalarbeit 3** wurde das PoSSe-MRT-Protokoll (*Postoperative-Single-Sequence*) hinsichtlich der Detektion von Flüssigkeitskolektionen und Verhalten nach hepatobiliärer und Pankreaschirurgie im Rahmen einer prospektiven Studie untersucht. Hierzu konnten insgesamt 46 Patient*innen eingeschlossen werden. Sonographisch konnten bei 41% (21/46) der Patient*innen Verhalte oder Flüssigkeitskolektionen detektiert werden, während im MRT bei allen 46 Patient*innen Verhalte beschrieben worden waren. Basierend auf dem MRT wurde bei 54% (25/46) eine Drainage vorgeschlagen, von denen bei 84% (21/25) die Drainage letztendlich indiziert und gelegt worden war (Sensitivität: 100% / Spezifität: 84%). Somit sind ultraschnelle MRT-Protokolle wie das PoSSe-Protokoll zur Detektion von Flüssigkeitskolektionen und Verhalten im klinischen Alltag geeignet, um als Grundlage von Therapieentscheidungen zu dienen.

In **Originalarbeit 4** wurde ein speziell für Pankreas- und cholangiozelluläre Karzinome (CCC) entwickeltes KM-unterstütztes CT-Split-Bolus-Protokoll (SBP) hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit, Bildqualität und Dosisreduktion mit einem Standard-multiphasischen Protokoll (MPP) im Rahmen einer prospektiven Studie bei 56 Patient*innen verglichen. Das durchschnittliche Dosislängenprodukt DLP (in mGy*cm) war in der SBP-Kohorte signifikant niedriger als in der MPP-Kohorte ($p < 0.001$). In den ROI-Messungen zeigt sich nur für die Aorta und für die Portalvene eine höherer KM-Konzentration, während für die anderen Strukturen kein signifikanter Unterschied beschrieben werden konnte. Jedoch schien das keinen Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung der Reader zu haben, die insgesamt sogar das SBP besser bewerteten. Die diagnostische Genauigkeit korrelierte ebenso wie die *Interreader*-Variabilitäten miteinander. Die Studie liefert den Beweis, dass SBP das Potential besitzen, bei Patient*innen mit Pankreas- und CCC die Strahlenbelastung bei gleichbleibender diagnostischer Genauigkeit und Bildqualität zu reduzieren.

In **Originalarbeit 5** wurde im Rahmen einer bizenrischen Studie bei 345 Patient*innen untersucht, ob ein positiver (R1)-Resektionsstatus einen Einfluss auf die Lokalisation von hepatischen Rezidiven hat und ob diese das Langzeitüberleben beeinflusst. Hierbei wurden 18% (63/345) der Patient*innen wurden als R1 reseziert. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 34 Monaten wurde ein hepatisches Rezidiv bei 45% (154/345) der Patient*innen diagnostiziert. Randrezidive wurden hierbei nicht signifikant häufiger bei Patient*innen mit R1- als bei einem R0-Status diagnostiziert

($p=0.555$). Es zeigt sich das die Lokalisation keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte ($p=0.436$). Ein positiver initialer R1-Resektionsstatus hingegen war unabhängig von der Rezidivlokalisierung mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert ($p=0.025$). Somit scheint im Gegensatz zur Rezidivlokalisierung der R1-Status als robuster Surrogatparameter dienen zu können, um als Entscheidungshilfe bei der chirurgischen Indikations- und Resektionsplanung kolorektaler Lebermetastasen zu dienen.

In **Originalarbeit 6** wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie mit 290 Patient*innen die Prognose und damit assoziierte Parameter der Pneumatosis Intestinalis (PI) und porto-mesentrico-venösen Gases (PMVG) untersucht. Insgesamt betrug die 90d-Mortalität 55,2%. Unterteilt in Patient*innen mit PI und PI + PMVG konnte hinsichtlich der Mortalität ein signifikanter Unterschied bei Patient*innen mit PMVG beobachtet werden ($p<0.001$). Patient*innen, die trotz konservativer Therapie über 90 Tage überlebten, wurden als „benigne“/reversible bezeichnet (24,9% (72/290)). Als die Prognose beeinträchtigende Faktoren konnten PMVG, COPD, Sepsis und niedrige Thrombozyten identifiziert werden. Wir kamen zu dem Schluss, dass, obwohl die PI mit hohen Mortalitätsraten korreliert, „benigne“ Verläufe existieren und häufiger sind als angenommen. Die zusätzliche Diagnose von PMVG bleibt jedoch ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Die im Rahmen dieser Habilitationsschrift vorgestellten Studien liefern den Beleg für das enorme Potential, das moderne bildgebende Techniken in der prä- und postoperativen Diagnostik und Verlaufsbildgebung besitzen. Durch den ständigen Austausch von Radiologie und Chirurgie müssen so immer neue Impulse ausgehen, um die Behandlung der Patient*innen in der Zukunft immer mehr zu individualisieren.

