

Aus dem
CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und
Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Anatomische und funktionelle Bildgebung im Rahmen leberchirurgischer Fragestellungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Christian Grieser
geboren am 28.01.1978 in Freiburg

Eingereicht: 10/2014

Dekan: Prof. Dr. med. Axel Radlach Pries

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Mathias Langer
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Elmar M. Merkle

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	3
I.	Einleitung und Fragestellungen	4
II.	Darstellung der eigenen Arbeiten	9
II.I.	Nachweis und Charakterisierung von Lebertumoren – Differenzierung benigner hepatozellulärer Neoplasien	9
	• Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT-Charakteristika hepatozellulärer Adenome (Originalarbeit I)	12
	• Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT-Charakteristika fokaler nodulärer Hyperplasien (Originalarbeit II)	20
	• Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT zur Differenzierung hepatozellulärer Adenome und fokaler nodulärer Hyperplasien (Originalarbeit III)	27
II.II.	Radiologische Darstellung der Lebergefäßanatomie – Chirurgische Planung der Lebertransplantation	38
	• Präoperative Lebergefäßdarstellung mittels CT und Prädiktion eines SASS bei Patienten vor LTX (Originalarbeit IV)	41
II.III.	Hepatische Funktionsreserve bei der Planung von Leberresektionen – Möglichkeiten der Volumetrie mit radiologischen Methoden	52
	• Schwellenwert-basierte Gd-EOB-MRT-Lebervolumetrie mit Flipwinkelmodulation (Originalarbeit V)	54
III.	Diskussion	64
IV.	Zusammenfassung	72
V.	Literaturverzeichnis	76
VI.	Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen	88
VII.	Danksagung	89
VIII.	Eidesstattliche Erklärung	90

Abkürzungsverzeichnis

CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CNR	„contrast to noise ratio“ (Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis)
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie
FNH	fokale noduläre Hyperplasie
FW	Flipwinkel
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Penta- Essigsäure
GRE	Gradienten-Echo
HCA	hepatozelluläres Adenom
HCC	hepatozelluläres Karzinom
IQR	„interquartile range“ (Interquartiler Bereich)
LLR	Läsion-zu-Leber-Ratio
LTX	Lebertransplantation
MRA	Magnetresonanzangiographie
KM	Kontrastmittel
MIP	Maximumintensitätsprojektion
MRC	Magnetresonanzcholangiographie
MRCP	Magnetresonanzcholangiopancreatographie
MRP	Multidrug resistance-assoziiertes Protein
MPR	Multiplanare Reformatierung
MRT	Magnetresonanztomographie
OATP	Organo-Anionen-Transporter Polypeptide
PSC	primär sklerosierenden Cholangitis
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ROI	„region of interest“
SASS	Splenic Artery Steal Syndrome
SNR	„signal to noise ratio“ (Signal-zu-Rausch-Verhältnis)
TSE	Turbo-Spin-Echo
VCI	Vena cava inferior
VRT	Volume-rendering-Technik

I. Einleitung und Fragestellungen

Auf dem Gebiet der Leberchirurgie kommt der radiologischen Bildgebung eine zentrale Rolle zu. Folgende Fragen an die Radiologie gehören dabei zur chirurgischen Indikationsstellung und Therapieplanung:

- die Detektion, Charakterisierung und Topographie fokaler Leberläsionen,
- die Darstellung der anatomischen Verhältnisse, speziell der hepatischen Gefäßanatomie,
- sowie die Volumenbestimmung der funktionell aktiven Leber und des geplanten, nach Resektion verbleibenden Lebergewebes.

Eine häufige Indikation für die bildgebende Diagnostik der Leber ist die Abklärung fokaler Leberläsionen, welche sich nicht selten als Zufallsbefund in der Abdomensonographie finden und im Hinblick auf das weitere Therapievorgehen eine exakte Charakterisierung und Dignitätseinschätzung erfordern. Neben der Einteilung „benigne versus maligne“ werden primäre Lebertumoren nach dem Zellursprung in epitheliale (hepatozellulär oder cholangiozellulär), mesenchymale und Mischtumore eingeteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1. Histologische Einteilung der Lebertumoren

Ursprung	Benigne Lebertumoren	Maligne Lebertumoren
epitheliale Tumoren (hepatozellulär)	fokal noduläre Hyperplasie hepatozelluläres Adenom nodulär regenerative Hyperplasie Regeneratknoten	Hepatozelluläres Karzinom Fibrolamelläres Karzinom Hepatoblastom
epitheliale Tumoren (cholangiozellulär)	Gallengangsadenom biliäres Zystadenom biliäre Papillomatose	Cholangiozelluläres Karzinom Zystadenokarzinom
mesenchymale Tumoren	hepatische Zysten Hämangiome Hämangioendotheliom Lymphangiom Lipome Angiomyolipom	Sarkome Epitheloides Hämangioendotheliom primäres Lymphom

	Myelolipom Leiomyom Fibrom Schwannom	
Mischtumoren	mesenchymale Hamartome benigne Teratome	
tumorähnliche Läsionen	Peliosis hepatis inflammatorischer Pseudotumor Fokale Verfettung	
sekundäre Läsionen	parasitäre Infektionen Abszess	Metastasen Lymphom

Zu den häufigsten benignen Leberläsionen zählen Zysten und Hämangiome, gefolgt von der fokal nodulären Hyperplasie (FNH) und dem hepatozellulären Adenom (HCA). Seltene weitere benigne Leberläsionen sind cholangiozellulären, mesenchymalen oder vaskulären Ursprungs wie das biliäre Zystadenom, die biliäre Papillomatose, kongenitale Hamartome (sog. Von Meyenburg-Komplexe), das Hämangioendotheliom, sowie Lymphangiome, Lipome, Angiomyolipome und Myelolipome. Selten können Fibrome oder Schwannome auch hepatisch auftreten. Alle diese benignen Läsionen kommen mit einer weitaus geringeren Inzidenz vor als die oben genannten und haben deshalb für die radiologische Differentialdiagnose keine größere Bedeutung. Primäre und sekundäre maligne Lebertumoren treten in Deutschland mit einer Inzidenz von über 50/100 000 Einwohner auf. Bei den primär malignen Lebertumoren ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) der häufigste Tumor. Das HCC entwickelt sich in über 90% der Fälle auf dem Boden einer Leberzirrhose, während das fibrolamelläre HCC keine Assoziation mit Leberzirrhose und Hepatitis zeigt und in der Regel bei jüngeren Patienten vorkommt (1). Auch das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) gehört zu den lebereigenen Tumoren; es kommt sowohl extra- als auch intrahepatisch vor. Bei zentralem Auftreten in der Hepatikusgabel spricht man vom Klatskin-Tumor. Die Ätiologie des CCC ist noch nicht sicher geklärt, jedoch findet sich der Tumor häufig bei chronisch-entzündlichen Veränderungen der Gallenwege wie z.B. bei der primär sklerosierende Cholangitis (PSC) (2). Metastasen sind mit 45% die häufigsten malignen Tumoren der Leber und machen in Europa etwa 90% der malignen Raumforderungen aus, wobei sich am häufigsten Metastasen kolorektaler Karzinome sowie Magen-, Mamma- und

Bronchial-Karzinom-Metastasen zeigen (2, 3).

Zur Bildgebung der Leber steht eine Reihe von Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Neben der Sonographie, die häufig als erstes bildgebendes Verfahren eingesetzt wird, haben sich im Zuge der fortschreitenden radiologischen Entwicklung die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) als bildgebende Verfahren der Leber hervorgerufen. Über viele Jahre hinweg stellte die CT den Referenzstandard für die Bildgebung der Leber dar. Neben der Entwicklung der Multidetektor-Spiral-CT, mit deren Hilfe ein größerer Untersuchungsabschnitt in kürzester Zeit artefaktfrei darstellbar ist, trägt auch die Verwendung eines mehrphasigen Untersuchungsprotokolls mit arterieller, portalvenöser und venöser Phase entscheidend zum Erfolg in der Leberbildgebung bei (4, 5). Hier spielt die doppelte Gefäßversorgung der Leber über das arterielle (zirka 25%) und das portale (zirka 75%) System eine wichtige pathophysiologische Rolle, da Tumoren der Leber fast ausschließlich von der Leberarterie versorgt werden (4, 6, 7). So gelingt mittels mehrphasigen Untersuchungsprotokolls der Nachweis von primären und sekundären Leberläsionen (8, 9). Im Verlauf der letzten 15 Jahre konnte die Genauigkeit der Leber-MRT durch technische Weiterentwicklungen der Gerätehardware und der Software erheblich gesteigert werden. So hat sich mittlerweile die MRT als alternatives bildgebendes Verfahren der Leber mit hoher Weichgewebsauflösung etabliert und hilft bei der Charakterisierung und Detektion von Leberläsionen (10, 11). Zusätzlich steht mit dem leberspezifischen MRT-Kontrastmittel Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Penta-Essigsäure (Gd-EOB-DTPA) inzwischen eine Substanz zur Verfügung, welche sowohl Eigenschaften unspezifischer Kontrastmittel besitzt als auch eine hepatozytenspezifische Bildgebung ermöglicht (12-15). So bietet Gd-EOB-DTPA neben der dynamischen Darstellung der Durchblutung auch eine gewebespezifische Bildgebung über die Aufnahme in Hepatozyten und die anschließende biliäre Ausscheidung. Durch die Verwendung von Gd-EOB-DTPA können die Detektionsrate und die Charakterisierung fokaler Leberläsionen teils deutlich gesteigert werden (10, 13, 14, 16-21). Zusätzlich bietet die MRT im Vergleich zur CT die Möglichkeit einer selektiven Darstellung des Gallengangsystems und des Pankreasganges als sogenannte Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatographie (MRCP) und Magnetresonanztomographie-Cholangiographie (MRC) und hat sich mittlerweile neben der klassischen endoskopischen Technik (ERCP) als nicht invasives Verfahren etabliert (22-24). Neben den klassischen T2-gewichteten

Aufnahmen bietet sich auch die Verwendung von Gd-EOB-DTPA zur Visualisierung der Gallengänge an (25). Die leberspezifische Aufnahme von Gd-EOB-DTPA erfolgt über das organische Anionen-transportierende Polypeptid (OATP), welches in der basalen Zellmembran der Hepatozyten exprimiert wird. Bei normaler Leber- und Nierenfunktion erfolgt die Ausscheidung in die Gallenkanäle zu etwa 50% über das Multidrug resistance-assoziierte Protein (MRP) 2 und zu etwa 50% über die Niere (26). Mithilfe T1-gewichteter 3D-Gradienten-Echo (GRE) Sequenzen kann das Gallengangsystem während der biliären Exkretion des Gd-EOB-DTPA aufgrund des hohen Signals des Gd-EOB-DTPA visualisiert werden. Damit ist sowohl eine morphologische als auch eine funktionelle Aussage, wie beispielsweise über das Vorhandensein von Strikturen oder postoperativen Biliomen, möglich (27).

Neben der Detektion, Charakterisierung und Topographie fokaler Leberläsionen kann mittels computertomographischer Angiographie (CTA) und Magnetresonanzangiographie (MRA) eine Aussage über die anatomische Gefäßsituation der Leber getroffen werden. Zur Klärung der chirurgischen Resektabilität und zur Vermeidung möglicher postoperativer Komplikationen ist vor allem die Kenntnis der anatomischen Gegebenheiten von entscheidender Bedeutung. So hängt die postoperative Morbidität und Mortalität nach leberchirurgischen Eingriffen in hohem Maße von der Erhaltung der versorgenden Gefäße ab. Daher ist eine exakte Kenntnis der Anatomie der Lebergefäße vor LTX, Leberlebendspenden und vor Leberresektionen unerlässlich und kann somit helfen, postoperative vaskuläre Komplikationen zu verringern (28). Jahrelang stellte die konventionelle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) den Goldstandard zur präoperativen Evaluierung der Lebergefäßanatomie dar, jedoch haben sich in den letzten Jahren sowohl die CTA mit schneller Untersuchungszeit und hoher räumlicher Auflösung als auch die MRA als ebenbürtige Verfahren etabliert (29-33).

