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

Habilitationsschrift

Präoperative Pfortaderembolisation – Optimierung der Technik und Messung des Funktionszuwachses durch MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel und hepatobiliärer Sequenzszintigraphie

> zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dominik Geisel aus Freudenstadt

Eingereicht:Dezember 2014Dekanin:Prof. Dr. A. Grüters-Kieslich1. Gutachter:Prof. Dr. U. Teichgräber / Jena2. Gutachter:Prof. Dr. U. Neumann / Aachen

Gewidmet Eva, Sophie und Olga

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung und Zielsetzung	7
I.I. Pfortaderembolisation	8
I.II. Bildgestützte Leberfunktionsmessung	.12
I.II.a. Leberfunktionsmessung durch 99mTc-Galaktosyl- und 99mTc-Mebrofeni Szintigraphie	in- .12
I.II.b. Leberfunktionsmessung durch MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel	14
I.III. Zielsetzung der Arbeit	.16
II. Darstellung der eigenen Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext	.18
II.I. Optimierung der Pfortaderembolisation	.18
II.I.a. Steigerung der Hypertrophie durch zusätzliche zentrale Plug- und/oder Coil-Embolisation (Originalarbeit 1)	.19
II.I.b. Vergleich der Artefakte in CT und MRT durch Plugs und Coils bei der Pfortaderembolisation (Originalarbeit 2)	.28
II.II. Optimierung der hepatobiliären Sequenzszintigraphie und Vergleich r der Gd-EOB-verstärkten MRT	nit .33
II.II.a. Protokolloptimierung für die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie zur Separierung von linkem und rechtem Leberlappen (Originalarbeit 3)	.34
II.II.b. Vergleich der hepatobiliären Sequenzszintigraphie mit dem Gd-EOB- verstärktem MRT als zwei bildgestützten Leberfunktionstests (Originalarbeit 4)	.41
II.III. MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel als bildgestützter Leberfunktionstest	.50
II.III.a. Wertigkeit der Flipwinkelerhöhung bei Gd-EOB-verstärktem MRT als bildgestützter Leberfunktionstest (Originalarbeit 5)	.51
II.III.b. Messung des Funktionszuwachses im verbleibenden Leberanteil nach Pfortaderembolisation durch Gd-EOB-verstärktes MRT (Originalarbeit 6)	.58
III. Diskussion	.65
III.I. Technik der Pfortaderembolisation	.65

III.II. Bildgestützte Leberfunktionsmessung	69
IV. Zusammenfassung	75
V. Literaturverzeichnis	78
VI. Appendix	96
VI.I. Übersicht der verwendeten Originalarbeiten	96
VI.II. Danksagung	97
VI.III. Eidesstattliche Erklärung	98
VI.IV. Genehmigungen	99

Abkürzungsverzeichnis

AVP	Amplatzer vascular plug (Amplatzer Gefäßpfropf)		
СТ	Computertomographie		
DCE-MRI	dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (dynamische kontrastmittelverstärkte Magnetresonanzto- mographie)		
DSA	digitale Subtraktionsangiographie		
FLR	future liver remnant (verbleibendes Lebervolumen)		
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylen-Triamin-Pentaacetat- Säure		
GSA	Diethylentriaminpentaessigsäure-Galactosyl mit huma- nem Serum-Albumin		
Gy	Gray		
HBS	Hepatobiliäre Sequenzszintigraphie		
HCC	hepatocellular carcinoma (Leberzellkarzinom)		
HGF	Hepatocyte Growth Factor (Hepatozyten Wachstumsfak- tor)		
HUI	hepatocellular uptake index (hepatozellulärer Aufnahmein- dex)		
ICG	Indocyaningrün		
IDA	Iminodiacetat		
LiMAx-Test	liver function maximum capacity test (Maximaler Leber- funktionstest)		
LLL	Linker Leberlappen		
MBq	Megabecquerel		
MELD	Model for End-Stage Liver Disease (Modell für Leberer- krankungen im Endstadium)		
MRP	Multidrug Resistance Protein		
MRT	Magnetresonanztomographie		
mSv	Millisievert		

NBCA	n-Butyl-2-Cyanoacrylat
OATP	Organische anionen-transportierende Polypeptide
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PVA	Polyvinylalkohol
PVE	portal vein embolization (Pfortaderembolisation)
RES	retikulo-endotheliales System
RLL	Rechter Leberlappen
ROI	region of interest (Region von Interesse)
SIRT	selective internal radiation therapy (selektive interne Be-
	strahlungstherapie)
SPECT	single photon emission computed tomography (Ein-
	zelphotonen-Emissionscomputertomographie)
SPIO	superparamagnetische Eisenoxide
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TGF-α	Transforming Growth Factor-α (Transformierender
	Wachstumsfaktor a)
TNF	Tumornekrosefaktor
VIBE	volume-interpolated breath-hold examination (volumenin-
	terpolierte Untersuchung in Atemanhaltetechnik)

I. Einleitung und Zielsetzung

Die chirurgische Resektion stellt weiterhin den Goldstandard bei der Behandlung primärer, d.h. lebereigener, Tumore wie dem hepatozellulären Karzinom (HCC) oder dem Cholangiokarzinom und sekundärer Lebertumore wie beispielsweise Metastasen eines kolorektalen Karzinoms dar. Die primäre Todesursache vieler Patienten mit Leberneoplasien unterschiedlichster Entität ist dabei das Leberversagen durch die hohe Tumorlast (Siperstein et al 2007).

Das Risiko des postoperativen Leberversagens nach einer größeren Leberteilresektion durch ein zu geringes funktionelles Lebervolumen bleibt eines der größten Risiken in der modernen Leberchirurgie, insbesondere bei der erweiterten Rechtsresektion und bei Patienten mit vorgeschädigtem Leberparenchym wie klassischerweise bei einer Leberzirrhose (Shirabe et al 1999; Seyama, & Kokudo 2009; Neuhaus et al 2003). Die präoperative Pfortaderembolisation wird durchgeführt, um bei Patienten mit zu niedrigem postoperativen Lebervolumen (FLR - future liver remnant) eine Hyperplasie des verbleibenden Leberanteils - und einen damit verbundenen Funktionszuwachs - zu erreichen und diese damit in einen Zustand der Resektabilität zu überführen (Abdalla et al 2002; Hemming et al 2003; Madoff et al 2005a; Abulkhir et al 2008; Avritscher et al 2008; Madoff et al 2002; Ribero et al 2007; May et al 2013). Durch die zunehmend radikalere Operationsweise, basierend auf onkologischen, anästhesiologischen und chirurgischen Fortschritten, hat sich die Pfortaderembolisation zu einem routinemäßig eingesetztem Verfahren bei Patienten mit zu niedrigem postoperativen Lebervolumen entwickelt (Neuhaus et al 2012; Hemming et al 2003).

Eine Herausforderung in der präoperativen Planung ist einerseits die Selektion der Patienten, die von einer Pfortaderembolisation profitieren und andererseits die Kontrolle des Funktionszuwachses bzw. das Festlegen des optimalen Zeitraumes von der Pfortaderembolisation zur Leberresektion. Eine Verzögerung der Operation ist aus onkologischer Sicht möglichst kurz zu halten, da fortschreitendes Tumorwachstum den kurativen Ansatz durch eine radikale operative Therapie gefährden kann (de Graaf et al 2009).