Übersicht der verwendeten Originalarbeiten

Originalarbeit 1

Auer TA, Fischer T, Marticorena Garcia SR, Penzkofer T, Jung EM, Hamm B, Lerchbaumer MH

Value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Focal Liver Lesions (FLL) with inconclusive findings on cross-sectional imaging

Clinical Hemorheology and Microcirculation 2020;74(3):327-339

Originalarbeit 2

Auer TA, Walter-Rittel T, Geisel D, Schöning W, Schmelzle M, Müller M, Sinn B, Denecke T, Hamm B, Fehrenbach U

HBP-enhancing hepatocellular adenomas and how to discriminate them from FNH in Gd-EOB MRI

BMC Medical Imaging 2021; Feb 15;21(1):28.

Originalarbeit 3

Fehrenbach U, **Auer TA**, Schöning W, Schmelzle M, Jürgensen C, Malinka T, Bahra M, Geisel D, Denecke T

Postoperative single-sequence (PoSSe) MRI: imaging work-up for CT-guided or endoscopic drainage indication of collections after hepatopancreaticobiliary surgery

Abdominal Radiology 2021; Feb 15

Originalarbeit 4

Münzfeld H, Mahjoub S, Roehle R, Pelzer U, Bahra M, Boening G, Hamm B, Geisel D, **Auer TA**

Split-bolus vs. multiphasic contrast bolus protocol in patients with pancreatic cancer or cholangiocarcinoma

European Journal of Radiology 2019; Oct; 119:108626

Originalarbeit 5

Andreou A, Knitter S, Schmelzle M, Kradofer D, Mauer MH, **Auer TA**, Fehrenbach U, Lachenmayer A, Banz V, Schöning W, Candinas D, Pratschke J, Beldi G

Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastasis is not associated with R1 resection and does not impact survival

Surgery; 2021 May;169(5):1061-1068

Originalarbeit 6

Della Seta M, Kloeckner R, Pinto Dos Santos D, Walter-Rittel TC, Hahn F, Henze J, Gropp A, Pratschke J, Hamm B, Geisel D, **Auer TA**
Pneumatosis intestinalis and porto-mesenteric venous gas: A multicenter study
BMC Medical Imaging; 21, 129 (2021).

Weitere Arbeiten zu dem Thema:

Auer TA, Fehrenbach U, Grieser C, Penzkofer T, Geisel D, Schmelzle M, Müller T, Bläker H, Seehofer D, Denecke T
(Geteilte Erstautorenschaft)*
Hepatocellular adenomas: is there additional value in using Gd-EOB-enhanced MRI for subtype differentiation?
European Radiology; 2020 Jun;30(6):3497-3506

Fehrenbach U, Xin S, Hartenstein A, **Auer TA**, Dräger F, Froböse K, Jann H, Mogl M, Amthauer H, Geisel D, Denecke T, Wiedemann B, Penzkofer T
Automatized Hepatic Tumor Volume Analysis of Neuroendocrine Liver Metastases by Gd-EOB MRI-A Deep-Learning Model to Support Multidisciplinary Cancer Conference Decision-Making
Cancers (Basel); 2021 May 31;13(11):2726

Auer TA, Feldhaus FW, Büttner L, Jonczyk M, Fehrenbach U, Geisel D, Böning G
Spectral CT Hybrid Images in the Diagnostic Evaluation of Hypervascular Abdominal Tumors-Potential Advantages in Clinical Routine
Diagnostics (Basel); 2021 Aug 25;11(9):1539

Fehrenbach U, Wuensch T, Gabriel P, Segger L, Yamaguchi T, **Auer TA**, Beetz NL, Denecke C, Kröll D, Raakow J, Knitter S, Chopra S, Thuss-Patience P, Pratschke J, Hamm B, Biebl M, Geisel D.
CT-body composition of sarcopenia and sarcopenic obesity: Predictors of postoperative complications and survival in patients with locally advanced esophageal adenocarcinoma,
Cancers (Basel); 2021 June 11;13(12):2921