Des Weiteren ist vor leberchirurgischen Eingriffen die Kenntnis des funktionell aktiven Lebervolumens, einzelner Lebersegmente oder -lappen sowie des möglichen verbleibenden Lebergewebes nach Resektion essenziell. Hier ist bekannt, dass das zukünftig verbleibende Lebergewebe einen wichtigen Risikofaktor für das post-chirurgische Leberversagen darstellt (34, 35). Bei der Leberlebendspende müssen das Gesamtvolumen der vorgesehenen Spenderleber sowie die Volumina der für die geplante Transplantation relevanten Leberlappen präoperativ evaluiert werden. So wird sichergestellt, dass zum einen die erforderliche Mindestgröße des Transplantats

nicht unterschritten wird und zum anderen der im Spender verbleibende Leberlappen nicht zu klein ist, um die wichtigen Leberfunktionen aufrechtzuerhalten. Laut aktueller Studienlage ist zur Bestimmung des Lebervolumens immer noch die CT-Volumetrie der Referenzstandard, wobei sich vermutlich auch die MRT-Volumetrie eignet (36-44).

Obwohl schon einige Studien zu den oben genannten Themenkomplexen veröffentlicht wurden, ergibt sich aus den neuen Methoden der Bildgebung und den kontinuierlich verbesserten und erweiterten chirurgischen Methoden die Notwendigkeit einer stetigen Neubewertung der Zuverlässigkeit von radiologischen Verfahren. Das Ziel der im Folgenden dargelegten Studien war es daher, die nachstehend genannten **Fragestellungen** zu beantworten, die sich mit den erörterten Problemfeldern befassen:

- Verwendung der Gd-EOB-DTPA-verstärkten MRT-Charakteristika nicht nur zur Detektion und Charakterisierung maligner Leberläsionen, sondern auch zur Darstellung benigner Leberläsionen (FNH und HCA) sowie zur Differenzierung beider Läsionen anhand möglicher spezifischer Merkmale,
- Bestimmung der diagnostischen, präoperativen Genauigkeit der CTA zur Darlegung der vaskulären Anatomie bei Patienten vor LTX nicht nur zur Detektion möglicher Gefäßanomalien, sondern auch zur Risikobewertung einer möglichen postoperativen arteriellen Durchblutungsstörung,
- Evaluierung einer Schwellenwert-basierten Lebervolumetrie mittels Gd-EOB-DTPA-verstärkter MRT zur Bestimmung des funktionellen Lebergewebes in Vorbereitung auf eine Abschätzung des zukünftig verbleibenden Lebergewebes nach Operation.

II. Darstellung der eigenen Arbeiten

II.I. Nachweis und Charakterisierung von Lebertumoren – Differenzierung benigner hepatozellulärer Neoplasien

Sowohl mittels KM-verstärkter CT als auch durch die Verwendung von Gd-EOB-DTPA im MRT können maligne Leberläsionen sicher detektiert und charakterisiert werden (10, 13, 14, 16-21, 45). Während sich chirurgische Eingriffe an der Leber als Therapie bei malignen Läsionen mittlerweile etabliert haben, ergibt sich die Indikation bei benignen Leberläsionen trotz umfangreicher Diagnostik zunächst aus einem gewissen Unsicherheitsfaktor sowie klinischer Symptomatik. Auch die Gefahr einer Ruptur/Blutung und das mögliche Entartungsrisiko können einen chirurgischen Eingriff ratsam erscheinen lassen (46). Hier ist vor allem die Differenzierung zwischen FNH und HCA entscheidend. Die FNH ist nach dem Hämangiom der zweithäufigste benigne Lebertumor, mit einer Prävalenz von 2-8%. Es sind überwiegend junge Frauen im Alter zwischen 20 und 50 Jahren betroffen. Kontrovers wird eine Assoziation mit oralen Kontrazeptiva diskutiert, da diese scheinbar das FNH-Wachstum stimulieren (47). Mutmaßlich handelt es sich bei der FNH um einen hyperplastischen Response von Hepatozyten als Folge kongenitaler vaskulärer Malformationen; ein hormoninduziertes Tumorwachstum ist nachgewiesen (48). Das HCA findet sich genau wie die FNH in der gleichen Altersgruppe, jedoch nehmen Frauen mit HCA zumeist orale Antikonzeptiva ein. Hier belegen klinische Studien ein hormoninduziertes Tumorwachstum. Meistens liegt das HCA solitär vor, bei dem Vorliegen mehrerer HCA (in der Regel mehr als 10) spricht man von einer Leberadenomatose. Insgesamt ist das Ruptur- oder Blutungsrisiko benigner Leberläsionen als gering anzusehen, jedoch ist es stark entitäts- und größenabhängig. HCA ab einer Größe > 5 cm können in bis zu 30% der Fälle durch ein akutes Ereignis in Form einer intrahepatischen Einblutung oder einer Ruptur symptomatisch werden. Daher sollte hier eine chirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden (49-51). Auch scheinen die unterschiedlichen genotypischen und phänotypischen Adenomtypen, welche erstmals 2007 durch Bioulac-Sage et al. postuliert wurden, eine entscheidende Rolle im Hinblick auf Prognose und Therapie zu spielen (52-57). Bioulac-Sage et al. unterscheiden 4 verschiedene Adenomsubtypen: das klassische verfettete HCA mit einem Anteil von etwa 35-45%

der Fälle (mit Nachweis einer HNF1 α -Mutation, in der Regel ohne Blutungs- und Malignitätsrisiko), das atypische HCA mit 10% Anteil (mit β -Catenin-Mutation und hohem Blutungs- und Malignitätsrisiko) sowie das inflammatorische HCA (früher als teleangiektatische FNH gewertet) mit 30-35% der Fälle (mit Überexpression von inflammatorischen Proteinen und Blutungs- aber geringem Malignitätsrisiko). Etwa 10-20% der HCA bilden die Gruppe der unklassifizierten Subtypen (58-60). Neben einer möglichen Differenzierung der HCA-Subtypen ist in einem ersten Schritt die bildmorphologische Differenzierung zwischen FNH und HCA essenziell, da FNH in der Regel konservativ behandelt werden und eine chirurgische Intervention in der Regel nicht notwendig ist (61). Insgesamt gilt es auch unnötige invasive Prozeduren zur Diagnosefindung zu vermeiden. Wenn auch Komplikationen nach Leberbiopsie selten sind, so besteht doch immer ein Blutungsrisiko, außerdem gelingt auch die histopathologische Verifizierung nicht immer zuverlässig und zieht eine mögliche Re-Punktion nach sich (53, 62-64). Somit ist also ein zuverlässiger, non-invasiver Test zur Differenzierung dieser beiden Läsionen wünschenswert. Hier scheint laut aktueller Studienlage die Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT eine zentrale Rolle bei der Differenzierung zu spielen (14, 61, 65-69). Ein Problem vieler dieser Studien liegt jedoch in der tatsächlichen Quantifizierung der Gd-EOB-DTPA-Aufnahme der Läsionen sowie dem angegebenen Referenzstandard. Zumeist liegt auch keine histopathologische Verifizierung der Läsionen (speziell der FNH) vor. Somit wird es also notwendig, die Differenzierung von HCA und FNH mittels Gd-EOB-DTPA in einem histopathologisch gesicherten Patientenkollektiv weiter zu verifizieren und möglichst sichere Diskriminatoren herauszuarbeiten.

Relevante eigene Originalarbeiten:

- **Originalarbeit 1**

Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI.

Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kröncke T, Hänninen EL, Neuhaus P, Saini S, Hamm B, **Grieser C.**

Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1769-75.

- **Originalarbeit 2**

Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: Gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Denecke T.

Magn Reson Imaging. 2013 Jun;31(5):755-60.

- **Originalarbeit 3**

Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol. 2014 Jun;24(6):1339-48.

Ziel der aufgeführten Arbeiten war es, Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT-Charakteristika von histologisch gesicherten HCA und FNH herauszuarbeiten und diese dann in einem größeren Patientenkollektiv einander gegenüberzustellen.

Weitere eigene Arbeiten zum Thema:

- Multislice computed tomography using a triple-phase contrast protocol for preoperative assessment of hepatic tumor load in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation.

Denecke T, **Grieser C**, Fröling V, Steffen IG, Rudolph B, Stelter L, Lehmkuhl L, Streitparth F, Langrehr J, Neuhaus P, Lopez Hänninen E.

Transplant International. 2009 Apr;22(4):395-402.

- An unusual cause of recurrent acute abdominal pain.

Grieser C, Denecke T, Schmidt SC.

Gastroenterology. 2012 Apr;142(4):e5-6.

- Well-differentiated neuroendocrine carcinoma mimicking an echinococcus cyst of the liver in CT – MRI findings with hepatocyte specific contrast material.

Krohn M, **Grieser C**, Weichert W, Pascher A, Denecke T.

J Gastrointestin Liver Dis. 2011 Dec;20(4):439-42.

Originalarbeit 1: Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT-Charakteristika von HCA

- Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI.

Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kröncke T, Hänninen EL, Neuhaus P, Saini S, Hamm B, **Grieser C.**

Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1769-75.

Insgesamt wurden die MRT von 24 Patienten mit insgesamt 34 HCA durch zwei erfahrene Untersucher anhand folgender Kriterien im Konsensus analysiert: Größe, Form/Texturen, das Vorhandensein von Fett und Einblutung sowie das visuelle Signalverhalten. Zur quantitativen Bestimmung wurden relative SI-Werte in den unterschiedlichen KM-Phasen als Änderung in % zu den nativen SI-Werten erhoben (von HCA, Leber, Muskel und Aorta). Als Referenzstandard dienten die bioptische (n=5) oder chirurgische (n=19) Sicherung mit histopathologischem Befund. Als Vergleichsgruppe für die Gd-EOB-DTPA-Aufnahme in der hepatobiliären Phase wurden 16 Patienten (max. 2 eingeschlossene Läsionen pro Patient; insgesamt 24 ausgewertete Läsionen) mit gesicherten Metastasen (Mamma- und Kolonkarzinom) ausgewertet. Bei 3 HCA (9%) zeigte sich eine Einblutung, insgesamt 15 HCA waren verfettet (44%). Bezüglich des Kontrastmittelverhaltens in der dynamischen Untersuchung zeigten alle HCA eine kräftige arterielle Anreicherung (74(±45)% SI-Steigerung; $p < 0,001$), bei 38% der HCA konnte eine signifikante SI-Abnahme in der venösen Phase („wash-out“) gefunden werden. Es konnte gezeigt werden, dass HCA signifikant Gd-EOB-DTPA in der hepatobiliären Phase aufnehmen (50(±55)% SI-Steigerung; $p < 0,001$), wenn auch signifikant weniger als das umgebende Lebergewebe (116(±89)% SI-Steigerung; $p < 0,001$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der hepatobiliären Gd-EOB-DTPA Aufnahme der HCA im Vergleich zu der Referenzgruppe ($p > 0,05$). Die Mehrzahl der HCA zeigten sich visuell hypointens in der hepatobiliären Phase im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe (31 von 34; 91%); nur 3 HCA (9%) zeigten sich iso- bis hyperintens. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass HCA in der hepatobiliären Phase signifikant Gd-EOB-DTPA aufnehmen, jedoch signifikant weniger als das umliegende Lebergewebe. Visuell stellen sich HCA in der hepatobiliären Phase somit in der Mehrzahl der Fälle hypointens zum umliegenden Lebergewebe dar.

Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI.

Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kröncke T, Hänninen EL, Neuhaus P, Saini S, Hamm B, **Grieser C**.

Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1769-75.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2422-5>

Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI.

Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kröncke T, Hänninen EL, Neuhaus P, Saini S, Hamm B, **Grieser C**.

Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1769-75.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2422-5>

Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI.

Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kröncke T, Hänninen EL, Neuhaus P, Saini S, Hamm B, **Grieser C**.

Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1769-75.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2422-5>

Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI.

Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kröncke T, Hänninen EL, Neuhaus P, Saini S, Hamm B, **Grieser C**.

Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1769-75.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2422-5>

Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI.

Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kröncke T, Hänninen EL, Neuhaus P, Saini S, Hamm B, **Grieser C**.

Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1769-75.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2422-5>

Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI.

Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kröncke T, Hänninen EL, Neuhaus P, Saini S, Hamm B, **Grieser C**.

Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1769-75.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2422-5>

Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI.

Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kröncke T, Hänninen EL, Neuhaus P, Saini S, Hamm B, **Grieser C**.

Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1769-75.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2422-5>

Originalarbeit 2: Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT-Charakteristika von FNH

- Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: Gadoteric acid-enhanced MRI characteristics.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Denecke T.

Magn Reson Imaging. 2013 Jun;31(5):755-60.