I.I Pfortaderembolisation

Bedingt durch die Regenerationsfähigkeit der Leber kann eine präoperative Pfortaderembolisation des zu entfernenden Leberanteils das nach der Operation verbleibende Volumen – genannt FLR für "future liver remnant" – vergrößern und dadurch die Operation bei Patienten ermöglichen, bei denen ohne Pfortaderembolisation ein zu hohes Risiko für ein postoperatives Leberversagen bestanden hätte (Avritscher et al 2008; van Lienden et al 2012). Neuere Studien zeigen darauf aufbauend auch einen komplikationsärmeren postoperativen Verlauf nach der präoperativen Pfortaderembolisation (Ribero et al 2007; Ferrero et al 2007; Palavecino et al 2009). Der messbaren Lebervergrößerung liegt sowohl eine Hyperplasie als auch eine Hypertrophie der Hepatozyten zugrunde, im folgenden wird in Anlehnung an die Literatur jedoch nur von einer Hypertrophie gesprochen.

Die Regeneration der Leber basiert auf der Proliferation von Hepatozyten innerhalb der azinären Architektur, welche durch die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren wie Hepatocyte Growth Factor (HGF), Transforming Growth Factor-a (TGF-a) und Zytokinen, wie z.B. Tumor Necrosis Factor (TNF) und Interleukin-6, stimuliert wird (Yokoyama et al 2007; Abdalla et al 2001). Diese Wachstumsfaktoren stammen dabei aus dem portalvenösen Einstromgebiet und werden daher nicht über den arteriellen Kreislauf in die Leber transportiert. Der Grad der Regeneration ist dabei direkt proportional zur portalvenösen Konzentration der Wachstumsfaktoren, wobei bereits ein Parenchymschaden in mehr als 10% des Leberparenchyms zu einer Wachstumsinduktion in der gesamten Leber führt (Bucher, & Swaffield 1964). Eine vorgeschädigte Leber hat hierbei eine geringere Regenerationsfähigkeit als eine gesunde Leber (Avritscher et al 2008).

Die erste Anwendung der Pfortaderembolisation am Menschen erfolgte 1990 durch Makuuchi et al (Makuuchi et al 1990). Die Rationale hierfür war einerseits ein Verhindern des plötzlichen portalvenösen Druckanstieges durch die Resektion, welcher einen zellulären Schaden induzieren kann, andererseits ein erhoffter verbesserter postoperativer Verlaufes nach einer umfangreichen Leberresektion durch ein größeres verbleibendes Lebervolumen.

Die Patientenselektion erfolgt gegenwärtig anhand empirisch ermittelter volumetrischer Grenzwerte: bei Patienten mit einer Leberzirrhose ist eine Pfortaderembolisa-

tion bei einem verbleibenden Lebervolumen < 40 % indiziert, bei Patienten mit einer Fibrose oder einem anderen schweren Parenchymschaden bei < 30 % und bei Patienten ohne Einschränkung der Leberfunktion bei < 20 %. Diese Grenzwerte haben nach neueren Studienergebnissen hinsichtlich des postoperativen Verlaufes (Abdalla et al 2002; Ribero et al 2007) auch ihren Weg in internationale Leitlinien gefunden (Dixon et al 2010). Die Volumetrie erfolgt üblicherweise durch eine initiale Computertomographie (Avritscher et al 2008). Das Gesamtlebervolumen wird auf die Patientengröße adaptiert, da größere Patienten auch ein größeres verbleibendes Lebervolumen benötigen. Hierfür wird die folgende Formel verwendet:

Gesamtlebervolumen = -794,41 + 1267,28 × Körperoberfläche (m²)

Das Verhältnis von verbleibendem Lebervolumen zu standardisiertem Gesamtlebervolumen korreliert mit dem postoperativen Überleben (Chun et al 2008; Vauthey et al 2000; Vauthey et al 2002). Alternativ kann das Gesamtlebervolumen auch direkt volumetrisch ermittelt werden, hierfür ist jedoch eine Subtraktion des sichtbaren Tumorvolumens erforderlich, was fehleranfällig und zeitintensiv sein kann (May et al 2013). Die Verwendung des standardisierten Lebervolumens ist daher besser dafür geeignet, ein postoperatives Leberversagen vorherzusagen (Shah et al 2011).

Zur Verlaufskontrolle wird bisher lediglich der kompensatorische Volumenzuwachs der nicht embolisierten Leberhälfte gemessen, hierfür erfolgen CT- oder MRT-Untersuchungen vor und rund 4-6 Wochen nach der Pfortaderembolisation. Ist ein ausreichender Volumenzuwachs zu verzeichnen, erfolgt die definitive Operation (Avritscher et al 2008; Hemming et al 2003). Dieser Ansatz geht von einer gleichmäßigen Verteilung der Leberfunktion im nicht eindeutig als Tumor zu erkennenden Lebervolumen aus, wovon nach einer Pfortaderembolisation oder einer länger bestehenden einseitigen Cholestase jedoch nicht ausgegangen werden kann (Sumiyoshi et al 2014). Wie erstmals systematisch von de Graaf et al. gezeigt, übersteigt nach der Pfortaderembolisation der Funktionszuwachs den Volumenzuwachs (de Graaf et al 2011). Ebenso wird die absolute Leberfunktion, beispielsweise ermittelt durch den Indocyaningrün-Test oder den LiMAx-Test, meist nicht in die Indikationsstellung einbezogen (Stockmann et al 2009; Stockmann et al 2010).

Für die Pfortaderembolisation wurden vier grundlegende Zugangswege beschrieben. Die transhepatischen Zugänge werden insgesamt am häufigsten verwendet, wobei der ipsilaterale Zugangsweg durch den zu embolisierenden Leberanteil vom

kontralateralen Zugangsweg durch das verbleibende Lebervolumen unterschieden wird. Bedingt durch eine höhere Sicherheit wird zunehmend der ipsilaterale Zugangsweg favorisiert. Seltener verwendete Zugangswege sind der transmesokolische – hier wird operativ eine Mesenterialvene freigelegt – und der transjuguläre Zugangsweg, bei dem die Pfortader ähnlich wie bei der Anlage einer portosystemischen Shunts von einer Lebervene aus erreicht wird (Avritscher et al 2008).

Eine Vielzahl verschiedener Embolisationsmaterialien wurde für die Pfortaderembolisation beschrieben: Alkohol, Polyvinylalkohol (PVA)-Partikel, Gelatine-Schwämme, Fibrinkleber, n-Butyl-2-Cyanoacrylat (NBCA) mit Lipiodol, Polidocanol-Schaum und eine Kombination dieser Materialien mit Metallspiralen (Coils) oder einem Amplatzer Gefäßplug (AVP). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in größeren publizierten Studien verwendeten Materialien.

Embolisationsmaterial	Patientenzahl
PVA-Partikel + AVP	10
Aethoxysklerol	30
Gelatine + AVP	41
Gelatine + Coils	71
Gelatine + Thrombin + Urografin	102
Gelatine + Urografin	120
Gelatine + Lipiodol	130
Ethanol + Lipiodol	159
Fibrinkleber + Lipiodol	177
PVA-Partikel + Coils	250
NBCA + Lipiodol	554

Tabelle 1: Verwendete Embolisationsmaterialien in publizierten Studien (nach vanLienden et al. (van Lienden et al 2012)).