Auer TA, Denecke T, Fehrenbach U
Ischämie als Ursache für eine reversible Pneumatosis intestinalis
Rofo 2020; Oct;192(10):961-963

Literaturanhang der verwendeten Veröffentlichungen

1. Choi SH, Kwon HJ, Lee SY, Park HJ, Kim MS, Sohn JH, et al. Focal hepatic solid lesions incidentally detected on initial ultrasonography in 542 asymptomatic patients. *Abdominal radiology*. 2016;41(2):265-72.
2. Semaan A, Branchi V, Marowsky AL, M VONW, Kupczyk P, Enkirch SJ, et al. Incidentally Detected Focal Liver Lesions - A Common Clinical Management Dilemma Revisited. *Anticancer research*. 2016;36(6):2923-32.
3. Tsung A, Geller DA. Workup of the incidental liver lesion. *Advances in surgery*. 2005;39:331-41.
4. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65(2):386-98.
5. Quaia E, Bertolotto M, Dalla Palma L. Characterization of liver hemangiomas with pulse inversion harmonic imaging. *European radiology*. 2002;12(3):537-44.
6. Itai Y, Ohtomo K, Furui S, Yamauchi T, Minami M, Yashiro N. Noninvasive diagnosis of small cavernous hemangioma of the liver: advantage of MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 1985;145(6):1195-9.
7. Stark DD, Felder RC, Wittenberg J, Saini S, Butch RJ, White ME, et al. Magnetic resonance imaging of cavernous hemangioma of the liver: tissue-specific characterization. *AJR American journal of roentgenology*. 1985;145(2):213-22.
8. Semelka RC, Brown ED, Ascher SM, Patt RH, Bagley AS, Li W, et al. Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology*. 1994;192(2):401-6.
9. Soye JA, Mullan CP, Porter S, Beattie H, Barltrop AH, Nelson WM. The use of contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of focal liver lesions. *The Ulster medical journal*. 2007;76(1):22-5.
10. Auer TA, Fischer T, Garcia SRM, Penzkofer T, Jung EM, Hamm B, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Focal Liver Lesions (FLL) with inconclusive findings on cross-sectional imaging. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2020;74(3):327-39.
11. Caldironi MW, Mazzucco M, Aldinio MT, Paccagnella D, Zani S, Pontini F, et al. [Echo-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of hepatic angioma. A report on 114 cases]. *Minerva chirurgica*. 1998;53(6):505-9.
12. Rubin RA, Mitchell DG. Evaluation of the solid hepatic mass. *The Medical clinics of North America*. 1996;80(5):907-28.

13. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, Americal College of G. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(9):1328-47; quiz 48.
14. Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *The New England journal of medicine*. 1976;294(9):470-2.
15. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *Jama*. 1979;242(7):644-8.
16. Katabathina VS, Menias CO, Shanbhogue AK, Jagirdar J, Paspulati RM, Prasad SR. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2011;31(6):1529-43.
17. Bioulac-Sage P, Blanc JF, Rebouissou S, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Genotype phenotype classification of hepatocellular adenoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13(19):2649-54.
18. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology*. 2006;43(3):515-24.
19. van Aalten SM, Terkivatan T, de Man RA, van der Windt DJ, Kok NF, Dwarkasing R, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular adenoma in the Netherlands: similarities and differences. *Digestive surgery*. 2010;27(1):61-7.
20. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: what is new in 2008. *Hepatology international*. 2008;2(3):316-21.
21. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology*. 2009;50(2):481-9.
22. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology*. 2008;48(3):808-18.
23. van Aalten SM, Thomeer MG, Terkivatan T, Dwarkasing RS, Verheij J, de Man RA, et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology*. 2011;261(1):172-81.