Insgesamt wurden die MRT von 27 Patienten mit insgesamt 36 FNH durch zwei erfahrene Untersucher im Konsensus retrospektiv ausgewertet anhand folgender Kriterien: Größe, Form/Texturen, das Vorhandensein von Fett, Einblutung und Nekrose, das Vorliegen einer zentralen Narbe (auf T2- und nativen/post-KM T1-gewichteten Sequenzen) und das visuelle Signalverhalten in den unterschiedlichen Sequenzen. Zur quantitativen Bestimmung wurden relative SI-Werte in den unterschiedlichen KM-Phasen als Änderung in % zu den nativen SI-Werten erhoben (für FNH: Randbereich, zentrale Narbe und gesamte Läsion und Leberparenchym). Als Referenzstandard dienten die biopsische (n=3) oder chirurgische (n=24) Sicherung mit histopathologischem Befund. Eine Einblutung, Nekrose oder Verfettung ließ sich nicht nachweisen. Eine zentrale Narbe zeigte sich bei 22 FNH auf den nativen T1-gewichteten Sequenzen und bei 28 FNH auf den T2-gewichteten und hepatobiliären Sequenzen. Dynamisch zeigten alle FNH eine signifikante Kontrastmittelanreicherung in allen drei Phasen im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe ($p < 0,001$), eine signifikante SI-Abnahme in der venösen Phase („wash-out“) ließ sich nicht nachweisen. Es konnte gezeigt werden, dass FNH im Vergleich zum Lebergewebe signifikant Gd-EOB-DTPA in der hepatobiliären Phase aufnehmen ($p < 0,001$), wobei die Gd-EOB-DTPA-Aufnahme im Randbereich (145 (± 112) % SI-Steigerung) signifikant höher war als die Aufnahme der gesamten Läsion (127 (± 90)% SI-Steigerung) oder der zentralen Narbe (102 (± 62)% SI-Steigerung; $p < 0,001$). Visuell zeigten sich in der hepatobiliären Phase 26 (72%) der FNH homogen hyperintens, während sich 3 FNH (8%) mit heterogenem Enhancement und 7 (19%) mit einem deutlichen Randbereich-Enhancement zeigten. Zusammenfassend konnte dargelegt werden, dass FNH im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe signifikant Gd-EOB-DTPA in der hepatobiliären Phase aufnehmen. Eine im Randbereich der FNH betonte KM-Anreicherung oder auch eine heterogene Gd-EOB-DTPA-Aufnahme ist möglich.

Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: Gadoteric acid-enhanced MRI characteristics.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Denecke T.

Magn Reson Imaging. 2013 Jun;31(5):755-60.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.11.006>

Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: Gadoteric acid-enhanced MRI characteristics.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Denecke T.

Magn Reson Imaging. 2013 Jun;31(5):755-60.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.11.006>

Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: Gadoteric acid-enhanced MRI characteristics.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Denecke T.

Magn Reson Imaging. 2013 Jun;31(5):755-60.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.11.006>

Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: Gadoteric acid-enhanced MRI characteristics.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Denecke T.

Magn Reson Imaging. 2013 Jun;31(5):755-60.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.11.006>

Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: Gadoteric acid-enhanced MRI characteristics.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Denecke T.

Magn Reson Imaging. 2013 Jun;31(5):755-60.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.11.006>

Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: Gadoteric acid-enhanced MRI characteristics.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Denecke T.

Magn Reson Imaging. 2013 Jun;31(5):755-60.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2012.11.006>

Originalarbeit 3: Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT zur Differenzierung von HCA und FNH

- Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol.2014 Jun;24(6):1339-48.

Insgesamt wurden die Gd-EOB-DTPA-verstärkten MRT von 68 Patienten mit insgesamt 115 histopathologisch gesicherten Läsionen (44 FNH und 71 HCA) durch 2 verblindete Untersucher im Konsens retrospektiv ausgewertet (Referenzstandard: chirurgische Resektion: n=53; bioptische Sicherung: n=15 Patienten). Folgende Kriterien wurden evaluiert: Anzahl der Läsionen, maximaler axialer Durchmesser, Form/Texturen, Abgrenzung des Randbereichs, Vorhandensein von Fett oder einer Einblutung innerhalb der Läsion, das Vorliegen einer zentralen Narbe (auf den T2-gewichteten Bildern) und das visuelle Signalverhalten in den unterschiedlichen Sequenzen sowie die quantitative SI-Wert-Bestimmung nach Gd-EOB-DTPA-Gabe (speziell dynamische und hepatobiliäre Phase und Bestimmung der Läsion-zu-Leber-Ratio (LLR)). In der hepatobiliären Phase zeigten sich das relative Enhancement und die LLR signifikant niedriger für HCA (im Mittel 48,7 ($\pm 48,4$)% und 49,4 ($\pm 33,9$)%) im Vergleich zu den FNH (im Mittel 159,3 ($\pm 92,5$)% und 151,7 ($\pm 79,0$)%; mit einer Genauigkeit von jeweils 89% und 90%; $p < 0,001$). Als bester MRT-Parameter zeigte sich die hepatobiliäre Phase mit starker visueller Gd-EOB-DTPA-Aufnahme der FNH gegenüber einer Hypointensität des HCA (Gesamtgenauigkeit von 92%). Dieser Parameter erwies sich als genauer als alle anderen morphologischen und dynamischen Parameter allein und in Kombination (Gesamtgenauigkeit von 54-85%). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die Gd-EOB-DTPA-Aufnahme in der hepatobiliären Phase zur Differenzierung von FNH und HCA am besten eignet. Dieser Parameter war allen morphologischen und dynamischen Parametern allein und auch in Kombination überlegen.

Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol.2014 Jun;24(6):1339-48.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3144-7>

Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol.2014 Jun;24(6):1339-48.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3144-7>

Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol.2014 Jun;24(6):1339-48.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3144-7>

Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol.2014 Jun;24(6):1339-48.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3144-7>

Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol.2014 Jun;24(6):1339-48.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3144-7>

Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol.2014 Jun;24(6):1339-48.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3144-7>

Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol.2014 Jun;24(6):1339-48.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3144-7>

Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol.2014 Jun;24(6):1339-48.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3144-7>

Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol.2014 Jun;24(6):1339-48.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3144-7>

Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.

Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.

Eur. Radiol.2014 Jun;24(6):1339-48.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3144-7>

II.II. Radiologische Darstellung der Lebergefäßanatomie – Chirurgische Planung der Lebertransplantation

Es ist bekannt, dass die intrahepatische Gefäßanatomie große individuelle Unterschiede aufweisen kann (70-73). So kommen Variationen der arteriellen Blutversorgung der Leber mit einer individuellen Häufigkeit von etwa 50% vor und stellen somit einen wichtigen Punkt in der chirurgischen und radiologischen Planung dar (71). Eine der häufigsten akzessorischen Leberarterien ist die Arteria hepatica accessoria sinistra aus der Arteria gastrica sinistra; eine weitere häufige akzessorische Leberarterie ist die Arteria hepatica accessoria dextra aus der Arteria mesenterica superior (71, 74). Entspringen die Arterien nicht aus dem eigentlichen Ursprungsgebiet (Truncus coeliacus), spricht man von sogenannten dystopen Arterien. Eine Kenntnis der akzessorischen oder dystopen Arterien ist für den Chirurgen unerlässlich, da es bei versehentlicher Ligatur zu Komplikationen wie Blutungen oder Unterversorgungen kommen kann. Zusätzlich müssen mögliche arterielle Anschlussmöglichkeiten bei LTX und mögliche Risiken wie z.B. Stenosen des Truncus coeliacus, oder eventuell zu erwartende postoperative Gefäßkomplikationen präoperativ dargestellt werden. Hier bietet sich sowohl die MRA als auch die CTA an, wobei die CT über eine höhere Ortsauflösung verfügt (73). Die DSA stellt weiterhin den Referenzstandard zur Diagnosestellung einer gefürchteten Komplikation nach LTX, nämlich des Splenic Artery Steal-Syndrom (SASS) dar, welches mit einer verminderten Perfusion des Lebertransplantats einhergeht (75). In der Übersichtsangiographie zeigt sich eine vergrößerte Arteria lienalis mit verzögerter Perfusion der Transplantatleber; spezifische klinische Symptome bestehen in der Regel nicht (76-78). Die Methoden der Wahl bei SASS post transplantationem stellen die chirurgische (mit Splenektomie oder Ligatur der Arteria lienalis) oder auch die radiologische Intervention mit Coilembolisation der Arteria lienalis dar (79, 80). Prophylaktisch würde bei Patienten mit Leberzirrhose während der LTX eine Verminderung des lienalen Blutflusses mittels Ligatur oder Banding der Arteria lienalis ein mögliches SASS verhindern. Jedoch kann dieser Eingriff die Gesamtdauer der Operation verzögern, und bei enger Lagebeziehung zum Pankreas können Komplikationen wie Pankreasfisteln oder Gefäßprobleme entstehen. Des Weiteren kann sich trotz Ligatur/Banding ein SASS oder auch ein sogenanntes gastroduodenales Steal-Phänomen entwickeln (78, 81, 82). Daher ist zur Vermeidung unnötiger Therapien eine Risikostratifizierung potenzieller

Transplantationskandidaten, die von einer Ligatur/Banding profitieren würden, notwendig.

Relevante eigene Originalarbeit:

- **Originalarbeit 4**

Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

Ziel der aufgeführten Studie war zum einen die Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der CT mit CTA bezüglich therapierelevanter Gefäßkonfigurationen und zum anderen die Prädiktabilität eines möglichen Auftretens eines SASS post transplantationem bei Zirrhosepatienten vor LTX.

Weitere eigene Arbeiten zum Thema:

- Living related liver transplantation: preoperative magnetic resonance imaging for assessment of hepatic vasculature of donor candidates.

Streitparth F, Pech M, Figolska S, Denecke T, **Grieser C**, Pascher A, Jonas S, Langrehr J, Ricke J, Neuhaus P, Felix R, Hänninen LE.

Acta Radiol. 2007 Feb;48(1):20-6

- Evolving experience with prevention and treatment of splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation.

Mogl MT, Nüssler NC, Presser SJ, Podrabsky P, Denecke T, **Grieser C**, Neuhaus P, Guckelberger O.

Transpl Int. 2010 Aug;23(8):831-41.

- Splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation: Treatment with the amplatzer vascular plug.

Maurer MH, Mogl MT, Podrabsky P, Denecke T, Fröhling V, **Grieser C**, Scheurig-Münkler C, Guckelberger O, Kroencke TJ.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2010 Dec 24.

- Impact of duplex ultrasound on diagnosis and therapy of lienalis steal syndrome following liver transplantation.

Chopra SS, Eisele R, Guckelberger O, Mogl M, **Grieser C**, Neuhaus P, Denecke T.

Ultraschall Med. 2012 Dec;33(7):E366-8.

Originalarbeit 4: Präoperative Lebergefäßdarstellung mittels CT und Prädiktion eines SASS bei Patienten vor LTX

- Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

Es wurden insgesamt 145 LTX-Patienten (41 Frauen, 105 Männer, mittleres Alter 51 Jahre), die vor der LTX innerhalb von 100 Tagen eine 3-phasige CT hatten, retrospektiv eingeschlossen. Ausgewertet wurden die axialen CT-Datensätze sowie je nach Bedarf die 3D-Datensätze (inklusive planarer und curved multiplanarer Reformatierungen (MPR), Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP) und Volume Rendering-Techniken (VRT) retrospektiv durch zwei verblindete, erfahrene Radiologen. Es wurden alle therapielevanten arteriellen Normvarianten (akzessorische oder dystope Gefäße), dokumentiert. Bezüglich des möglichen Auftretens eines SASS wurden das Milzvolumen, die Milzgröße sowie der Durchmesser der Milzarterie erhoben. Als Referenzstandard diente der intraoperative Befund; bezüglich des Auftretens eines SASS dienten klinische Daten sowie die konventionelle Angiographie. Bei insgesamt 16 Patienten (11%) fanden sich akzessorische Arterien (Genauigkeit beider Untersucher von 97%; mit 3Ds=100%; Interobservariabilität kappa=0,87; p<0,001). 32 Patienten hatten dystope Arterien (Genauigkeit Untersucher 1=97%; Untersucher 2=95%; mit 3Ds jeweils 100%; kappa=0,89; p<0,001). Bei 12 Patienten trat nach Lebertransplantation ein SASS auf. Die logistische Regressionsanalyse ergab ein Milzvolumen ≥ 829 ml als prädiktiven Faktor für das mögliche Auftreten eines SASS post transplantationem (Genauigkeit von 75%; p=0,0105). Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass im Hinblick auf das operative Vorgehen bei LTX die präoperative CT mit Anfertigung von 3Ds eine zuverlässige und umfassende Visualisierung der hepatischen Gefäßsituation gewährleistet. Bezüglich des möglichen Auftretens eines SASS ist das Milzvolumen ein guter prognostischer Schätzwert.

Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1535-y>

Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1535-y>

Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1535-y>

Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1535-y>

Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1535-y>

Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1535-y>

Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1535-y>

Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1535-y>

Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1535-y>

Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.

Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.

Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1535-y>

II.III. Hepatische Funktionsreserve bei der Planung von Leberresektionen - Möglichkeiten der Volumetrie mit radiologischen Methoden

Die Kenntnis des funktionellen Lebervolumens (Gesamtlebervolumen ohne intrahepatische Gefäße, Gallengänge und eventuelle Läsionen) ist vor leberchirurgischen Eingriffen entscheidend. Zusätzlich ist das Ausmaß von malignen Tumoren der Leber wichtig für die Therapieplanung und zur Beurteilung des Tumoransprechens unter antitumorale Therapie; hier werden in der Regel die diameter-basierten RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-Kriterien angewendet (83). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass auch mittels CT-Tumorvolumetrie eine genaue Aussage über das Tumolvolumen und ein mögliches Ansprechen getroffen werden kann, teils sogar mit besserer interindividueller Untersucher-Reliabilität im Vergleich zu RECIST (84-86). Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Bestimmung des zunehmenden Lebervolumens nach Pfortaderembolisation vor Leberteilresektion (87-89). Laut aktueller Studienlage eignet sich sowohl die CT- als auch die MRT-Volumetrie zur Bestimmung des Lebervolumens (36-44). Jedoch ist die Lebervolumetrie trotz der Einführung automatischer Interpolationsalgorithmen immer noch zeitaufwändig und muss häufig manuell optimiert werden, da Strukturen, meist angrenzend an die Leber, nicht selten versehentlich mitsegmentiert werden (34, 36, 38-40, 44, 90-94). Die Leber zeigt mithilfe der Gd-EOB-DTPA-verstärkten MRT ein sehr hohes Signal in der hepatobiliären Phase im Vergleich zu den intrahepatischen Gefäßen und den umliegenden Strukturen. Zusätzlich konnten aktuelle Studien zeigen, dass eine Modulation des Flipwinkels (FW) der T1-3D-GRE-Sequenz (mit Erhöhung des FW von 10° auf 30-35° und somit einer Anhebung des Lebersignals im Vergleich zum umliegenden Gewebe) zu einer verbesserten Bildqualität der Leber führen kann (88, 95-98). Dieses hohe Signal ermöglicht daher eine Schwellenwert-basierte Lebervolumetrie, die eventuell deutlich zeitsparender als die manuelle Schicht- für-Schicht-Segmentation ist.

Relevante eigene Originalarbeit:

- **Originalarbeit 5**

Gd-EOB enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.

Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Stelter L, Seehofer D, Steffen IG.

Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]

*shared first authorship

Ziel der aufgeführten Arbeit war die Evaluierung der Schwellenwert-basierten Lebervolumetrie mittels Gd-EOB-DTPA-verstärkter MRT inklusive einer modulierten 3D-Sequenz.

Weitere eigene Arbeiten zum Thema:

- Volume measurement of liver metastases using multidetector computed tomography: Comparison of lesion diameter and volume segmentation – a phantom study.

Rothe JH, Steffen IG, Lehmkuhl L, **Grieser C**, Mussler A, Schnapauff D, Stelter L, Denecke T. Rofo. 2010 Dec;182(12):1082-90.

- Flip angle modulations in late phase Gd-EOB-DTPA MRI improve the visualization of the biliary system and its anatomic variations.

Stelter L, **Grieser C**, Steffen IG, Fernandez CP, Hamm B, Denecke T.

Eur J Radiol. 2012 Nov;81(11):e991-5.

- Size determination and response assessment of liver metastases with computed tomography--comparison of RECIST and volumetric algorithms.

Rothe JH, **Grieser C**, Lehmkuhl L, Schnapauff D, Fernandez CP, Maurer MH, Mussler A, Hamm B, Denecke T, Steffen IG.

Eur J Radiol. 2013 Nov;82(11):1831-9.

- An increased flip angle in late phase Gd-EOB-DTPA MRI shows improved performance in bile duct visualization compared to T2w-MRCP.

Stelter L, Freyhardt P, **Grieser C**, Walter TC, Geisel D, Baur A, Seehofer D, Denecke T.

Eur J Radiol. 2014 Jun 25. Epub ahead of print.

Originalarbeit 5: Schwellenwert-basierte Gd-EOB-MRT-Lebervolumetrie

- Gd-EOB enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.

Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Stelter L, Seehofer D, Steffen IG.

Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]

*shared first authorship

Es wurden insgesamt 20 Patienten retrospektiv ausgewertet, die eine Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT der Leber mit einer späten KM-gestützten T1-gewichteten 3-D Sequenz mit alternierendem FW von 10° (FW10) und 30° (FW30) erhielten. Die Lebervolumetrien wurden von zwei verblindeten, unabhängigen Untersuchern (U1 und U2) in zwei Schritten ausgewertet: manuell (man) und schwellenwert-basiert (thresh; Studienmethode) jeweils mit nachfolgendem Optimierungsschritt (man+opt und thresh+opt; Referenzmethode: man+opt (FA10)). Die entsprechenden Lebervolumina und Segmentationszeiten wurden verglichen. Der Leberumrechnungsfaktor wurde anhand des Gesamtlebervolumens und des Schwellenwert-basierten Lebervolumens berechnet. Thresh+opt (FA10) zeigte sich signifikant schneller als die Referenzmethode ($p < 0,001$). Beide Untersucher überschätzten jedoch das mediane Volumen im Vergleich zum Referenzvolumen mit jeweils 4% und 8% ($p < 0,001$). Mittels thresh+opt (FA30) zeigte sich die Lebervolumetrie noch schneller ($p < 0,001$) mit geringer medianer Volumenabweichung im Vergleich zum Referenzvolumen (0% und 2%; für beide Untersucher $p > 0,2$). Der Umrechnungsfaktor zur Bestimmung des Anteils des Gesamtlebervolumens vom Schwellenwert-basierten Lebervolumen lag bei 10%. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sich die Schwellenwert-basierte Lebervolumetrie mittels Gd-EOB-DTPA-MRT in der hepatobiliären Phase gut eignet zur Bestimmung des funktionellen Lebervolumens, wobei sich mit Erhöhung des FW ein Vorteil bezüglich Genauigkeit und deutlich reduzierter Segmentationszeit ergibt.

Gd-EOB enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.

Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Steller L, Seehofer D, Steffen IG.

Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]

*shared first authorship

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185114558975>

Gd-EOB enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.

Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Stetter L, Seehofer D, Steffen IG.

Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]

*shared first authorship

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185114558975>

Gd-EOB enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.

Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Steller L, Seehofer D, Steffen IG.

Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]

*shared first authorship

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185114558975>

Gd-EOB enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.

Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Stetter L, Seehofer D, Steffen IG.

Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]

*shared first authorship

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185114558975>

Gd-EOB enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.

Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Steller L, Seehofer D, Steffen IG.

Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]

*shared first authorship

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185114558975>

Gd-EOB enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.

Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Steller L, Seehofer D, Steffen IG.

Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]

*shared first authorship

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185114558975>

Gd-EOB enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.

Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Steller L, Seehofer D, Steffen IG.

Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]

*shared first authorship

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185114558975>

Gd-EOB enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.

Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Steller L, Seehofer D, Steffen IG.

Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]

*shared first authorship

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185114558975>

Gd-EOB enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.

Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Steller L, Seehofer D, Steffen IG.

Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]

*shared first authorship

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185114558975>

III. Diskussion

Die hier zusammengefassten Arbeiten beschäftigen sich mit der präoperativen radiologischen Bildgebung bei folgenden leberchirurgischen Fragestellungen:

- Nachweis und Charakterisierung von Lebertumoren – Differenzierung benigner hepatozellulärer Neoplasien (FNH und HCA),
- Radiologische Darstellung der Lebergefäßanatomie – Chirurgische Planung der LTX,
- Hepatische Funktionsreserve bei der Planung von Leberresektionen – Möglichkeiten der Volumetrie mit radiologischen Methoden.

Nachweis und Charakterisierung von Lebertumoren – Differenzierung benigner hepatozellulärer Neoplasien (FNH und HCA)

Detektion sowie abschließende Charakterisierung und Differenzierung fokaler Leberläsionen sind essenziell bezüglich der weiteren Therapieplanung. Bei den benignen Leberläsionen ist vor allem die Differenzierung zwischen der FNH und dem HCA entscheidend, weil sich daraus ein unterschiedlicher Therapieansatz (histologische Sicherung/Resektion vs. Verlaufskontrolle sowie die Vermeidung unnötiger Eingriffe) ergibt. Entscheidendes Einschlusskriterium für die hier vorgelegten Studien war eine histopathologische Verifizierung aller untersuchten Läsionen. In zwei ersten Studien (Originalarbeit 1 und 2) wurden die MRT-morphologischen Parameter (inklusive nativer, dynamischer und hepatobiliärer Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA) von HCA und FNH untersucht. In einer dritten Studie (Originalarbeit 3) wurden dann diese Parameter von HCA und FNH in einem größeren Patientenkollektiv gegenübergestellt. Betrachtet man die nativen morphologischen Signalparameter der Läsionen in den T1- und T2-gewichteten Sequenzen, zeigten sie sich analog zu bisherigen Veröffentlichungen (10, 58, 61, 99-107). Der intrazelluläre Nachweis von Blut und Fett zählt zu den bekannten Features von HCA (65). Auch in unseren Studien fanden sich diese beiden Parameter nur beim HCA, jedoch erwies sich die Genauigkeit dieser Parameter zur Differenzierung beider Läsionen als eher schlecht (jeweils 57 und 54%). Zudem können, wenn auch nicht in unserem Patientenkollektiv präsent, FNH in seltenen Fällen fettige Anteile aufweisen (108). Des Weiteren ist im nativen MRT das Vorhandensein einer

zentralen Narbe als signifikanter Prädiktor zur Diagnosestellung einer FNH beschrieben worden (26, 83). Diese findet sich in etwa in 30-78% aller FNH (65, 109). In unseren Studien zeigte sich analog eine zentrale Narbe nur bei der FNH. Betrachtet man diesen morphologischen Parameter allein, zeigte sich eine Genauigkeit von 85% zur Differenzierung zum HCA. Jedoch kann eine zentrale Narbe auch beim HCA vorkommen. Dies ist in sofern entscheidend, da sie gerade in β -Catenin-HCA vorkommen, die ein erhöhtes Risiko für eine maligne Transformation aufweisen (57-60). Obwohl sich, wie oben beschrieben, einige morphologische Parameter signifikant im Unterschied beider Läsionen zeigten, tragen diese Parameter nicht zur sicheren Differenzierung bei (Gesamtgenauigkeit: 54-85%). Zusätzlich sind diese Parameter eher subjektiver Natur und unterliegen in unseren Studien auch möglicherweise einem Selektionsfehler. Analog zu den extrazellulären Kontrastmitteln erlaubt auch Gd-EOB-DTPA eine dynamische Perfusions-Charakterisierung fokaler Läsionen (14). Sowohl FNH als auch HCA zeigten in der arteriellen Phase eine kräftige KM-Anreicherung analog zur aktuellen Literaturlage (10, 11, 61, 103). Einzelne Studien beschreiben jedoch auch eine signifikant höhere KM-Mehraufnahme von FNH im Vergleich zu HCA (61, 67). Jedoch zeigte sich diese arterielle Mehranreicherung in unseren Studien weder läsionsbasiert noch im Läsion-zu-Leber-Verhältnis signifikant zwischen beiden Läsionen ($p=0,306$ und $p=0,448$). Bezüglich des dynamischen KM-Verhaltes konnte belegt werden, dass FNH sich normalerweise iso- bis hyperintens im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe in der portalvenösen und venösen Phase zeigen (110). Eine signifikante SI-Abnahme in der venösen Phase mit Abnahme des KM (sogenanntes „wash-out“) der FNH ist selten, wurde aber beschrieben (11, 61, 108, 111). Im Gegensatz dazu zeigen HCA häufiger ein „wash-out“, was möglicherweise mit den unterschiedlichen Adenom-Subgruppen zusammenhängt (65, 112, 113). In unserem Patientenkollektiv fand sich ein „wash-out“ nur bei den HCA (41%). Jedoch erwies sich auch hier die Genauigkeit der Abgrenzung zur FNH mit 64% als eher schlecht. Allerdings muss auch diskutiert werden, dass mit der frühen intrazellulären Gd-EOB-DTPA-Aufnahme der Leber in der venösen Phase ein potenzielles „wash-out“ einer FNH maskiert werden kann. Auf der anderen Seite kann dadurch bei den HCA mit geringer KM-Aufnahme ein „wash-out“ womöglich vorgetäuscht werden. Der große Vorteil von Gd-EOB-DTPA ist die hepatobiliäre Phase mit starker KM-Aufnahme der Leber. Bisherige Studien belegen den Nutzen dieser hepatobiliären Phase zur Differenzierung von HCA und FNH,