Unterschiede liegen in den Kosten, der Steuerbarkeit bzw. Sicherheit und der erreichbaren Hypertrophierate (siehe Tabelle 2). Die Hypertrophierate ist insbesondere vom Grad der Reperfusion abhängig, d.h. eine permanente Okklusion von kleinen und großen Gefäßen bedingt eine größere Hypertrophie des verbleibenden Leberanteils (van Lienden et al 2012).

Embolisationsmaterial	Autoren	Patientenzahl	Vergrößerung des verblei-
			benden Leberanteils (%)
PVA + Coils / AVP	Esschert et al.	10	26,1
	Libicher et al.	10	26,4
	Covey et al.	100	24,3
Gelatine	Fujii et al.	30	17,8
	Imamura et al.	84	30,7
	Kakizawa et al.	14	23,8
	Kim et al.	17	27,0
	Kusaka et al.	18	21,2
	Makuuchi et al.	54	37,9
	Nanashima et al.	30	29,4
	Sugawara et al.	66	35,8
NBCA	Baere et al.	107	57,8
	Barbaro et al.	26	53,0
	Capussotti et al.	31	48,5
	Elias et al.	68	59,1
	Giraudo et al.	146	41,7
	Sirichindakul et al.	29	27,5
	Broering et al.	17	69,4
Fibrinkleber	Liem et al.	15	31,4
	Nagino et al.	105	27,4

Tabelle 2: Durchschnittlicher Volumenzuwachs des verbleibenden Leberanteils inpublizierten Studien (nach van Lienden et al. (van Lienden et al 2012)).

Die zusätzliche Okklusion der Pfortaderhauptstämme mittels Coils oder Gefäßplugs soll eine Reperfusion verringern und dadurch die Hypertrophierate erhöhen (Madoff et al 2005b). Darüber hinaus kann durch eine zentrale Okklusion oftmals ein zusätzlicher Verschluss des Pfortaderastes zu Lebersegment I erreicht werden und damit eine umfassendere rechtsseitige Pfortaderembolisation.

I.II Bildgestützte Leberfunktionsmessung

In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl an Leberfunktionstests beschrieben, der wichtigste darunter ist sicherlich der Indocyaningrün-Test, der die ICG-Clearance-Rate im Blut misst (Schneider 2004). Aufgrund der Mannigfaltigkeit unterschiedlicher Leberfunktionen wie Synthese, Speicherung oder Exkretion ist es aber bisher nicht gelungen, einen globalen Test zu entwickeln, der sich in der klinischen Routine durchsetzen konnte (Sakka 2007; Kanzler et al 2007; Schneider 2004). Entscheidendes Kriterium hierfür ist eine signifikante Korrelation mit dem klinischen Verlauf bzw. der postoperativen Mortalität.

Bildgestützte Leberfunktionstests sind eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Leberfunktion (Bae et al 2012; de Graaf et al 2010). Sie basieren auf der intravenösen Applikation von Pharmaka, die von Hepatozyten aufgenommen und anschließend degradiert oder biliär ausgeschieden werden. Anschließend erfolgt eine Konzentrationsmessung des Pharmakons durch nuklearmedizinische oder radiologische Methoden. Diese kann mittels planarer Übersichtsaufnahmen oder Schnittbildgebung erfolgen und zu einem festen Zeitpunkt nach Applikation oder dynamisch zur Bestimmung einer Kinetik. Theoretischer Vorteil dieser Verfahren gegenüber globalen Verfahren wie dem ICG-Test ist eine zusätzliche Information über die räumliche Verteilung der Funktion. Hierbei sind verschiedene Szenarien denkbar, bei denen die Leberfunktion nicht gleichmäßig über die Leber verteilt ist. Als Beispiele seien eine länger bestehende einseitige Cholestase aufgrund einer zentralen Tumorokklusion und der Zustand nach Pfortaderembolisation genannt (Sumiyoshi et al 2013; Sumiyoshi et al 2014). Nachfolgend sollen die gegenwärtig relevanten nuklearmedizinischen und radiologischen Testverfahren beschrieben werden.

I.II.a Leberfunktionsmessung durch ^{99m}Tc-Galaktosylund ^{99m}Tc-Mebrofenin-Szintigraphie

Einer der ersten nuklearmedizinischen Tracer, der auch zur Messung der Leberfunktion verwendet wurde, ist der an ¹³¹I konjugierte Fluoreszenzfarbstoff Bengalrosa (Rose bengale). Unter anderem aufgrund der hohen β-Strahlung wird dieser jedoch heute nicht mehr angewendet (Serafini et al 1975). Die heutigen hepatobiliären Tracer basieren dagegen auf ^{99m}Technetium, für die Leberfunktionsmessung werden

gegenwärtig ^{99m}Tc-Galaktosyl- (GSA) und ^{99m}Tc-Mebrofenin engesetzt (Bennink et al 2012; de Graaf et al 2010). Alle diese Tracer werden überwiegend hepatisch verstoffwechselt, jedoch über unterschiedliche Mechanismen.

Der Asialoglykoprotein-Rezeptor kommt ausschließlich auf Hepatozyten von Säugetieren vor und ist spezifisch für Asialoglykoproteine. Der Rezeptor wird auf der sinusoidalen Oberfläche der Hepatozyten exprimiert, dem sogenannten Disse'schen Raum (Akaki et al 1998). Asialoglykoproteine binden an den Asialoglykoprotein-Rezeptor und werden durch rezeptorvermittelte Endozytose in den Hepatozyten aufgenommen und anschließend im Lysosom degradiert. Bei chronischen Lebererkrankungen kommt es zu einem signifikanten Rückgang der Konzentration an Asialoglykoprotein-Rezeptoren (Vera et al 1984; Kokudo et al 2003). Das synthetische an ^{99m}Tc gekoppelte Asialoglykoprotein ^{99m}Tc-GSA als passender Tracer ist gegenwärtig nur in Japan verfügbar.

Iminodiaceta-Analoga (IDA) für die hepatobiliäre Szintigraphie wurden erstmals 1976 von Lobert et al. beschrieben (Loberg et al 1976). Mebrofenin ist heute der wichtigste Vertreter dieser Gruppe, da er die höchste Spezifität zu Hepatozyten besitzt (de Graaf et al 2011). IDA-Analoge sind Verwandte des Lidocain und werden an Albumin gebunden zur Leber transportiert, sie dissoziieren dann im Disse'schen Raum wieder von diesem. Nachfolgend werden sie über die organischen anionentransportierenden Polypeptide (OATP) 1B1 und 1B3 in den Hepatozyten aufgenommen und anschließend in die Galle ausgeschieden, hierbei ist u.a. das Multidrug Resistance Protein (MRP) 2 beteiligt (Hendrikse et al 2004; Ghibellini et al 2008). Während dieses Prozesses erfolgt keinerlei Biotransformation (Loberg et al 1976). Die IDA-Analoga teilen den Stoffwechselweg mit einer Vielzahl endo- und exogener Substanzen wie Bilirubin, Medikamenten, Toxinen und Hormonen (Krishnamurthy, & Krishnamurthy 1989). Durch den gemeinsamen Stoffwechselweg mit Bilirubin kann es bei hohen Serumkonzentrationen zu einer kompetitiven Hemmung und dadurch einer verminderten Aufnahme von Mebrofenin in die Hepatozyten kommen (Lan et al 1988).