24. Tse JR, Naini BV, Lu DS, Raman SS. Qualitative and Quantitative Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging Helps Subtype Hepatocellular Adenomas. *Radiology*. 2016;279(1):118-27.
25. Bise S, Frulio N, Hocquelet A, Alberti N, Blanc JF, Laurent C, et al. New MRI features improve subtype classification of hepatocellular adenoma. *European radiology*. 2019;29(5):2436-47.
26. Auer TA, Fehrenbach U, Grieser C, Penzkofer T, Geisel D, Schmelzle M, et al. Hepatocellular adenomas: is there additional value in using Gd-EOB-enhanced MRI for subtype differentiation? *European radiology*. 2020.
27. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc JF, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology*. 2017;152(4):880-94 e6.
28. Nault JC, Paradis V, Cherqui D, Vilgrain V, Zucman-Rossi J. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol*. 2017;67(5):1074-83.
29. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoteric acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology*. 2012;262(2):520-9.
30. Barthelmes L, Tait IS. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2005;7(3):186-96.
31. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, Dejong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(8):509-22.
32. Bieze M, Phoa SS, Verheij J, van Lienden KP, van Gulik TM. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br J Surg*. 2014;101(7):847-55.
33. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1698-705.
34. Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kroncke T, Hanninen EL, et al. Appearance of hepatocellular adenomas on gadoteric acid-enhanced MRI. *European radiology*. 2012;22(8):1769-75.

35. Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, et al. Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics. *Magnetic resonance imaging*. 2013;31(5):755-60.
36. Grieser C, Steffen IG, Kramme IB, Blaker H, Kilic E, Perez Fernandez CM, et al. Gadoxetic acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA: a single centre experience. *European radiology*. 2014;24(6):1339-48.
37. Mohajer K, Frydrychowicz A, Robbins JB, Loeffler AG, Reed TD, Reeder SB. Characterization of hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia with gadoxetic acid. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012;36(3):686-96.
38. Purysko AS, Remer EM, Coppa CP, Obuchowski NA, Schneider E, Veniero JC. Characteristics and distinguishing features of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia on gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;198(1):115-23.
39. Ba-Ssalamah A, Antunes C, Feier D, Bastati N, Hodge JC, Stift J, et al. Morphologic and Molecular Features of Hepatocellular Adenoma with Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015;277(1):104-13.
40. Guo Y, Li W, Xie Z, Zhang Y, Fang Y, Cai W, et al. Diagnostic Value of Gd-EOB-DTPA-MRI for Hepatocellular Adenoma: A Meta-Analysis. *Journal of Cancer*. 2017;8(7):1301-10.
41. Kullak-Ublick GA, Ismail MG, Stieger B, Landmann L, Huber R, Pizzagalli F, et al. Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterology*. 2001;120(2):525-33.
42. Vander Borgh S, Libbrecht L, Blokzijl H, Faber KN, Moshage H, Aerts R, et al. Diagnostic and pathogenetic implications of the expression of hepatic transporters in focal lesions occurring in normal liver. *The Journal of pathology*. 2005;207(4):471-82.
43. Fujiwara H, Sekine S, Onaya H, Shimada K, Mikata R, Arai Y. Ring-like enhancement of focal nodular hyperplasia with hepatobiliary-phase Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging: radiological-pathological correlation. *Japanese journal of radiology*. 2011;29(10):739-43.
44. Thomeer MG, Willemsen FE, Biermann KK, El Addouli H, de Man RA, Ijzermans JN, et al. MRI features of inflammatory hepatocellular adenomas on hepatocyte phase imaging with liver-specific contrast agents. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2014;39(5):1259-64.
45. Agarwal S, Fuentes-Orrego JM, Arnason T, Misdraji J, Jhaveri KS, Harisinghani M, et al. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia

- on gadoteric acid-enhanced MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2014;203(4):W408-14.
46. Auer TA, Walter-Rittel T, Geisel D, Schoning W, Schmelzle M, Muller T, et al. HBP-enhancing hepatocellular adenomas and how to discriminate them from FNH in Gd-EOB MRI. *BMC medical imaging*. 2021;21(1):28.
47. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
48. Eckel F, Brunner T, Jelic S, Group EGW. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22 Suppl 6:vi40-4.
49. Kurogi M, Nakashima O, Miyaaki H, Fujimoto M, Kojiro M. Clinicopathological study of scirrhous hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2006;21(9):1470-7.
50. Park MJ, Kim YK, Park HJ, Hwang J, Lee WJ. Scirrhous hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging: emphasis on the differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of computer assisted tomography*. 2013;37(6):872-81.
51. Park HJ, Kim YK, Park MJ, Lee WJ. Small intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma: target sign on diffusion-weighted imaging for differentiation from hepatocellular carcinoma. *Abdominal imaging*. 2013;38(4):793-801.
52. Kasper HU, Drebber U, Dries V, Dienes HP. [Liver metastases: incidence and histogenesis]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2005;43(10):1149-57.
53. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8-13.
54. Guillaud A, Pery C, Campillo B, Lourdais A, Sulpice L, Boudjema K. Incidence and predictive factors of clinically relevant bile leakage in the modern era of liver resections. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013;15(3):224-9.
55. Hackert T, Werner J, Buchler MW. Postoperative pancreatic fistula. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*. 2011;9(4):211-7.