jedoch muss der histopathologische Referenzstandard dieser Studien kritisch hinterfragt werden. In einer systematisch durchgeführten Literatur-Recherche wurden 28 Publikationen initial eingeschlossen (Suchkriterien: histopathologisch gesicherte Leberläsionen (HCA und/oder FNH) sowie die Verwendung von Gd-EOB-DTPA-DTPA mit hepatobiliärer Phase; Minimum von 5 Fällen mit FNH und/oder HCA). Nach Sichtung der Abstracts wurden 19 Studien ausgeschlossen (Fallberichte: n=12; Übersichtsarbeiten: n=6; nicht englischsprachige Artikel: n=1). Somit verblieben 9 Artikel (14, 61, 65-67, 104, 107, 114, 115). Nach Ausschluss von Studien aufgrund einer inkompletten histopathologischen Verifizierung aller Läsionen sowie einer nicht vorhandenen Subgruppenanalyse von mindestens bioptisch gesicherten FNH blieben nur 4 Studien übrig (inklusive 66 Patienten mit 85 HCA und 30 Patienten mit 30 FNH) (61, 65-67). Betrachtet man in diesem Kollektiv die SI der Läsionen in der hepatobiliären Phase im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe resultierte eine visuelle Hypointensität der HCA im Vergleich zur Iso- bis Hyperintensität der FNH mit einer kumulativen Genauigkeit von 96% zur Differenzierung. In unserer Vergleichsstudie (Originalarbeit 3) wurden insgesamt 68 Patienten mit 115 histopathologisch gesicherten Läsionen (HCA: n=71; FNH: n=44) eingeschlossen. Dies ist das bis dato größte Kollektiv gesicherter FNH und HCA. Es konnte gezeigt werden, dass beide Läsionen in der hepatobiliären Phase signifikant GD-EOB-DTPA aufnehmen, wobei die relative und auch das Läsion-zu-Leber-Verhältnis der Gd-EOB-DTPA-Aufnahme für die FNH signifikant höher war als für das HCA (jeweils Genauigkeit von 90% und 89%). Visuell zeigten sich alle FNH iso- bis hyperintens im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe, während sich 87% der HCA hypointens zeigten. Dieser Parameter war besser (Genauigkeit von 92%) als alle anderen Parameter allein oder in Kombination (Genauigkeit von 54-85%). Jedoch kann auch in seltenen Fällen bei der FNH eine partielle Hypointensität oder auch eine randbetonte („rim-like“) KM-Mehranreicherung nachweisbar sein (61, 116). Ursächlich ist möglicherweise das Vorhandensein einer zentralen Narbe oder von Fett, welches eine Reduktion der SI auf den fett-gesättigten Sequenzen zur Folge haben könnte (108, 117). Hier konnten wir zeigen, dass die zentrale Narbe signifikant weniger Gd-EOB-DTPA aufnimmt als die Peripherie der FNH. Mithilfe der hepatobiliären Phase ließ sich eine zentrale Narbe analog zur T2-Bildgebung in 78% der FNH-Fälle nachweisen (die native T1-gewichtete Sequenz zeigte die zentrale Narbe dagegen nur bei 61% dieser FNH). Da die zentrale Narbe jedoch nicht aus Hepatozyten

besteht, sind möglicherweise Partialvolumeneffekte (gerade bei sehr kleinen Narben) oder die unspezifische Mehranreicherung/Pooling des KM in der fibrotischen Narbe ursächlich. Diese verzögerte Anreicherung/Pooling ist schon für extrazelluläre KM beschrieben worden (118). Eine weitere mögliche Erklärung ist die heterogene Gd-EOB-DTPA-Aufnahme, die über OATP-Rezeptoren erfolgt (117, 119). Hier konnten Yoneda et al. zeigen, dass diese Rezeptoren im Gegensatz zu den periportal Hepatozyten in perizentralen Hepatozyten vorhanden sind. Dies erklärt möglicherweise das „rim-like enhancement“ der FNH mit geringer bzw. keiner Expression von OATP im Bereich der zentralen Narbe (120). Möglicherweise spielt die OATP-Expression auch eine Rolle bei der Gd-EOB-DTPA-Aufnahme der unterschiedlichen Adenom-Subgruppen. Wie bereits beschrieben, konnte gezeigt werden, dass eine Klassifizierung dieser Subgruppen mittels KM-MRT möglich ist. Zur Differenzierung mittels Gd-EOB-DTPA liegen jedoch noch keine zuverlässigen Daten vor (58, 59, 108, 121). In unserer Subgruppenanalyse der HCA zeigten sich sowohl in der dynamischen als auch in der hepatobiliären Phase keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Gd-EOB-DTPA-Verhaltens. Jedoch lag leider nicht für alle HCA eine Typisierung vor und dementsprechend konnte nur eine relativ kleine Fallzahl ausgewertet werden. Den Hauptanteil unserer Adenom-Subgruppen machten die verfetteten Adenome aus (n=15), gefolgt von den unklassifizierten (n=7), den inflammatorischen (n=6) und dem β -Catenin-positiven HCA (n=1). Das sogenannte „Atoll-sign“ ist als typisches Merkmal für inflammatorische HCA beschrieben worden (58, 59). Ursächlich ist möglicherweise eine sinusoidale Erweiterung mit entsprechender Hyperintensität auf den T2-gewichteten Sequenzen und vermehrter KM-Aufnahme in der Equilibriumphase. Auch in unseren Studien fand sich das „Atoll-sign“ nur bei den inflammatorischen HCA (bei 2 von 6; 33%). Es sind also weitere Studien mit einem größeren gesicherten Patientenkollektiv notwendig, um mögliche spezifische Gd-EOB-DTPA-Muster herauszuarbeiten und somit eine wichtige Entscheidung über das weitere Therapiekonzept der HCA (Resektion/histologische Sicherung versus „watch and wait“) zu treffen.

Limitationen der vorliegenden Arbeiten und deren Ergebnisse liegen vor allem in der retrospektiven Auswertung. Auch stellen die Einschlusskriterien mit zwingender histopathologischer Verifizierung der Läsionen durch eine Verschiebung zugunsten atypisch imponierender FNH möglicherweise eine Selektionsverzerrung dar, weil nur FNH mit unklaren Bildbefunden in der Regel histologisch verifiziert

werden. Auch kann die Genauigkeit zur Differenzierung von HCA und FNH nicht direkt in das klinische Setting überführt werden, da im Gegensatz zu unserem untersuchten Patientenkollektiv die Prävalenz von FNH deutlich höher ist als für HCA.

Radiologische Darstellung der Lebergefäßanatomie – Chirurgische Planung der LTX

Bei vorliegender Operationsindikation ist neben der genauen topographischen Zuordnung und Charakterisierung fokaler Leberläsionen ein Kenntnis der anatomischen Verhältnisse notwendig. Wie bereits erörtert, weist die intrahepatische Gefäßanatomie große individuelle Unterschiede auf (70, 72). Michels et al. beschrieben Varianten des Truncus coeliacus und der hepatischen Arterien in 55% der Patienten (122). Eine neuere Studie zeigt anatomische Varianten bei 49% der Patienten (47). In unserem Patientenkollektiv fand sich bei 70% der mittels CTA-untersuchten Patienten (Originalarbeit 4) eine reguläre arterielle anatomische Versorgung. Möglicherweise ergibt sich diese Abweichung von den bisherigen Studien aus dem relativ kleinen Patientenkollektiv, wobei jedoch auch eine neuere Studie unsere Ergebnisse bestätigte (123). Die Gesamtgenauigkeit zur Auffindung chirurgisch wichtiger akzessorischer oder dystoper arterieller Gefäße mittels CTA lag bei 97%. Mithilfe der 3Ds konnte eine Genauigkeit von 100% erreicht werden. Diese Ergebnisse sind äquivalent zu jenen bisheriger Veröffentlichungen, die mithilfe der 4-Zeilen-CT gewonnen wurden (47, 124). Vergleicht man die unterschiedlichen verwendeten CT-Geräte (4-, 8-, 16- und 64-Zeiler), fand sich eine Tendenz bezüglich genauerer Aussagekraft bei Geräten der neueren Generation mit höherer Auflösung (16- und 64-Zeiler), jedoch war diese Tendenz nicht signifikant. Auch mittels MRA ist eine Visualisierung der hepatischen Anatomie präoperativ möglich, mit annähernd äquivalenten Ergebnissen wie mittels 4-Zeilen-CT (31, 32). Wie bereits dargestellt, ist das SASS eine wichtige Komplikation nach LTX, welches laut Literaturlage in etwa 2-40% der LTX-Patienten auftritt und somit ähnlich häufig ist wie andere arterielle Komplikationen wie z.B. eine Stenose oder Thrombose der Transplantat-Arterie (125-127). In unserem Patientenkollektiv trat ein SASS in 12 von 119 Patienten (10%) ohne vorheriges Banding oder Ligatur der Arteria lienalis auf. Alle diese 12 Patienten wurden erfolgreich mittels Coil-Embolisation behandelt, was nachweislich das Outcome verbessert (128-130). Bezüglich des möglichen Auftretens eines

SASS nach LTX sind bisher einzelne prädiktive Parameter beschrieben worden (76, 127). In unserer Arbeit (Originalarbeit 4) zeigten sich Milzgröße und Volumen, der Durchmesser der Milzarterie und das Verhältnis zwischen Milzarteriendiameter und Leberarteriendiameter als signifikante Prädiktoren für ein mögliches SASS, wobei sich ein Milzvolumen ≥ 829 ml als bester Parameter herausstellte. Anhand dieses Cut-off konnten 21% der passenden Patienten (40 von 119) identifiziert werden, von denen 11 (von insgesamt 12 Patienten) tatsächlich ein SASS entwickelten. Daher könnte bei Patienten mit diesem Cut-off eine prophylaktische intraoperative Restriktion (durch Ligatur oder Banding der Arteria lienalis mit Reduzierung des Blutflusses) eine nachfolgende Intervention in bis zu 80% der Fälle verhindern.

Als Limitationen der vorliegenden Arbeit und deren Ergebnissen sind vor allem die begrenzte Anzahl von Patienten sowie die retrospektive Auswertung der Daten zu nennen.