Die nuklearmedizinische Messung der Tracerverteilung kann durch planare Verfahren (Einzel- oder Doppelkopf-Gammakamera) oder dreidimensional durch eine SPECT erfolgen, wobei die SPECT-Akquisition eine genauere räumliche Verteilungsanalyse und durch die zusätzlich mögliche CT-Schwächungskorrektur auch ei-

ne genauere Auswertung ermöglicht (Bennink et al 2012; de Graaf et al 2010). Sie ist jedoch bei den IDA-Analoga nur eingeschränkt einsetzbar, da die zeitliche Auflösung nicht ausreichend für die Bestimmung der Kinetik und damit der Tracer-Clearance ist. Es sind jedoch auch Kombinationen aus der planaren mit einer zusätzlichen einzeitigen SPECT-Akquisition beschrieben, die diesen Nachteil partiell wieder ausgleichen (de Graaf et al 2010; de Graaf et al 2011). Die primär verwendeten Parameter aus der dynamischen Auswertung sind die Blut-Clearance-Rate und die hepatische Aufnahmerate für GSA sowie die hepatische Aufnahmerate und Extraktionsfraktion für die IDA-Analoga (Bennink et al 2012; Brown et al 1988)

Die ^{99m}Tc-Mebrofenin-Szintigraphie korreliert sowohl mit dem ICG-Test als auch mit der aus ihr prognostizierten postoperativen Leberfunktion (Erdogan et al 2004; Bennink et al 2004; de Graaf et al 2010), sie kann darüber hinaus zum Nachweis des Funktionsanstieges im nicht-embolisierten Leberanteil nach Pfortaderembolisation eingesetzt werden (de Graaf et al 2011; van Lienden et al 2012).

I.II.b Leberfunktionsmessung durch MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel

Leberspezifische MRT-Kontrastmittel wurden ursprünglich zur verbesserten Detektion fokaler Leberläsionen entwickelt (Ringe et al 2010; Cruite et al 2010). Neben den noch verfügbaren superparamagnetischen Eisenoxiden (SPIO), welche spezifisch für das retikulo-endotheliale System (RES) sind, soll hier nur auf die hepatozytenspezifischen Kontrastmittel näher eingegangen werden. Ihre Anwendung als bildgestützter Leberfunktionstest rückte erst in den letzten Jahren in den Fokus (Bae et al 2012).

Gadolinium-Ethoxybenzyl (Gd-EOB; Primovist®, Bayer AG, Berlin) und Gadobenat-Dimeglumin (Gd-BOPTA; MultiHance®, Bracco-Byk Gulden, Konstanz) sind die beiden in Deutschland zugelassenen hepatozytenspezifischen Kontrastmittel. Gd-BOPTA wird nur zu 3-5 % hepatisch aufgenommen, Gd-EOB dagegen in der gesunden Leber zu max. 50 %, daher hat Gd-BOPTA als bildgestützter Leberfunktionstest bisher keine Relevanz erlangt (Hamm et al 1995; Bae et al 2012).

Gd-EOB wird wie Mebrofenin über die organischen anionen-transportierenden Polypeptide (OATP) 1B1 und 1B3 in die Hepatozyten aufgenommen und anschließend durch das Multidrug Resistance Protein (MRP) 2 biliär ausgeschieden (Van Beers et al 2012; Hamm et al 1995; Narita et al 2009; Pascolo et al 1999). Eine Verwendung als bildgestützter Leberfunktionstest analog zur ^{99m}Tc-Mebrofenin-Szintigraphie liegt also nahe, zumal die Messung mittels MRT eine dynamische dreidimensionale Messung der Gd-EOB-Konzentration ohne Anwendung ionisierender Strahlung ermöglicht.

Bisher sind zwei grundlegende Ansätze beschrieben. Meist ohne die Notwendigkeit zusätzlicher Sequenzen in die Routinebildgebung zu integrieren ist die Messung der biliären Signalintensität in der Ausscheidungsphase. Die Signalintensität korreliert mit der biliären Ausscheidungsrate von Gd-EOB und damit auch der Leberfunktion, bei biliären Abflußproblemen kommt es jedoch zu falsch-negativen Werten (Takao et al 2011; Smith, & Veniero 2011; Lee et al 2009). Für dieses Verfahren konnte unter anderem eine Korrelation mit der Funktion eines Lebertransplantates gezeigt werden (Wibmer et al 2012).

Der andere Ansatz beruht auf einer Messung des parenchymalen Kontrastmittelverhaltens. Hierfür gibt es verschiedene Herangehensweisen unterschiedlicher Komplexität. Zum einen kann direkt das relative Enhancement des Leberparenchyms gemessen werden, ein weiterer Ansatz ist die Messung absoluter T1-Relaxationszeiten mittels Relaxometrie. Der bisher aufwendigste Ansatz ist die Auswertung der Kontrastmittelkinetik mittels dynamischem MRT (DCE-MRI) und die Berechnung unterschiedlicher pharmakokinetischer Parameter durch mathematische Kompartimentmodelle (Bae et al 2012).

Nach Versuchen an Ratten (Schmitz et al 1996; Kim et al 1997; Shimizu et al 1999) konnten Tajama et al. als eine der ersten den Zusammenhang zwischen reduziertem Gd-EOB-Enhancement und einer eingeschränkten Leberfunktion beim Menschen zeigen (Tajima et al 2010). Nachfolgend wurden verschiedene Methoden zur Optimierung dieses Verfahrens publiziert, unter anderem die Korrektur durch die Bildung eines Verhältnisses mit dem muskulären Enhancement (Motosugi et al 2011) und eine Korrektur durch Lebervolumen und das Enhancement der Milz zum sogenannten "hepatocellular uptake index" (HUI) (Yamada et al 2011). Der HUI zeigt eine signifikante Korrelation mit der ICG-Clearance-Rate. Aufgrund der einfachen Implementierbarkeit findet dieses Verfahren heute die breiteste Anwendung (Bae et al 2012).

Die Relaxometrie ermöglicht die Messung absoluter Relaxationszeiten und damit eine bessere Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Geräte- und Sequenztypen.

Sowohl die T1- als auch die T2*-Relaxationszeit hängt von der Gd-EOB-Konzentration ab. Katsube et al. konnten mit dieser Technik das Child-Pugh-Stadium korrekt bestimmen (Katsube et al 2011; Katsube et al 2012), Haimerl et al. zeigten eine Korrelation mit dem MELD-Score (Haimerl et al 2014).

Die Anwendung des dynamischen MRT ist die aufwendigste Methode, da eine Signalintensitätskurve für jeden Voxel des Leberparenchyms insbesondere in der vaskulären Phase mit einer möglichst hohen zeitlichen Auflösung bestimmt werden muss. Anschließend kann für jeden Voxel die hepatische Extraktionsfraktion berechnet werden (Sommer et al 2012; Nilsson et al 2009; Forsgren et al 2014). Diese Methode erlaubt eine hervorragende Korrelation mit klinischen und laborchemischen Parametern (Nilsson et al 2014; Nilsson et al 2010; Nilsson et al 2013).

I.III Zielsetzung der Arbeit

Aus den oben ausgeführten Gründen ist ein bildgestützter Leberfunktionstest zur Bestimmung der präoperativen Leberfunktion sowie des Funktionszuwachses nach Pfortaderembolisation erstrebenswert. Dieser soll möglichst wenig invasiv sein, einfach durchgeführt werden können und die Leberfunktion dreidimensional abbilden.