56. Sakamoto K, Tamesa T, Yukio T, Tokuhisa Y, Maeda Y, Oka M. Risk Factors and Managements of Bile Leakage After Hepatectomy. *World journal of surgery*. 2016;40(1):182-9.
57. Braghetto I, Bastias J, Csendes A, Debandi A. Intraoperative bile collections after laparoscopic cholecystectomy: causes, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Surgical endoscopy*. 2000;14(11):1037-41.
58. Scialpi M, Scaglione M, Volterrani L, Lupattelli L, Ragozzino A, Romano S, et al. Imaging evaluation of post pancreatic surgery. *European journal of radiology*. 2005;53(3):417-24.
59. Robert B, Yzet T, Regimbeau JM. Radiologic drainage of post-operative collections and abscesses. *Journal of visceral surgery*. 2013;150(3 Suppl):S11-8.
60. Fehrenbach U, Auer TA, Schoning W, Schmelzle M, Jurgensen C, Malinka T, et al. Postoperative single-sequence (PoSSe) MRI: imaging work-up for CT-guided or endoscopic drainage indication of collections after hepatopancreaticobiliary surgery. *Abdominal radiology*. 2021.
61. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karziome, Langversion 2.01, Februar 2021, AWMF Registernummer: 032/-053OL.
62. Fusari M, Maurea S, Imbriaco M, Mollica C, Avitabile G, Soscia F, et al. Comparison between multislice CT and MR imaging in the diagnostic evaluation of patients with pancreatic masses. *La Radiologia medica*. 2010;115(3):453-66.
63. Engelbrecht MR, Katz SS, van Gulik TM, Lameris JS, van Delden OM. Imaging of perihilar cholangiocarcinoma. *AJR American journal of roentgenology*. 2015;204(4):782-91.
64. Boas FE, Kamaya A, Do B, Desser TS, Beaulieu CF, Vasanawala SS, et al. Classification of hypervascular liver lesions based on hepatic artery and portal vein blood supply coefficients calculated from triphasic CT scans. *Journal of digital imaging*. 2015;28(2):213-23.
65. Pierce DA, Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 2000;154(2):178-86.
66. Task Group on Control of Radiation Dose in Computed T. Managing patient dose in computed tomography. A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*. 2000;30(4):7-45.

67. Bolus NE. NCRP report 160 and what it means for medical imaging and nuclear medicine. *J Nucl Med Technol.* 2013;41(4):255-60.
68. Scialpi M, Palumbo B, Pierotti L, Gravante S, Piuino A, Rebonato A, et al. Detection and characterization of focal liver lesions by split-bolus multidetector-row CT: diagnostic accuracy and radiation dose in oncologic patients. *Anticancer research.* 2014;34(8):4335-44.
69. Scialpi M, Pierotti L, Gravante S, Pisciole I, Pusiol T, Schiavone R, et al. Split-bolus versus triphasic multidetector-row computed tomography technique in the diagnosis of hepatic focal nodular hyperplasia: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:425.
70. Scialpi M, Pierotti L, Gravante S, Rebonato A, Pisciole I, D'Andrea A, et al. Split-Bolus Multidetector-Row Computed Tomography Technique for Characterization of Focal Liver Lesions in Oncologic Patients. *Iran J Radiol.* 2016;13(2):e20143.
71. Kekelidze M, Dwarkasing RS, Dijkshoorn ML, Sikorska K, Verhagen PC, Krestin GP. Kidney and urinary tract imaging: triple-bolus multidetector CT urography as a one-stop shop--protocol design, opacification, and image quality analysis. *Radiology.* 2010;255(2):508-16.
72. Brook OR, Gourtsoyianni S, Brook A, Siewert B, Kent T, Raptopoulos V. Split-bolus spectral multidetector CT of the pancreas: assessment of radiation dose and tumor conspicuity. *Radiology.* 2013;269(1):139-48.
73. Jiang J, Wang K, Xu Y, Liu J, Luo J, Tao X, et al. Preoperative Assessment of Hepatocellular Carcinoma with Split-Bolus Combined Phase Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Med Sci Monit.* 2017;23:1834-41.
74. Jeavons C, Hacking C, Beenen LF, Gunn ML. A review of split-bolus single-pass CT in the assessment of trauma patients. *Emerg Radiol.* 2018;25(4):367-74.
75. Godt JC, Eken T, Schulz A, Johansen CK, Aarsnes A, Dormagen JB. Triple-split-bolus versus single-bolus CT in abdominal trauma patients: a comparative study. *Acta Radiol.* 2018;59(9):1038-44.
76. Meena P, Bhalla AS, Goyal A, Sharma R, Kumar A, Srivastva DN, et al. Single-phase Split-bolus Dual Energy Computed Tomography Angiography for Evaluation of Hemoptysis: A Novel Application. *J Thorac Imaging.* 2018.
77. Camacho A, Fang J, Cohen MP, Raptopoulos V, Brook OR. Split-bolus pancreas CTA protocol for local staging of pancreatic cancer and detection and characterization of liver lesions. *Abdominal radiology.* 2018;43(2):340-50.