Hepatische Funktionsreserve bei der Planung von Leberresektionen – Möglichkeiten der Volumetrie mit radiologischen Methoden

Wie bereits oben erwähnt, sind vor leberchirurgischen Eingriffen neben der reinen Gefäßanatomie der Leber Kenntnisse über das funktionelle Lebervolumen entscheidend. Hier gilt die CT-Volumetrie aufgrund hoher Auflösung und gering geometrischer Unschärfe weiterhin als Referenzstandard (38-40, 91-93). Lee et al. konnten jedoch zeigen, dass sich im Vergleich zur CT-Volumetrie auch die Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT mit äquivalenten Lebervolumina eignet (131). Ziel der hier vorgestellten Studie zur Lebervolumetrie (Originalarbeit 5) war die Evaluierung einer Schwellenwert-basierten Lebervolumetrie mit Hilfe der Gd-EOB-DTPA-verstärkten MRT mit hepatobiliärer Phase. Der Vorteil der Schwellenwert-basierten Methode mit einem FA von 10° liegt im Vergleich zur manuellen Referenzmethode in der signifikant reduzierten Segmentationszeit. Mithilfe eines generellen, linearen Modells konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Effekt der Segmentationsmethode auf das gemessene funktionelle Lebergewebe gibt ($p=0,181$). Betrachtet man jedoch die ermittelten Lebervolumina im direkten Vergleich, zeigt sich ein geringer, jedoch signifikanter medianer Unterschied von 4-8% für die Schwellenwert-basierte Methode mit einem FW von 10° , bezogen auf das manuell ermittelte Referenzvolumen. Auch stellen falsch segmentierte extrahepatische Strukturen mit ähnlichen SI wie jenen der Leber ein Problem dar,

weil die manuelle Eliminierung dieser Strukturen Zeit kostet. Es konnte in bisherigen Studien gezeigt werden, dass eine Modulation des FA der konventionellen T1-3D-GRE-Sequenz (mit Erhöhung von 10° auf 30°) zu einer erhöhten SI der Leber und einer Suppression des Hintergrundrauschens führen kann (87, 88, 95, 96). Somit sollte geklärt werden, ob sich ein Segmentationsvorteil bezüglich der Segmentationszeit und der ermittelten Lebervolumina bei erhöhtem FW ergibt. Hier konnte gezeigt werden, dass sich die ermittelten Lebervolumina (mit FW 30°) im direkten Vergleich zum Referenzvolumen nicht signifikant unterschieden (im Median: 0-2%) und somit auch signifikant näher an dem Referenzvolumen lagen als mit der Schwellenwert-basierten Methode mit einem FA von 10°. Zusätzlich zeigte sich die Segmentationszeit, sowohl zur Referenzmethode als auch zur FA10°-Schwellenwertmethode, signifikant verkürzt ($p < 0,001$). Aufgrund des höheren SI in der Leber und der somit besseren Abgrenzbarkeit zum umliegenden Lebergewebe musste für die FA30°-Schwellenwert-basierte Segmentierung deutlich weniger Volumen manuell korrigiert werden als für die FA10°-Segmentierung. Auch lag der individuell gewählte Schwellenwert für die FA30° signifikant über dem FA10°-Schwellenwert. Betrachtet man die Interobservariabilitäten, gab es die geringsten Unterschiede für die optimierte FA30°-Schwellenwert-basierte Segmentierung. Des Weiteren stellt die Bestimmung der hepatischen Tumorlast einen relevanten Parameter hinsichtlich Abschätzung der Prognose sowie zur Therapiekontrolle und zur Dosisplanung vor selektiver interner Radiotherapie dar. Hier ist die Kenntnis eines empirischen Konversionsfaktors wichtig, um den Anteil der intrahepatischen Gefäße und Gallengänge am Gesamtlebervolumen zu ermitteln. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Anteil etwa 10% des Gesamtlebervolumens ausmacht (Vergleich Gesamtlebervolumen und funktionelles Lebervolumen). Mithilfe dieses Konversionsfaktors ist daher eine Berechnung der hepatischen Tumorlast möglich, wenn das Gesamtlebervolumen inklusive Gefäßen, Gallenwegen und eines eventuellen Tumors, ermittelt durch manuelle Segmentation, bekannt ist und dann der Schwellenwert angewendet wird. Jedoch sind weitere Studien notwendig, um diese Aussage zu überprüfen und zu validieren.

Limitationen der vorliegenden Arbeit und deren Ergebnisse liegen vor allem in der begrenzten Patientenzahl. Auch ist das tatsächliche Lebervolumen unbekannt und es gibt keinen Vergleich mit der CT-Volumetrie als anerkannte Referenzmethode. Aufgrund des schon beschriebenen Einflusses der Leberfunktion

auf die biliäre Gd-EOB-DTBA-Ausscheidung wurden nur gesunde Patienten mit normaler Leberfunktion und ohne Vorhandensein einer Lebersteatose eingeschlossen. Eine Übertragung unserer Ergebnisse auf Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erfordert daher weitere Studien.

IV. Zusammenfassung

Die radiologische Bildgebung besitzt im Rahmen der Leberchirurgie eine zentrale Rolle bei der Detektierung, Charakterisierung und Differenzierung fokaler Leberläsionen sowie der Darstellung der exakten anatomischen Verhältnisse vor leberchirurgischen Eingriffen. Im Zuge der fortschreitenden radiologischen Entwicklung haben sich hierzu zwei bildgebende Verfahren hervorgetan, nämlich die CT und die MRT. Die CT mit schneller Untersuchungszeit und hoher räumlicher Auflösung eignet sich vor allem zur exakten Darstellung der chirurgisch wichtigen anatomischen Leberverhältnisse. Die MRT hat in den letzten Jahren aufgrund der Einführung immer schnellerer Sequenzen sowie der Verwendung Leber-spezifischer Kontrastmittel eine zentrale Rolle eingenommen und sich mittlerweile als bildgebendes Verfahren der Wahl in der Läsionsdiagnostik etabliert. So steht zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit dem leberspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA seit einiger Zeit ein Kontrastmittel zur Verfügung, welches die Vorteile unspezifischer und leberspezifischer Kontrastmittel vereint. Auch wenn schon viele Studien zu den oben genannten Themenkomplexen veröffentlicht wurden, ist doch eine ständige Neubewertung der radiologischen Verfahren und der Zusammenhänge in diesem Kontext notwendig. Das Ziel der hier dargelegten Studien war es daher, Forschungsergebnisse vorzustellen, die sich mit den oben dargestellten Problemfeldern befassen.

Eine wichtige Differenzierung in der Leberdiagnostik ist die Unterscheidung zwischen einer FNH und einem HCA. Hier scheint laut aktueller Studienlage die Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT eine zentrale Rolle einzunehmen. Ein Problem aktueller Studien beruht jedoch auf der tatsächlichen Quantifizierung der Gd-EOB-DTPA-Aufnahme dieser Läsionen sowie dem fehlendem Referenzstandard dieser Studien. Entscheidendes Einschlusskriterium für die hier vorgelegten Studien war eine histopathologische Verifizierung aller Läsionen. In einem ersten Schritt wurden die Gd-EOB-DTPA-verstärkten MRT-Charakteristika von histologisch gesicherten HCA evaluiert (**Originalarbeit 1**). Insgesamt wurden dazu 24 Patienten mit 34 histologisch gesicherten HCA durch zwei erfahrene Untersucher im Konsensus analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass HCA signifikant Gd-EOB-DTPA in der hepatobiliären Phase aufnehmen ($50 (\pm 55)\%$ SI-Steigerung; $p < 0,001$), wenn auch signifikant weniger als das umgebende Lebergewebe ($116 (\pm 89)\%$ SI-Steigerung; $p < 0,001$). In

der hepatobiliären Phase waren 31 (91%) der HCA visuell hypointens im Vergleich zum umliegenden Lebergewebe; nur 3 HCA zeigten sich iso- bis hyperintens. In einem zweiten Schritt wurden die Gd-EOB-DTPA-verstärkten MRT-Charakteristika von histologisch gesicherten FNH evaluiert (**Originalarbeit 2**). Es wurden insgesamt 27 Patienten mit 36 FNH durch zwei erfahrene Untersucher im Konsensus analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass FNH im Vergleich zum Lebergewebe signifikant Gd-EOB-DTPA in der hepatobiliären Phase aufnehmen ($p < 0,001$), wobei die Gd-EOB-DTPA-Aufnahme im Randbereich ($145 (\pm 112)\%$ SI-Steigerung) signifikant höher war als die Aufnahme der gesamten Läsion ($127 (\pm 90)\%$ SI-Steigerung) oder der zentralen Narbe ($102 (\pm 62)\%$ SI-Steigerung; $p < 0,001$). Visuell zeigten sich in der hepatobiliären Phase 26 (72%) der FNH homogen hyperintens, während sich 3 FNH (8%) mit heterogenem Enhancement und 7 FNH (19%) mit einem deutlichen Randbereich-Enhancement zeigten. In **Originalarbeit 3** wurden die MRT und Gd-EOB-DTPA-Charakteristika in einem größeren Patientenkollektiv (dem bisher größten veröffentlichten Patientenkollektiv mit histopathologischer Sicherung) von histologisch gesicherten HCA und FNH evaluiert. Es wurden 68 Patienten mit insgesamt 115 histopathologisch gesicherten Läsionen (44 FNH und 71 HCA) durch 2 verblindete Untersucher im Konsens retrospektiv ausgewertet. Als bester MRT-Parameter in unserer Studie zeigte sich eine starke Gd-EOB-DTPA-Aufnahme der FNH gegenüber einer hypointensen Darstellung des HCA in der hepatobiliären Phase (Genauigkeit von 92%). Dieser Parameter zeigte eine bessere Genauigkeit als alle anderen morphologischen und dynamischen Parameter allein und in Kombination (Genauigkeit von 54-85%).

Bezüglich der präoperativen Evaluierung der anatomischen Verhältnisse vor leberchirurgischen Eingriffen wurden in einer Studie zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der CT mit CTA bezüglich therapierrelevanter Gefäßkonfigurationen und der Prädiktabilität des möglichen Auftretens eines Splenic Artery Steal Syndroms post transplantationem bei Zirrhosepatienten vor Lebertransplantation (**Originalarbeit 4**) insgesamt 145 Patienten eingeschlossen. Ausgewertet wurden die axialen CT-Datensätze sowie je nach Bedarf die 3D-Datensätze durch zwei verblindete Radiologen. Es wurden alle therapierrelevanten hepatischen Normvarianten (akzessorische oder dystope Gefäße, Truncus coeliacus-Stenosen, Pfortaderthrombosen) dokumentiert. Bezüglich des möglichen Auftretens eines Splenic Artery Steal Syndroms wurden das Milzvolumen, die

Milzgröße sowie der Durchmesser der Milzarterie erhoben. Es konnte gezeigt werden, dass im Hinblick auf das operative Vorgehen bei möglicher Lebertransplantation die präoperative CTA mit Anfertigung von 3Ds eine zuverlässige und umfassende Visualisierung der hepatischen Gefäßsituation gewährleistet. Bei 12 Patienten trat nach Lebertransplantation ein SASS auf. Die logistische Regressionsanalyse ergab ein Milzvolumen von ≥ 829 ml als prädiktiven Faktor für das mögliche Auftreten eines SASS post transplantationem (Genauigkeit: 75%; $p=0,0105$).

Zur Bestimmung des Zugewinns von Modulationen des FW in der Schwellenwert-basierten Lebervolumetrie (**Originalarbeit 5**) wurden insgesamt 20 Patienten ausgewertet, die eine Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT der Leber mit einer späten KM-gestützten T1-gewichteten 3-D-Sequenz mit alternierendem FW von 10° (FW10) und 30° (FW30) erhielten. Die Lebervolumetrien wurden von zwei verblindeten, unabhängigen Untersuchern (U1 und U2) in zwei Schritten ausgewertet: manuell (man) und schwellenwert-basiert (thresh; Studienmethode) jeweils mit nachfolgendem Optimierungsschritt (man+opt und thresh+opt; Referenzmethode: man+opt (FA10)). Die entsprechenden Lebervolumina und Segmentationszeiten wurden verglichen. Der Leberumrechnungsfaktor wurde anhand des Gesamtlebervolumens und des Schwellenwert-basierten Lebervolumens berechnet. Thresh+opt (FA10) zeigte sich signifikant schneller als die Referenzmethode ($p<0,001$). Beide Untersucher überschätzten jedoch das mediane Volumen im Vergleich zum Referenzvolumen mit jeweils 4% und 8% ($p<0,001$). Mittels thresh+opt (FA30) zeigte sich die Lebervolumetrie noch schneller ($p<0,001$) mit geringer medianer Volumenabweichung im Vergleich zum Referenzvolumen (0% und 2%; für beide Untersucher $p>0,2$). Der Umrechnungsfaktor zur Bestimmung des Anteils des Gesamtlebervolumens am Schwellenwert-basierten Lebervolumen lag bei 10%. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sich die Schwellenwert-basierte Lebervolumetrie mittels Gd-EOB-DTPA-MRT mit hepatobiliärer Phase gut zur Bestimmung des funktionellen Lebervolumens eignet, wobei sich mit Erhöhung des FW ein Vorteil bezüglich Genauigkeit und Segmentationszeit ergibt.

Schlussfolgernd ist festzuhalten, dass in den oben genannten Studien gezeigt werden konnte, dass HCA und FNH spezifische Gd-EOB-DTPA-Charakteristika aufweisen, die eine Differenzierung beider Läsionen möglich machen. Zur präoperativen Planung können die vaskulären anatomischen Verhältnisse durch CT

mit CTA sicher dargestellt werden und eine Abschätzung des Risikos für das Auftreten eines möglichen Splenic Artery Steal Syndroms erfolgen. Zusätzlich eignet sich die Gd-EOB-DTPA-MRT mit hepatobiliärer Phase zur Bestimmung des Schwellenwert-basierten Lebervolumens, wobei sich ein Vorteil bei der Verwendung eines höheren FW ergibt.