Ziel der vorgestellten Arbeit war zunächst die Evaluation einer optimierten Embolisationstechnik zur Verbesserung von Sicherheit und Effektivität bei gleichzeitiger Verringerung von Bildartefakten, die einen bildgestützten Leberfunktionstest beeinträchtigen könnten. Die weiteren Arbeiten behandeln die Messung des Funktionszuwachses durch die MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel und die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie als zwei verschiedenen bildgestützten Leberfunktionstests.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zuerst die Hypertrophierate bei einer reinen Partikelembolisation mit der Hypertrophierate bei einer zusätzlichen zentralen Okklusion mittels AVP und/oder Coils verglichen **[Originalarbeit 1]**. Vorbereitend auf eine bildgestützte Messung der Leberfunktion nach der Pfortaderembolisation wurde im nächsten Schritt die Artefaktbildung bei MRT und CT-Untersuchungen von Gefäßplugs und Coils untersucht **[Originalarbeit 2]**.

Zur bildgestützten Funktionsmessung wurde ein neues Protokoll für die ^{99m}Tc-Mebrofenin-Szintigraphie zur Trennung von linkem und rechtem Leberlappen evaluiert **[Originalarbeit 3]**. Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich der ^{99m}Tc-Mebrofenin-Szin-

tigraphie mit der Gd-EOB-unterstützten MRT als zwei verschiedenen bildgestützten Leberfunktionstests hinsichtlich der seitengetrennten Leberfunktion **[Originalarbeit 4]**.

Im letzten Themenblock wurde die Auswirkung einer Flipwinkelerhöhung auf das Kontrastmittelsignal in der Gd-EOB-verstärkten MRT untersucht **[Originalarbeit 5]** und es wurde evaluiert, ob der Funktionszuwachs des nicht-embolisierten Leberanteils nach Pfortaderembolisation durch die Gd-EOB-unterstützte MRT nachgewiesen werden kann **[Originalarbeit 6]**.

II. Darstellung der eigenen Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext

II.I Optimierung der Pfortaderembolisation

Die Pfortaderembolisation wird mit einer Vielzahl von Materialien durchgeführt, ein einheitlicher Standard existiert nicht (van Lienden et al 2012). Aus Überlegungen hinsichtlich einer verbesserten Hypertrophie durch eine geringe Reperfusionsrate wurde zusätzlich zur peripheren Partikelembolisation des Pfortaderstrombetts eine Okklusion der zentralen Pfortader mittels Gefäßpropfen (Amplatzer Vascular Plug) und/oder Coils durchgeführt. Die Gefäßcoils sowie der Amplatzer Vascular Plug wurden darüber hinaus hinsichtlich ihrer Artefakte in einer möglichen Bildgebung nach Pfortaderembolisation untersucht.

II.I.a Steigerung der Hypertrophie durch zusätzliche zentrale Plug- und/oder Coil-Embolisation (Originalarbeit 1)

Geisel D, Malinowski M, Powerski MJ, Wüstefeld J, Heller V, Denecke T, Stockmann M, Gebauer B. Improved Hypertrophy of Future Remnant Liver after Portal Vein Embolization with Plugs, Coils and Particles. Cardiovascular and Interventional Radiology 2014; 37(5):1251-8. http://dx.doi.org/10.1007/s00270-013-0810-0

In dieser Studie wurde die Pfortaderembolisation (PVE) mittels Polyvinylalkohol-Partikeln (PVA-Gruppe) mit einer zusätzlichen zentralen Okklusion durch einen Amplatzer Vascular Plug und/oder Coils (AVP/Coil-Gruppe) hinsichtlich der Hypertrophierate des links-lateralen Sektors (Lebersegmente II + III) verglichen.

Es wurden retrospektiv alle Patienten ausgewertet, bei denen zwischen Juli 2011 und Dezember 2012 eine PVE durchgeführt wurden. Im März 2012 wurde das Embolisationsverfahren geändert und die zusätzliche zentrale Okklusion durchgeführt. Ein AVP wurde eingesetzt, wenn die Länge der zentralen Pfortader dies zuließ, andernfalls wurden Coils verwendet. Sofern 10 Minuten nach Absetzen des AVP noch ein angiographischer Restfluss erkennbar war, wurden zusätzliche Coils abgesetzt. Die Volumetrie erfolgte mittels CT oder MRT-Untersuchungen. Es wurden 40 Patienten in die PVA-Gruppe und 35 Patienten in die AVP/Coil-Gruppe eingeschlossen.

Die Patienten der beiden Gruppen zeigten keine Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht oder Tumorentitäten. Insgesamt dominierte das Cholangiocarcinom mit 52 Patienten, 14 Patienten litten an kolorektalen Lebermetastasen. Auch die Zeit von der PVE bis zur volumetrischen Bildgebung war in beiden Gruppen vergleichbar (durchschnittlich 29,1 Tage in der PVA-Gruppe und 27,7 in der AVP/Coil-Gruppe), ebenso die Größe des links-lateralen Sektors vor PVE (328,9 gegenüber 332,7 ml). Der prozentuale Volumenzuwachs in der PVA-Gruppe betrug 30,1 %, in der AVP/ Coil-Gruppe betrug er 53,3 % und lag damit bei zusätzlicher zentraler Okklusion signifikant höher (p = 0,003). Die Komplikationsrate in der AVP/Coil-Gruppe war höher als in der PVA-Gruppe, es kam jedoch zu keiner Komplikation die die anschließende Operation verzögerte oder verhinderte.

II.I.b Vergleich der Artefakte in CT und MRT durch Plugs und Coils bei der Pfortaderembolisation (Originalarbeit 2)

Geisel D, Gebauer B, Malinowski M, Stockmann M, Denecke T. <u>Comparison of CT and MRI artefacts from coils and</u> <u>vascular plugs used for portal vein embolization.</u> *European Journal of Radiology* 2014; 83(4):692-5. <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.01.004</u>

Verschiedene Indikationen erfordern eine radiologische Bildgebung nach einer PVE. Routinemäßig ist die Bildgebung zur Volumenmessung und damit Hypertrophiekontrolle nötig. Weitere Gründe umfassen biliäre oder vaskuläre Komplikationen sowie ein Tumorprogress. Da das Embolisationsmaterial im Leberhilus an einer kritischen Stelle liegt, können Artefakte durch Embolisationsmaterial die Beurteilung einer postinterventionellen Bildgebung erschweren. Coils bestehen üblicherweise aus Stahl oder Titan, der AVP besteht aus Nitinol, einer Legierung aus Nickel und Titan. Ziel dieser Studie war daher ein Vergleich der durch Coils und dem AVP in MRT und CT entstehenden Artefakte.

Es wurden alle Patienten identifiziert, bei denen zwischen Juli 2011 und Dezember 2012 eine PVE entweder exklusiv mit Coils oder einem AVP durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 20 Patienten eingeschlossen, bei 13 wurde eine Embolisation mit einem AVP und bei 7 eine Embolisation mit Coils durchgeführt. In der Coil-Gruppe wurde die postinterventionelle Bildgebung bei 3 Patienten mittels CT und bei 4 Patienten mittels MRT durchgeführt, in der AVP-Gruppe lag das Verhältnis bei 7:6. Der maximale Durchmesser des Artefaktes wurde in 3 Ebenen im CT sowie in den T1-und T2-Sequenzen der MRT gemessen.