78. Muenzfeld H, Mahjoub S, Roehle R, Pelzer U, Bahra M, Boening G, et al. Split-bolus vs. multiphasic contrast bolus protocol in patients with pancreatic cancer or cholangiocarcinoma. *European journal of radiology*. 2019;119:108626.
79. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliani F, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(4):1276-86.
80. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(29):4575-80.
81. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey JN. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(11):774-82.
82. Watanabe G, Mise Y, Ito H, Inoue Y, Ishizawa T, Takahashi Y, et al. Repeat Hepatectomy for Early Recurrence of Colorectal Liver Metastases-Prognostic Impacts Assessed from the Recurrence Pattern. *World journal of surgery*. 2020;44(1):268-76.
83. Andreou A, Knitter S, Schmelzle M, Kradolfer D, Maurer MH, Auer TA, et al. Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastases is not associated with R1 resection and does not impact survival. *Surgery*. 2021;169(5):1061-8.
84. St Peter SD, Abbas MA, Kelly KA. The spectrum of pneumatosis intestinalis. *Archives of surgery*. 2003;138(1):68-75.
85. Shuck JM, Malan LJ, Hammar MD. Pneumatosis cystoides intestinals due to blunt abdominal trauma. *The Journal of trauma*. 1974;14(5):435-40.
86. Kelly BS, Jr., Meyers P, Choe KA, Hurst J, Luchette FA. Traumatic pneumatosis cystoides intestinalis with portal venous air embolism. *The Journal of trauma*. 1997;42(1):112-4.
87. Yale CE, Balish E, Wu JP. The bacterial etiology of pneumatosis cystoides intestinalis. *Archives of surgery*. 1974;109(1):89-94.
88. Jona JZ. Benign pneumatosis intestinalis coli after blunt trauma to the abdomen in a child. *Journal of pediatric surgery*. 2000;35(7):1109-11.
89. Keyting WS, McCarver RR, Kovarik JL, Daywitt AL. Pneumatosis intestinalis: a new concept. *Radiology*. 1961;76:733-41.

90. Knechtle SJ, Davidoff AM, Rice RP. Pneumatosis intestinalis. Surgical management and clinical outcome. *Ann Surg.* 1990;212(2):160-5.
91. Shah A, Al Furajii H, Cahill RA. Symptomatic pneumatosis intestinalis (including portal venous gas) after laparoscopic total colectomy. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6(11):564-7.
92. Wiesner W, Mortelet KJ, Glickman JN, Ji H, Ros PR. Pneumatosis intestinalis and portomesenteric venous gas in intestinal ischemia: correlation of CT findings with severity of ischemia and clinical outcome. *AJR American journal of roentgenology.* 2001;177(6):1319-23.
93. Takase A, Akuzawa N, Naitoh H, Aoki J. Pneumatosis intestinalis with a benign clinical course: a report of two cases. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):319.
94. Paran H, Epstein T, Gutman M, Shapiro Feinberg M, Zissin R. Mesenteric and portal vein gas: computerized tomography findings and clinical significance. *Digestive surgery.* 2003;20(2):127-32.
95. Ho LM, Paulson EK, Thompson WM. Pneumatosis intestinalis in the adult: benign to life-threatening causes. *AJR American journal of roentgenology.* 2007;188(6):1604-13.
96. Heye T, Bernhard M, Mehrabi A, Kauczor HU, Hosch W. Portomesenteric venous gas: is gas distribution linked to etiology and outcome? *European journal of radiology.* 2012;81(12):3862-9.
97. Schreyer AG, Wessling J, Kinner S, Juchems MS, Holzapfel K, Lauenstein TC, et al. A Review of Scientific Topics and Literature in Abdominal Radiology in Germany - Part 1: Gastrointestinal Tract. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* 2016;188(2):134-45.
98. Treyaud MO, Duran R, Zins M, Knebel JF, Meuli RA, Schmidt S. Clinical significance of pneumatosis intestinalis - correlation of MDCT-findings with treatment and outcome. *European radiology.* 2017;27(1):70-9.
99. Auer TA, Denecke T, Fehrenbach U. [Ischemia as cause for temporary pneumatosis intestinalis]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* 2020;192(10):961-3.
100. Fenton LZ, Buonomo C. Benign pneumatosis in children. *Pediatric radiology.* 2000;30(11):786-93.
101. Feczko PJ, Mezwa DG, Farah MC, White BD. Clinical significance of pneumatosis of the bowel wall. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 1992;12(6):1069-78.