V. Literaturverzeichnis

1. Semela D, Heim M. [Hepatocellular carcinoma]. *Ther Umsch* 2011;68:213-217.
2. Layer G, Bohrer M. [Diagnostic radiology of liver tumors. Part 1: General disease aspects and radiological procedures]. *Radiologe* 2007;47:819-829; quiz 830-811.
3. Boozari B, Lotz J, Galanski M, et al. [Diagnostic imaging of liver tumours. Current status]. *Internist (Berl)* 2007;48:8, 10-12, 14-16, 18-20.
4. Henninger B, Petersen J, Jaschke W. [Radiological diagnosis of primary hepatic malignancy]. *Wien Med Wochenschr* 2013;163:113-122.
5. Ji H, McTavish JD, Mortelet KJ, et al. Hepatic imaging with multidetector CT. *Radiographics* 2001;21 Spec No:S71-80.
6. Baron RL. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:323-331.
7. Federle MP, Blachar A. CT evaluation of the liver: principles and techniques. *Semin Liver Dis* 2001;21:135-145.
8. Denecke T, Grieser C, Froling V, et al. Multislice computed tomography using a triple-phase contrast protocol for preoperative assessment of hepatic tumor load in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Transpl Int* 2008.
9. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257:674-684.
10. Ba-Ssalamah A, Uffmann M, Saini S, et al. Clinical value of MRI liver-specific contrast agents: a tailored examination for a confident non-invasive diagnosis of focal liver lesions. *Eur Radiol* 2009;19:342-357.
11. Morana G, Grazioli L, Kirchin MA, et al. Solid Hypervascular Liver Lesions: Accurate Identification of True Benign Lesions on Enhanced Dynamic and Hepatobiliary Phase Magnetic Resonance Imaging After Gadobenate Dimeglumine Administration. *Invest Radiol*.
12. Bluemke DA, Sahani D, Amendola M, et al. Efficacy and safety of MR imaging with liver-specific contrast agent: U.S. multicenter phase III study. *Radiology* 2005;237:89-98.

13. Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, et al. Liver tumor characterization: comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT--a multicenter trial. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:345-354.
14. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234:468-478.
15. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, et al. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol*;195:13-28.
16. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18:457-467.
17. Haradome H, Grazioli L, Tinti R, et al. Additional value of gadoxetic acid-DTPA-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic triple-phase multidetector CT imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:69-78.
18. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Diagnosis of colorectal hepatic metastases: comparison of contrast-enhanced CT, contrast-enhanced US, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI, and gadoxetic acid-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:326-335.
19. Rhee H, Kim MJ, Park MS, et al. Differentiation of early hepatocellular carcinoma from benign hepatocellular nodules on gadoxetic acid-enhanced MRI. *Br J Radiol* 2012;85:e837-844.
20. Kim YK, Park G, Kim CS, et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for the detection and characterisation of liver metastases: comparison with multidetector-row CT. *Br J Radiol* 2012;85:539-547.
21. Park G, Kim YK, Kim CS, et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI in the detection of hepatocellular carcinomas: comparison with gadopentetate dimeglumine. *Br J Radiol* 2010;83:1010-1016.
22. Akisik MF, Jennings SG, Aisen AM, et al. MRCP in Patient Care: A Prospective Survey of Gastroenterologists. *AJR Am J Roentgenol*;201:573-577.
23. Sahni VA, Morteale KJ. Magnetic resonance cholangiopancreatography: current use and future applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:967-977.

24. Vaishali MD, Agarwal AK, Upadhyaya DN, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in obstructive jaundice. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:887-890.
25. Lee NK, Kim S, Lee JW, et al. Biliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA and its clinical applications. *Radiographics* 2009;29:1707-1724.
26. Ringe KI, Husarik DB, Gupta RT, et al. Hepatobiliary transit times of gadoxetate disodium (Primovist(R)) for protocol optimization of comprehensive MR imaging of the biliary system--what is normal? *Eur J Radiol* 2011;79:201-205.
27. Asbach P, Warmuth C, Stemmer A, et al. High spatial resolution T1-weighted MR imaging of liver and biliary tract during uptake phase of a hepatocyte-specific contrast medium. *Invest Radiol* 2008;43:809-815.
28. Bitschnau S, Oberholzer K, Kreitner KF, et al. [CT-angiography with a 16-row CT scanner for perioperative evaluation of the hepatic arteries]. *Rofo* 2004;176:1634-1640.
29. Galanski M, Jordens S, Weidemann J. [Diagnosis and differential diagnosis of benign liver tumors and tumor-like lesions]. *Chirurg* 2008;79:707-721.
30. Hanninen EL, Denecke T, Stelter L, et al. Preoperative evaluation of living kidney donors using multirow detector computed tomography: comparison with digital subtraction angiography and intraoperative findings. *Transpl Int* 2005;18:1134-1141.
31. Lee MW, Lee JM, Lee JY, et al. Preoperative evaluation of hepatic arterial and portal venous anatomy using the time resolved echo-shared MR angiographic technique in living liver donors. *Eur Radiol* 2007;17:1074-1080.
32. Schroeder T, Malago M, Debatin JF, et al. "All-in-one" imaging protocols for the evaluation of potential living liver donors: comparison of magnetic resonance imaging and multidetector computed tomography. *Liver Transpl* 2005;11:776-787.
33. Vilgrain V, Boulos L, Vullierme MP, et al. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation. *Radiographics* 2000;20:379-397.
34. D'Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E, et al. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol* 2014;6:62-71.
35. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149:713-724.

36. Farraher SW, Jara H, Chang KJ, et al. Liver and spleen volumetry with quantitative MR imaging and dual-space clustering segmentation. *Radiology* 2005;237:322-328.
37. Gloger O, Kuhn J, Stanski A, et al. A fully automatic three-step liver segmentation method on LDA-based probability maps for multiple contrast MR images. *Magn Reson Imaging* 2010;28:882-897.
38. Hermoye L, Laamari-Azjal I, Cao Z, et al. Liver segmentation in living liver transplant donors: comparison of semiautomatic and manual methods. *Radiology* 2005;234:171-178.
39. Lemke AJ, Brinkmann MJ, Schott T, et al. Living donor right liver lobes: preoperative CT volumetric measurement for calculation of intraoperative weight and volume. *Radiology* 2006;240:736-742.
40. Lemke AJ, Hosten N, Neumann K, et al. [CT volumetry of the liver before transplantation]. *Rofo* 1997;166:18-23.
41. Luft AR, Skalej M, Welte D, et al. Reliability and exactness of MRI-based volumetry: a phantom study. *J Magn Reson Imaging* 1996;6:700-704.
42. Morris-Stiff G, Gomez D, Prasad R. Quantitative assessment of hepatic function and its relevance to the liver surgeon. *J Gastrointest Surg* 2009;13:374-385.
43. Rusko L, Bekes G. Liver segmentation for contrast-enhanced MR images using partitioned probabilistic model. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2011;6:13-20.
44. Specovius S, Siewert R, Doege J, et al. Grid based evaluation of a liver segmentation method for contrast enhanced abdominal MRI. *Stud Health Technol Inform* 2010;159:159-170.
45. Denecke T, Grieser C, Froling V, et al. Multislice computed tomography using a triple-phase contrast protocol for preoperative assessment of hepatic tumor load in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Transpl Int* 2009;22:395-402.
46. Loss M, Zulke C, Obed A, et al. [Surgical therapy of benign liver tumors]. *Chirurg* 2008;79:722-728.
47. Hoffmann K, Schemmer P. Benigne solide Tumoren der Leber. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2011;5:135-146.
48. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985;5:1194-1200.

49. Barthelmes L, Tait IS. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *HPB (Oxford)* 2005;7:186-196.
50. 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)*;12:509-522.
51. Zulke C, Schlitt HJ. [Incidentalomas of the liver and gallbladder. Evaluation and therapeutic procedure]. *Chirurg* 2007;78:698-712.
52. Bioulac-Sage P, Blanc JF, Rebouissou S, et al. Genotype phenotype classification of hepatocellular adenoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:2649-2654.
53. Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji S, et al. Immunohistochemical Markers on Needle Biopsies Are Helpful for the Diagnosis of Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma Subtypes. *Am J Surg Pathol*;36:1691-1699.
54. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481-489.
55. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, et al. Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Semin Liver Dis* 2008;28:302-314.
56. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, et al. Hepatocellular adenoma: what is new in 2008. *Hepatol Int* 2008;2:316-321.
57. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007;46:740-748.
58. van Aalten SM, Thomeer MG, Terkivatan T, et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology*;261:172-181.
59. van Aalten SM, Verheij J, Terkivatan T, et al. Validation of a liver adenoma classification system in a tertiary referral centre: implications for clinical practice. *J Hepatol*;55:120-125.
60. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515-524.
61. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, et al. Hepatocellular Adenoma and Focal Nodular Hyperplasia: Value of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging in Differential Diagnosis. *Radiology*;262:520-529.

62. Buscarini L, Fornari F, Bolondi L, et al. Ultrasound-guided fine-needle biopsy of focal liver lesions: techniques, diagnostic accuracy and complications. A retrospective study on 2091 biopsies. *J Hepatol* 1990;11:344-348.
63. Fornari F, Civardi G, Cavanna L, et al. Complications of ultrasonically guided fine-needle abdominal biopsy. Results of a multicenter Italian study and review of the literature. The Cooperative Italian Study Group. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:949-955.
64. Tsai JH, Jeng YM, Pan CC, et al. Immunostaining of glutamine synthetase is a sensitive and specific marker for diagnosing focal nodular hyperplasia in needle biopsy. *Pathology*;44:605-610.
65. Bieze M, van den Esschert JW, Nio CY, et al. Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia: prospective study of the additional value of gadoxetate disodium. *AJR Am J Roentgenol*;199:26-34.
66. Mohajer K, Frydrychowicz A, Robbins JB, et al. Characterization of hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia with gadoxetic acid. *J Magn Reson Imaging*;36:686-696.
67. 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*;198:115-123.
68. Grieser C, Denecke T, Schmidt SC. An unusual cause of recurrent acute abdominal pain. *Gastroenterology* 2012;142:e5-6.
69. Krohn M, Grieser C, Weichert W, et al. Well-differentiated neuroendocrine carcinoma mimicking an echinococcus cyst of the liver in CT-MRI findings with hepatocyte specific contrast material. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20:439-442.
70. Covey AM, Brody LA, Getrajdman GI, et al. Incidence, patterns, and clinical relevance of variant portal vein anatomy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1055-1064.
71. Dirisamer A, Friedrich K, Schima W. [Anatomy and variants of hepatic segments, vessels, and bile ducts]. *Radiologe* 2005;45:8-14.
72. Erbay N, Raptopoulos V, Pomfret EA, et al. Living donor liver transplantation in adults: vascular variants important in surgical planning for donors and recipients. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:109-114.

73. Streitparth F, Pech M, Figolska S, et al. Living related liver transplantation: preoperative magnetic resonance imaging for assessment of hepatic vasculature of donor candidates. *Acta Radiol* 2007;48:20-26.
74. Sahani D, Saini S, Pena C, et al. Using multidetector CT for preoperative vascular evaluation of liver neoplasms: technique and results. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:53-59.
75. Chopra SS, Eisele R, Guckelberger O, et al. [Impact of duplex ultrasound on diagnosis and therapy of Lienalis Steal syndrome following liver transplantation]. *Ultraschall Med* 2012;33:E366-368.
76. Geissler I, Lamesch P, Witzigmann H, et al. Splenohepatic arterial steal syndrome in liver transplantation: clinical features and management. *Transpl Int* 2002;15:139-141.
77. Kirbas I, Ulu EM, Ozturk A, et al. Multidetector computed tomographic angiography findings of splenic artery steal syndrome in liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1178-1180.
78. Langer R, Langer M, Scholz A, et al. [The splenic steal syndrome and the gastroduodenal steal syndrome in patients before and after liver transplantation]. *Aktuelle Radiol* 1992;2:55-58.
79. Maurer MH, Mogl MT, Podrabsky P, et al. Splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation: treatment with the Amplatzer vascular plug. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:1208-1213.
80. Mogl MT, Nussler NC, Presser SJ, et al. Evolving experience with prevention and treatment of splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010;23:831-841.
81. Nishida S, Kadono J, DeFaria W, et al. Gastroduodenal artery steal syndrome during liver transplantation: intraoperative diagnosis with Doppler ultrasound and management. *Transpl Int* 2005;18:350-353.
82. Vogl TJ, Pegios W, Balzer JO, et al. [Arterial steal syndrome in patients after liver transplantation: transarterial embolization of the splenic and gastroduodenal arteries]. *Rofo* 2001;173:908-913.
83. Gebauer B, Bohnsack O, Riess H. [Radiological evaluation of tumor response in oncological studies (tumor response evaluation)]. *Rofo* 2011;183:695-703.