Die Artefakte durch Coils waren in der CT deutlich ausgeprägter als in den T1- und T2-gewichteten Sequenzen (p < 0,05). Das Ausmaß der Artefakte durch Coils unterschied sich nicht signifikant zwischen der T1 und der T2-Sequenz, der Artefaktdurchmesser durch den AVP war in den T1-Sequenzen höher als in den T2-Sequenzen und in der CT. Insgesamt war der Grad an Artefakten durch AVP jedoch so gering, dass keine Beeinträchtigung der Diagnosequalität bestand. Bei Coils bestand in der CT zum Teil jedoch eine eingeschränkte Beurteilbarkeit.

II.II Optimierung der hepatobiliären Sequenzszintigraphie und Vergleich mit der Gd-EOB-verstärkten MRT

Den Standard für eine bildgestützte Leberfunktionsmessung stellt in Europa weiterhin die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie mittels ^{99m}Technetium-Mebrofenin dar. Ein neues Verfahren wie die Gd-EOB-verstärkte MRT muss sich demnach außer an klinischen Parametern und globalen Leberfunktionstests zunächst daran messen. Um einen Vergleich in der Umgebung der Pfortaderembolisation überhaupt erst zu ermöglichen, wurde zunächst das Standardprotokoll für die dynamische planare Messung so modifiziert und evaluiert, dass linker und rechter bzw. embolisierter und nicht-embolisierter Leberanteil in ihrer Funktion getrennt werden können.

II.II.a Protokolloptimierung für die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie zur Separierung von linkem und rechtem Leberlappen (Originalarbeit 3)

 Geisel D, Lüdemann L, Gebauer B, Fröling V, Prasad V, Heimann U, Stockmann M, Malinoswki M, Hamm B, Brenner W, Denecke T.
Optimized separation of left and right liver lobe in dynamic ^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy using a hybrid SPECT-CT scanner. Annals of Nuclear Medicine 2014; 28(9):897-902. http://dx.doi.org/10.1007/s12149-014-0883-0

Die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie mittels ^{99m}Tc-Mebrofenin zur seitengetrennten Bestimmung der Leberfunktion wird üblicherweise als planare Sequenz in streng anterio-posteriorer Orientierung durchgeführt. Die Trennlinie zwischen funktionellem rechtem und linkem Leberlappen verläuft im Allgemeinen jedoch schräg entlang der mittleren Lebervene, des Gallenblasenbettes und der Vena cava inferior. Eine Aufnahme in ap-Richtung führt daher theoretisch zu einer großen Überlappungsfläche zwischen linkem und rechtem Leberlappen in der Lebermitte.

Ziel dieser Studie war die Evaluation eines neuen Protokolls, bei dem der Detektor in rechts anterior-obliquer Position ausgerichtet war, der Ausrichtungswinkel wurde hierfür direkt auf dem Untersuchungstisch im vorherigen Niedrigdosis-CT bestimmt. Darüber hinaus wurde die Möglichkeit evaluiert, den Ausrichtungswinkel aus Voruntersuchungen (CT oder MRT) zu bestimmen oder einen festen Winkel von 45° zu verwenden.

Es wurden 14 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde hierzu eine volumetrische Analyse des sich überlappenden Volumens in Relation zum Gesamtlebervolumen bei verschiedenen hypothetischen Ausrichtungswinkeln des Detektors durchgeführt.

Für die strenge ap-Orientierung wurde ein relatives Überlappungsvolumen von durchschnittlich 31,3% ermittelt, für einen festen Winkel von 45° betrug es 8,2%, bei dem Winkel aus der Voruntersuchung 5,5% und bei dem Winkel aus dem vorherigen Schwächungskorrektur-CT 3,6%. Alle überlappenden Volumina bei gedrehtem Detektor waren signifikant geringer als in ap-Orientierung. Eine seitengetrennte szintigraphische Leberfunktionsmessung sollte daher mit rechts anterior-oblique rotiertem Detektor durchgeführt werden.
II.II.b Vergleich der hepatobiliären Sequenzszintigraphie mit dem Gd-EOB-verstärktem MRT als zwei bildgestützten Leberfunktionstests (Originalarbeit 4)

Geisel D, Lüdemann L, Fröling V, Malinowski M, Stockmann M, Baron A, Gebauer B, Seehofer D, Prasad V, Denecke T. Imaging-based Evaluation of Liver Function: Comparison of ^{99m}Tc-Mebrofenin Hepatobiliary Scintigraphy and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *European Radiology* 2015; 25(5):1384-91. http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3536-8

Um die Validität der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestützter Leberfunktionstest zu evaluieren, wurde ein Vergleich mit der hepatobiliären Sequenzszintigraphie angestellt. Verglichen wurde die Bestimmung der seitengetrennten Funktion 14 Tage nach Pfortaderembolisation.

Die HBS-Szintigraphie wurde in dynamischer Technik über 45 Minuten mit nach rechts anterior-oblique rotiertem Detektor durchgeführt. Aus den Daten wurden T_{Max} und $T_{1/2}$ sowie die Blutpool-korrigierte Aufnahmefraktion der Leber ("Mebrofenin Uptake") berechnet.

Für die GD-EOB-verstärkte MRT wurde das relative Enhancement (RE) für den linken und rechten Leberlappen in der hepatobiliären Phase 20 Minuten nach Applikation des Gd-EOB berechnet. Mittels der Volumens des linken und rechten Leberlappens sowie des relativen Enhancement der Milz wurde daraus der Hepatocellular Uptake Index (HUI) ermittelt. Basierend auf den Funktionswerten aus Mebrofenin Uptake und Hepatocellular Uptake Index wurde die prozentuale Funktion des linken und rechten Leberanteils bestimmt.

Insgesamt konnten 14 Patienten eingeschlossen werden, bei denen beide Untersuchungen innerhalb von 24 Stunden durchgeführt wurden. Der Mebrofenin Uptake korrelierte statistisch signifikant mit RE und HUI für beide Leberlappen. Die aus den beiden Verfahren berechneten prozentualen Funktionsanteile korrelierten ebenfalls statisch signifikant miteinander $r^2 = 0,775$; p = 0,002).

Basierend auf diesen Ergebnissen hat die Gd-EOB-verstärkte MRT das Potential, die hepatobiliären Sequenzszintigraphie mittels ^{99m}Tc-Mebrofenin zur Bestimmung der seitengetrennten Leberfunktion zu ersetzen.

II.III MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel als bildgestützter Leberfunktionstest

In diesem Teilbereich wurde die Gd-EOB-verstärkte MRT als bildgestützter Leberfunktionstest evaluiert. Als Modell hierfür diente die Pfortaderembolisation, bei der künstlich eine Funktionsdifferenz zwischen linkem und rechtem Leberlappen herbeigeführt wird. Darüber hinaus ermöglichten die MRT-Daten vor der Pfortaderembolisation einen Vergleich mit der Ausgangssituation. An diesem Patientenkollektiv wurde mit dem Zweck der Erhöhung der Signalintensität des Kontrastmittels die Änderung des Hochfrequenzimpulswinkels (Flipwinkel) auf 30° gegenüber den üblicherweise verwendeten 10° getestet. Anschließend wurde basierend auf dieser Protokollveränderung untersucht, ob der Funktionszuwachs des nicht-embolisierten Leberanteils durch die Gd-EOB-verstärkte MRT nachzuweisen ist.