102. Hussain A, Mahmood H, El-Hasani S. Portal vein gas in emergency surgery. *World J Emerg Surg.* 2008;3:21.
103. Iannitti DA, Gregg SC, Mayo-Smith WW, Tomolonis RJ, Cioffi WG, Pricolo VE. Portal venous gas detected by computed tomography: is surgery imperative? *Digestive surgery.* 2003;20(4):306-15.
104. Della Seta M, Kloeckner R, Pinto dos Santos D, Walter-Rittel T, Hahn F, Henze J, et al. Pneumatosis intestinalis and porto-mesenteric venous gas: a multicenter study. *BMC medical imaging.* 2021;21(129).
105. Vilana R, Forner A, Bianchi L, Garcia-Criado A, Rimola J, de Lope CR, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology.* 2010;51(6):2020-9.
106. Leoni S, Piscaglia F, Granito A, Borghi A, Galassi M, Marinelli S, et al. Characterization of primary and recurrent nodules in liver cirrhosis using contrast-enhanced ultrasound: which vascular criteria should be adopted? *Ultraschall in der Medizin.* 2013;34(3):280-7.
107. Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. *J Hepatol.* 2018;68(3):485-92.
108. Furlan A, Marin D, Cabassa P, Taibbi A, Brunelli E, Agnello F, et al. Enhancement pattern of small hepatocellular carcinoma (HCC) at contrast-enhanced US (CEUS), MDCT, and MRI: intermodality agreement and comparison of diagnostic sensitivity between 2005 and 2010 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines. *European journal of radiology.* 2012;81(9):2099-105.
109. Soussan M, Aube C, Bahrami S, Boursier J, Valla DC, Vilgrain V. Incidental focal solid liver lesions: diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and MR imaging. *European radiology.* 2010;20(7):1715-25.
110. Roche V, Pigneur F, Tselikas L, Roux M, Baranes L, Djabbari M, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *European radiology.* 2015;25(1):186-95.
111. Bertin C, Egels S, Wagner M, Huynh-Charlier I, Vilgrain V, Lucidarme O. Contrast-enhanced ultrasound of focal nodular hyperplasia: a matter of size. *European radiology.* 2014;24(10):2561-71.

112. Sporea I, Badea R, Popescu A, Sparchez Z, Sirli RL, Danila M, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the evaluation of focal liver lesions - a prospective multicenter study of its usefulness in clinical practice. *Ultraschall in der Medizin*. 2014;35(3):259-66.
113. Beyer LP, Wassermann F, Pregler B, Michalik K, Rennert J, Wiesinger I, et al. Characterization of Focal Liver Lesions using CEUS and MRI with Liver-Specific Contrast Media: Experience of a Single Radiologic Center. *Ultraschall in der Medizin*. 2017;38(6):619-25.
114. Tonolini M, Ierardi AM, Patella F, Carrafiello G. Early cross-sectional imaging following open and laparoscopic cholecystectomy: a primer for radiologists. *Insights into imaging*. 2018;9(6):925-41.
115. Jin HY, Xue FS, Yang GZ, Sun C. Assessing postoperative acute kidney injury in high-risk patients undergoing major abdominal surgery. *Journal of critical care*. 2017;37:255-6.
116. Hakansson K, Leander P, Ekberg O, Hakansson HO. MR imaging of upper abdomen following cholecystectomy. Normal and abnormal findings. *Acta Radiol*. 2001;42(2):181-6.
117. Lee MH, Eutsler EP, Sheybani EF, Khanna G. Rapid non-contrast magnetic resonance imaging for post appendectomy intra-abdominal abscess in children. *Pediatric radiology*. 2017;47(8):935-41.
118. Patel BN, Boltyenkov AT, Martinez MG, Mastrodicasa D, Marin D, Jeffrey RB, et al. Cost-effectiveness of dual-energy CT versus multiphasic single-energy CT and MRI for characterization of incidental indeterminate renal lesions. *Abdominal radiology*. 2020;45(6):1896-906.
119. Jennings R, Guo H, Goldin A, Wright DR. Cost-effectiveness of Imaging Protocols for Suspected Appendicitis. *Pediatrics*. 2020;145(2).
120. Zens TJ, Rogers AP, Riedesel EL, Leys CM, Ostlie DJ, Woods MA, et al. The cost effectiveness and utility of a "quick MRI" for the evaluation of intra-abdominal abscess after acute appendicitis in the pediatric patient population. *Journal of pediatric surgery*. 2018;53(6):1168-74.
121. Winklehner A, Goetti R, Baumüller S, Karlo C, Schmidt B, Raupach R, et al. Automated attenuation-based tube potential selection for thoracoabdominal computed tomography angiography: improved dose effectiveness. *Invest Radiol*. 2011;46(12):767-73.