84. Rothe JH, Grieser C, Lehmkuhl L, et al. Size determination and response assessment of liver metastases with computed tomography--comparison of RECIST and volumetric algorithms. *Eur J Radiol* 2013;82:1831-1839.
85. Rothe JH, Steffen IG, Lehmkuhl L, et al. Volume measurement of liver metastases using multidetector computed tomography: comparison of lesion diameter and volume segmentation - a phantom study. *Rofa* 2010;182:1082-1090.
86. Wulff AM, Fabel M, Freitag-Wolf S, et al. Volumetric response classification in metastatic solid tumors on MSCT: initial results in a whole-body setting. *Eur J Radiol* 2013;82:e567-573.
87. Geisel D, Ludemann L, Keuchel T, et al. Increase in left liver lobe function after preoperative right portal vein embolisation assessed with gadolinium-EOB-DTPA MRI. *Eur Radiol* 2013;23:2555-2560.
88. Geisel D, Ludemann L, Wagner C, et al. Evaluation of gadolinium-EOB-DTPA uptake after portal vein embolization: value of an increased flip angle. *Acta Radiol* 2013.
89. Geisel D, Malinowski M, Powerski MJ, et al. Improved Hypertrophy of Future Remnant Liver after Portal Vein Embolization with Plugs, Coils and Particles. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013.
90. Lee J, Kim N, Lee H, et al. Efficient liver segmentation using a level-set method with optimal detection of the initial liver boundary from level-set speed images. *Comput Methods Programs Biomed* 2007;88:26-38.
91. Lemke AJ, Brinkmann MJ, Pascher A, et al. [Accuracy of the CT-estimated weight of the right hepatic lobe prior to living related liver donation (LRLD) for predicting the intraoperatively measured weight of the graft]. *Rofa* 2003;175:1232-1238.
92. Luciani A, Rusko L, Baranes L, et al. Automated liver volumetry in orthotopic liver transplantation using multiphase acquisitions on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:W568-574.
93. Masutani Y, Uozumi K, Akahane M, et al. Liver CT image processing: a short introduction of the technical elements. *Eur J Radiol* 2006;58:246-251.
94. Soler L, Delingette H, Malandain G, et al. Fully automatic anatomical, pathological, and functional segmentation from CT scans for hepatic surgery. *Comput Aided Surg* 2001;6:131-142.

95. Bashir MR, Merkle EM. Improved liver lesion conspicuity by increasing the flip angle during hepatocyte phase MR imaging. *Eur Radiol* 2011;21:291-294.
96. Haradome H, Grazioli L, Al manea K, et al. Gadoteric acid disodium-enhanced hepatocyte phase MRI: can increasing the flip angle improve focal liver lesion detection? *J Magn Reson Imaging* 2012;35:132-139.
97. Stelter L, Freyhardt P, Grieser C, et al. An increased flip angle in late phase Gd-EOB-DTPA MRI shows improved performance in bile duct visualization compared to T2w-MRCP. *Eur J Radiol* 2014.
98. Stelter L, Grieser C, Fernandes CM, et al. Flip angle modulations in late phase Gd-EOB-DTPA MRI improve the identification of the biliary system. *Eur J Radiol* 2012;81:e991-995.
99. Arrive L, Flejou JF, Vilgrain V, et al. Hepatic adenoma: MR findings in 51 pathologically proved lesions. *Radiology* 1994;193:507-512.
100. Chandler TM, Heran MK, Chang SD, et al. Multiple focal nodular hyperplasia lesions of the liver associated with congenital absence of the portal vein. *Magn Reson Imaging*;29:881-886.
101. Chung KY, Mayo-Smith WW, Saini S, et al. Hepatocellular adenoma: MR imaging features with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:303-308.
102. Giovanoli O, Heim M, Terracciano L, et al. MRI of hepatic adenomatosis: initial observations with gadoteric acid contrast agent in three patients. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:W290-293.
103. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, et al. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166-177.
104. Kim MJ, Rhee HJ, Jeong HT. Hyperintense lesions on gadoteric acid disodium-enhanced hepatobiliary phase imaging. *AJR Am J Roentgenol*;199:W575-586.
105. Mortelet KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: detection and characterization with plain and dynamic-enhanced MRI. *Abdom Imaging* 2002;27:700-707.
106. Paulson EK, McClellan JS, Washington K, et al. Hepatic adenoma: MR characteristics and correlation with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:113-116.

107. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, et al. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 2008;43:504-511.
108. Ronot M, Paradis V, Duran R, et al. MR findings of steatotic focal nodular hyperplasia and comparison with other fatty tumours. *Eur Radiol*.
109. Kacel GM, Hagspiel KD, Marincek B. Focal nodular hyperplasia of the liver: serial MRI with Gd-DOTA, superparamagnetic iron oxide, and Gd-EOB-DTPA. *Abdom Imaging* 1997;22:264-267.
110. Silva AC, Evans JM, McCullough AE, et al. MR imaging of hypervascular liver masses: a review of current techniques. *Radiographics* 2009;29:385-402.
111. Marin D, Galluzzo A, Plessier A, et al. Focal nodular hyperplasia-like lesions in patients with cavernous transformation of the portal vein: prevalence, MR findings and natural history. *Eur Radiol*;21:2074-2082.
112. Lewin M, Handra-Luca A, Arrive L, et al. Liver adenomatosis: classification of MR imaging features and comparison with pathologic findings. *Radiology* 2006;241:433-440.
113. Ricci P, Cantisani V, D'Onofrio M, et al. Behavior of hepatocellular adenoma on real-time low-mechanical index contrast-enhanced ultrasonography with a second-generation contrast agent. *J Ultrasound Med* 2008;27:1719-1726.
114. Gupta RT, Brady CM, Lotz J, et al. Dynamic MR imaging of the biliary system using hepatocyte-specific contrast agents. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:405-413.
115. Holzapfel K, Eiber MJ, Fingerle AA, et al. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods. *Abdom Imaging*;37:74-82.
116. 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*;29:739-743.
117. Eisenberg LB, Warshauer DM, Woosley JT, et al. CT and MRI of hepatic focal nodular hyperplasia with peripheral steatosis. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:498-500.

118. Karam AR, Shankar S, Surapaneni P, et al. Focal nodular hyperplasia: central scar enhancement pattern using Gadoxetate Disodium. *J Magn Reson Imaging*;32:341-344.
119. 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*;33:409-416.
120. Yoneda N, Matsui O, Kitao A, et al. Hepatocyte transporter expression in FNH and FNH-like nodule: correlation with signal intensity on gadoxetic acid enhanced magnetic resonance images. *Jpn J Radiol*;30:499-508.
121. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008;48:808-818.
122. Michels N. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg* 1966;Sep;112:337-347.
123. De Cecco CN, Ferrari R, Rengo M, et al. Anatomic variations of the hepatic arteries in 250 patients studied with 64-row CT angiography. *Eur Radiol* 2009;19:2765-2770.
124. Boraschi P, Donati F, Cossu MC, et al. Multi-detector computed tomography angiography of the hepatic artery in liver transplant recipients. *Acta Radiol* 2005;46:455-461.
125. Nussler NC, Settmacher U, Haase R, et al. Diagnosis and treatment of arterial steal syndromes in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9:596-602.
126. Settmacher U, Stange B, Haase R, et al. Arterial complications after liver transplantation. *Transpl Int* 2000;13:372-378.
127. Wozney P, Zajko AB, Bron KM, et al. Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:657-663.
128. Barcena R, Moreno A, Foruny JR, et al. Improved graft function in liver-transplanted patients after partial splenic embolization: reversal of splenic artery steal syndrome? *Clin Transplant* 2006;20:517-523.
129. De Carlis L, Sansalone CV, Rondinara GF, et al. Splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation: diagnosis and treatment. *Transplant Proc* 1993;25:2594-2596.

130. Umeda Y, Yagi T, Sadamori H, et al. Preoperative proximal splenic artery embolization: a safe and efficacious portal decompression technique that improves the outcome of live donor liver transplantation. *Transpl Int* 2007;20:947-955.
131. Lee J, Won Kim K, Yeon Kim S, et al. Feasibility of semiautomated MR volumetry using gadoxetic acid-enhanced MRI at hepatobiliary phase for living liver donors. *Magn Reson Med* 2014;72:640-645.

VI. Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen

1. Appearance of hepatocellular adenomas on gadoxetic acid-enhanced MRI.
Denecke T, Steffen IG, Agarwal S, Seehofer D, Kröncke T, Hänninen EL, Neuhaus P, Saini S, Hamm B, **Grieser C**.
Eur Radiol. 2012 Aug;22(8):1769-75.
2. Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: Gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics.
Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, Denecke T.
Magn Reson Imaging. 2013 Jun;31(5):755-60.
3. Gadoxetic-acid enhanced MRI for differentiation of FNH and HCA – a single centre experience.
Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Bläker H, Hamm B, Denecke T.
Eur. Radiol. 2014 Jun;24(6):1339-48.
4. Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation.
Grieser C, Denecke T, Steffen IG, Avgenaki M, Langrehr J, Stiepani H, Fröhling V, Streitparth F, Rothe JH, Mogl M, Hamm B, Lopez Hänninen E.
Eur Radiol. 2010 Jan;20(1):108-17.
5. Gd-EOB-enhanced MRI with modulated flip angle T1-weighted 3D-GRE for threshold-based liver volume segmentation.
Grieser C*, Denecke T*, Rothe JH, Geisel D, Stelter L, Seehofer D, Steffen IG.
Acta Radiologica. 2014 Nov 18. [Epub ahead of print]
**shared first authorship*

VII. Danksagung

Meine besondere Dankbarkeit möchte ich an dieser Stelle meinem akademischen Lehrer, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Hamm, Direktor des Charité Centrum 06 für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die außerordentliche Unterstützung der vorliegenden Arbeit und die wissenschaftliche Betreuung aussprechen. Seine intensive Förderung und Fürsprache schufen die fachlichen und technischen Voraussetzungen, welche es mir gestatteten, die vorliegende Arbeit durchzuführen und abzuschließen.

Mein außerordentlicher Dank gilt ferner Herrn PD Dr. med. E. Lopez Hänninen und Herrn PD Dr. med. Timm Denecke, die neben meiner klinischen Ausbildung auch meinen wissenschaftlichen Werdegang eng begleitet, gefördert und entscheidend beeinflusst haben.

Mein Dank geht darüber hinaus an zahlreiche Kolleginnen und Kollegen der klinischen Fachgebiete, die meinen Weg und die wissenschaftliche Arbeit unterstützt haben. Stellvertretend seien hier Herr Prof. Dr. med. M. Bahra, Herr Prof. Dr. med. E. Schott und Herr PD Dr. med. D. Seehofer genannt.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Kollegen und Mitarbeitern, Herrn Dr. med. D. Geisel, Herrn Dr. med. J. Rothe, Herrn Dr. med. D. Schnapauff, Herrn PD Dr. med. F. Streitparth, Herrn Dr. med. Dipl. Ing. I.G. Steffen, Herrn Dr. med. L. Stelter und Frau Dr. med. T. Walter, die mir in gemeinsamen wissenschaftlichen und klinischen Projekten außerordentlich engagierte, inspirierende und kooperative Ansprechpartner waren und die wissenschaftlichen Studien mit großem Interesse und unermüdlichem Einsatz begleitet und unterstützt haben.

Ein ganz spezieller Dank gilt meiner Frau Dr. jur. Caroline Grieser-Persch für ihre Unterstützung, ihr Verständnis und den erfahrenen Rückhalt sowie meinen Eltern und Schwiegereltern.

VIII. Eidesstattliche Erklärung

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.

14.01.2015

Dr. Christian Grieser