II.III.a Wertigkeit der Flipwinkelerhöhung bei Gd-EOBverstärktem MRT als bildgestützter Leberfunktionstest (Originalarbeit 5)

Geisel D, Lüdemann L, Wagner C, Stelter L, Grieser C, Malinowski M, Stockmann M, Seehofer D, Hamm B, Gebauer B, Denecke T. Evaluation of gadolinium-EOB-DTPA uptake after portal vein embolization: value of an increased flip angle. Acta Radiologica 2014; 55(2):149-54. http://dx.doi.org/10.1177/0284185113495833

Eine Erhöhung des Flipwinkels erhöht das Kontrastmittelsignal bei T1-Zeit-verkürzenden Kontrastmitteln und reduziert das Hintergrundsignal. Dieser Effekt ermöglicht unter anderem eine verbesserte Detektion fokaler Leberläsionen und eine bessere Abgrenzbarkeit der biliären Strukturen in der Spätphase nach Gd-EOB-Applikation (Bashir, & Merkle 2011; Bashir et al 2012; Stelter et al 2012; Stelter et al 2014).

In dieser Studie wurde der Wert einer Flipwinkelerhöhung beim Gd-EOB-verstärkten MRT nach Pfortaderembolisation evaluiert. Hierfür wurden zwei vergeichbare T1-Sequenzen mit 10° und 30° Flipwinkel jeweils vor und 20 Minuten nach intravenöser Applikation von Gd-EOB gemessen. Anschließend wurde für jedes Flipwinkelpaar das relative Enhancement gemessen.

Für diese Studie konnten zehn Patienten nach rechtsseitiger Pfortaderembolisation ausgewertet werden. Das relative Enhancement (RE) des rechten Leberlappens betrug 0,52 bei 10° Flipwinkel und 1,41 bei 30°. Das RE des linken Leberlappens betrug 0,58 bei 10° und 2,05 bei 30°. In beiden Leberlappen war das RE bei 30° Flipwinkel signifikant höher als bei 10°.

Die Flipwinkelerhöhung auf 30° führt zu einem verbesserten Kontrastmittelsignal und dadurch zu einer Erhöhung der Sensitivität bei der Detektion kleinerer Unterschiede in der Kontrastmittelaufnahme. Diese Signalerhöhung kann insbesondere bei Patienten mit global eingeschränkter Leberfunktion hilfreich sein. Bei einem Studienpatienten mit einem Serum-Bilirubin von 7,4 mg/dl konnte nur durch die Flipwinkelerhöhung eine Differenz des RE vom embolisierten zum nicht-embolisierten Territorium nachgewiesen werden.

II.III.b Messung des Funktionszuwachses im verbleibenden Leberanteil nach Pfortaderembolisation durch Gd-EOB-verstärktes MRT (Originalarbeit 6)

Geisel D, Lüdemann L, Keuchel T, Malinowski M, Seehofer D, Stockmann M, Hamm B, Gebauer B, Denecke T. Increase in left liver lobe function after preoperative right portal vein embolisation assessed with gadolinium-EOB-DTPA MRI. *European Radiology* 2013; 23(9):2555-60. http://dx.doi.org/10.1007/s00330-013-2859-1

Nach der Pfortaderembolisation (PVE) kommt es zu einem Funktionsanstieg im nicht-embolisierten Leberanteil. Dieser Funktionsanstieg kann durch die Volumetrie nicht adäquat abgebildet werden, da er die bloße Hypertrophierate übersteigt. Globale Leberfunktionstests sind ebenfalls nicht geeignet um die postoperative Leberfunktion korrekt vorherzusagen, da die Leberfunktion nach partieller Embolisation nicht mehr gleichmäßig über das Organ verteilt ist.

Die Fragestellung dieser Studie war daher, ob das Gd-EOB-verstärkte MRT den Funktionsverlust der embolisierten Leberseite und den Funktionszuwachs der nichtembolisierten Seite am Modell der Pfortaderembolisation zeigen kann. Dies wäre eine entscheidende Vorbedingung für die Anwendung als bildgestützter Leberfunktionstest und zur korrekten Vorhersage der postoperativen Leberfunktion.

Hierfür wurden zehn Patienten vor und 14 Tage nach rechtsseitiger PVE mittels Gd-EOB-verstärktem MRT untersucht. Es wurde seitengetrennt für beide Untersuchungszeitpunkte das Relative Enhancement (RE) und der Hepatocellular Uptake Index (HUI) berechnet.

Das relative Enhancement im rechten Leberlappen (RLL) betrug 1,95 vor PVE und 1,41 nach PVE, für den linken Leberlappen (LLL) betrug es 1,18 vor PVE und 2,05 nach PVE. Der HUI im RLL betrug 1.829 vor PVE und 1.511 nach PVE, für den linken Leberlappen (LLL) betrug er 1.006 vor PVE und 1.477 nach PVE, damit sank er rechts statistisch signifikant ab und stieg links statistisch signifikant an (p < 0,05).

Bereits 14 Tage nach PVE kommt es also zu einer signifikanten Funktionsverschiebung, die mittels Gd-EOB-verstärktem MRT dargestellt werden kann.

III. Diskussion

Die Weiterentwicklung der Leberchirurgie hin zu immer ausgedehnteren Resektionen erfordert eine immer aufwendigere Patientenvorbereitung, da das postoperative Leberversagen eine der häufigsten Komplikationen darstellt, deren Risiko im Gegensatz zu anderen Komplikationen wie einer Infektion oder einer Blutung durch präoperative Vorbereitung wie eine Pfortaderembolisation oder eine Bestimmung des postoperativen Lebervolumens reduziert bzw. abgeschätzt werden kann (Wicherts et al 2010; Palavecino et al 2009; Abdalla 2010; Ebata et al 2012; Elias et al 2002; Ardito et al 2013; Nagino et al 2006; May et al 2013).

Verbesserungen der Embolisationstechnik hinsichtlich einer geringeren Komplikationsrate, einer einfachereren Methodik und einer optimierten Hypertrophie sowie die Entwicklung eines zuverlässigen bildgestützten Leberfunktionstests werden die Indikationsbreite für die Leberchirurgie weiter ausdehnen.

Nach der Erläuterung der theoretischen Grundlagen in der Einleitung soll in der folgenden Diskussion auf die Bedeutung von Pfortaderembolisation und bildgestützten Leberfunktionstests sowie auf die Relevanz der eigenen Ergebnisse eingegangen werden.

III.I Technik der Pfortaderembolisation

Die Etablierung der Pfortaderembolisation nach vorheriger volumetrischer Analyse und idealerweise auch globaler Funktionsmessung durch ICG- oder LiMAx-Test hat zusammen mit verbesserten chirurgischen und intensivmedizinischen Techniken zu einer deutlichen Reduktion der postoperativen Mortalität geführt, insbesondere durch das nunmehr sehr geringe Risiko des postoperativen Leberversagens. Sie liegt bei der erweiterten Resektion oder der hilären en-bloc-Resektion heute bei 2-9% (Madoff et al 2005a; Neuhaus et al 2012; Stockmann et al 2010; Vauthey et al 2004). Die Weiterentwicklung diagnostisch-radiologischer und interventionell-radiologischer Techniken hat daher einen signifikanten Beitrag zur Sicherheit der immer ausgedehnteren Leberresektionen geleistet (Elias et al 2002).