122. Kalra MK, Maher MM, Toth TL, Hamberg LM, Blake MA, Shepard JA, et al. Strategies for CT radiation dose optimization. *Radiology*. 2004;230(3):619-28.
123. Kalra MK, Maher MM, Toth TL, Schmidt B, Westerman BL, Morgan HT, et al. Techniques and applications of automatic tube current modulation for CT. *Radiology*. 2004;233(3):649-57.
124. Brady SL, Moore BM, Yee BS, Kaufman RA. Pediatric CT: implementation of ASIR for substantial radiation dose reduction while maintaining pre-ASIR image noise. *Radiology*. 2014;270(1):223-31.
125. Greess H, Nomayr A, Wolf H, Baum U, Lell M, Bowing B, et al. Dose reduction in CT examination of children by an attenuation-based on-line modulation of tube current (CARE Dose). *European radiology*. 2002;12(6):1571-6.
126. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007;18(7):1190-5.
127. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg*. 2007;246(2):295-300.
128. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005;241(5):715-22, discussion 22-4.
129. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg*. 2008;248(4):626-37.
130. Matsuoka H, Morise Z, Tanaka C, Hayashi T, Ikeda Y, Maeda K, et al. Repeat hepatectomy with systemic chemotherapy might improve survival of recurrent liver metastasis from colorectal cancer-a retrospective observational study. *World journal of surgical oncology*. 2019;17(1):33.
131. Lassandro F, Mangoni de Santo Stefano ML, Porto AM, Grassi R, Scaglione M, Rotondo A. Intestinal pneumatosis in adults: diagnostic and prognostic value. *Emerg Radiol*. 2010;17(5):361-5.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Bernd Hamm für die herausragende Unterstützung seit Beginn meiner Arbeit in der Klinik für Radiologie am 2. Januar 2017. Diese Unterstützung ging über die Begleitung meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeiten hinaus, sie erstreckte sich auf jeden meiner Karriereschritte in den letzten Jahren.

Mein Dank gilt Frau PD Dr. Isabella Spiwoks-Becker, die mich schon früh während meines Werdegangs förderte. Weiter gilt mein Dank den Mainzer Professor*innen Wibke Müller-Forell, Marc Brockmann und Christoph Düber. Ersteren für die Betreuung der Dissertation im Fach Neuroradiologie, Letzterem für das Begeistern und die Entscheidung für die Radiologie.

Darüber hinaus möchte ich Dr. Uli Fehrenbach für die enge wissenschaftliche und klinische Zusammenarbeit danken. Zudem gilt neben ihm der Dank meinen klinischen Lehrern und hier insbesondere Herrn Professor Bernhard Gebauer und PD Dr. Giovanni Torsello. Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Dominik Geisel für die wissenschaftliche Unterstützung danken.

Vielen Dank an meinen Vater Michael Rausch und Schwiegervater Ottmar Rößler für die Unterstützung.

Zu guter Letzt gebührt neben allen wissenschaftlichen Partnern der Dank der gesamten Klinik für Radiologie der Charité am Standort Campus Virchow, ohne die die Habilitation nicht möglich gewesen wäre.

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.

Berlin den 31.07.2021

Unterschrift