Eine Kernfrage der Pfortaderembolisation ist neben dem Zugangsweg das verwendete Embolisationsmaterial. Es beeinflusst entscheidend die Kosten und die Sicherheit der Prozedur sowie die Hypertrophierate des Leberparenchyms (van Lienden et

al 2012). Es wurde bereits eine Vielzahl von Embolisationsmaterialien beschrieben, die individuelle Auswahl des Materials hängt dabei nicht zuletzt von der individuellen Präferenz und Erfahrung des Interventionalisten ab. Insgesamt zeigte sich für das am häufigsten verwendete NBCA in einer Meta-Analyse von van Lienden et al. eine durchschnittliche Hypertrophierate von 49,9% bei einem Datenpool von 424 Patienten. Bei der Embolisation mit NBCA bestehen jedoch zwei signifikante Nachteile. Zum einen ist die Applikation des Embolisates schwierig zu steuern, daher besteht bei langsamem portalem Fluß die Gefahr einer Fehlembolisation in den verbleibenden Leberanteil. Zum anderen induziert NBCA eine peribiläre Fibrose, die die Leberresektion erschwert und mit Nachteilen im Falle einer nicht durchgeführten Resektion verbunden sein könnte (de Baere et al 1996; Imamura et al 1999). Die Fehlembolisation kann zu einer Pfortaderthrombose im verbleibenden Leberanteil führen und damit die eigentliche Operation erschweren oder gar unmöglich machen. Vorteile von NBCA sind vor allem die geringen Kosten im Vergleich zu einer Partikel- oder Coilembolisation. Partikel, insbesondere PVA-Partikel, besitzen eine bessere Steuerbarkeit und damit auch ein besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu NBCA, ihr alleiniger Einsatz führt jedoch zu einer erhöhten Rate an Rekanalisierungen der Pfortader und damit zu einer niedrigeren Hypertrophierate (Covey et al 2005; Pavcnik et al 1997).

Eine Kombination von Partikeln mit mechanischen Embolisaten wie Coils oder dem AVP zur zusätzlichen zentralen Okklusion der Pfortaderhauptstämme ist daher naheliegend. In kleinen Fallserien wurde für diese Kombination eine Spanne an Hypertrophieraten von 27 - 68,9 % beschrieben (Libicher et al 2010; Bent et al 2009; Yoo et al 2009; Ringe et al 2007), bisher lag jedoch keine vergleichende Studie vor.

Wie in **Originalarbeit 1** gezeigt werden konnte, führt die Embolisation durch PVA-Partikeln mit zusätzlicher Okklusion durch den AVP oder Coils zu einer Hypertrophierate von durchschnittlich 53,5 % und ist damit vergleichbar zur NBCA-Embolisation. Dies ist vermutlich auf die Kombination von peripherer und zentraler Okklusion und damit einer Minimierung der Reperfusion zurückzuführen. Die Verwendung des AVP ist hierbei besonders gut steuerbar, da eine Repositionierung durch Zurückziehen des AVP in den Führungskatheter bis zur idealen Lage im Pfortaderhauptstamm möglich ist. Durch den Einsatz des AVP kann zudem die Anzahl an Coils verringert werden. Wie in **Originalarbeit 2** ausgeführt, führen diese in nachfolgender CT-Bildgebung zu störenden Artefakten und damit zu einer eingeschränkten

Beurteilbarkeit der bei diesem Patientenkollektiv besonders kritischen hilären Strukturen. Eine nachfolgende Bildgebung ist regelhaft erforderlich; Indikationen sind die volumetrische Analyse der Hypertrophie, die Evaluierung von Komplikationen oder bei nicht erfolgter Resektion eine Verlaufskontrolle bei einer dann durchgeführten Chemotherapie. Die Rate einer nicht ausreichenden Hypertrophie für die Leberresektion liegt bei ca. 2,8 %, Komplikationen der PVE, die zu einer Irresektabilität führen, werden mit 0,4 % angegeben und ein Tumorprogress, der zu einer Irresektabilität führt, liegt bei 6,1 % der Patienten vor (van Lienden et al 2012). Dabei werden immer sensitivere diagnostische Verfahren wie die Gd-EOB-verstärkte MRT die Detektionsrate kleinster neu aufgetretener Herde weiter erhöhen (Van Beers et al 2012). Die Untersuchung im CT mit besonders störenden Artefakten ist aufgrund ihrer nahezu ubiquitären Verfügbarkeit der Standard, eine Reduktion der Artefakte ist daher wünschenswert. Die Präferenz des AVP bezüglich der induzierten Artefakte in einer nachfolgenden Bildgebung ist auch auf andere anatomische Bereiche anwendbar, beispielsweise die Milzarterienembolisation bei Lienalis-Steal-Syndrom nach Lebertransplantation oder die Embolisation der Arteria gastroduodenalis vor einer transarteriellen Radioembolisation (Maurer et al 2011; Pech et al 2009).

Ein Nachteil der zentralen Okklusion ist die erhöhte Inzidenz von Bliomen; in der Gruppe ohne zentrale Okklusion trat diese Komplikation einmal auf und in der Gruppe mit zentraler Okklusion dreimal. Ursächlich dürfte hierfür der größere Katheterdurchmesser von 7-8 French sein, der für das Einbringen des AVP nötig ist. Die aufgetretenen Biliome konnten jedoch allesamt durch eine CT-gestützte Drainage behandelt werden und interferierten nicht mit der Resektion. Die Gesellschaft für interventionelle Radiologie (Society of Interventional Radiology, SIR) empfiehlt in ihren Leitlinien zur PVE, dass die einer Komplikationsrate unter 6% liegen sollte. In Fällen mit einem kurzen rechten Pfortaderhauptstamm kann zudem kein AVP verwendet werden, da für das intraoperative Abklemmen der Pfortader ein nicht okkludierter Rest von ca. 1 cm erforderlich ist.

Als Einschränkung ist das Studiendesign zu nennen, die Studie basierte auf der Änderung des interventionellen Verfahrens zu einem bestimmten Zeitpunkt und damit einem retrospektiven Vergleich. Ein prospektives randomisiertes Design wäre wünschenswert, jedoch bleiben inhärente Vorteile wie ein vergleichbares Patientenkollektiv an einer Klinik ohne Änderungen des Operationsverfahrens bestehen und ermöglichen damit dennoch eine valide Aussage. Eine weitere Unsicherheit betrifft

das Lebersegment IV welches bei der erweiterten Rechtsresektion mit entfernt, jedoch nicht separat embolisiert wird. Die portalvenösen Äste können dabei aus der linken, der rechten oder beiden Pfortaderästen stammen, eine unterschiedliche Embolisation dieses Segmentes in beiden Gruppen ist daher denkbar. Aus den angiographischen Bildern ist keine regelhafte Visualisierung der entsprechenden Äste möglich. Eine Mitembolisation des Segmentes IV führte in einer Studie von Madoff et al. zu einer verbesserten Hypertrophie (Madoff et al 2005b), ein einer weiteren Studie von Capussotti et al. jedoch zu keiner signifkanten Differenz (Capussotti et al 2005). Technisch ist die Embolisation der Äste zum Segment IV jedoch anspruchsvoll und mit einem erhöhten Risiko der Fehlembolisation verbunden (May et al 2013).

Weitere Techniken zur Hypertrophieinduktion umfassen die transarterielle (Madoff et al 2007) oder die sequentielle arterielle und portralvenöse Pfortaderembolisation. Während die rein arterielle Embolisation der Leberarterie aufgrund einer geringeren Hypertrophierate nicht mehr regelhaft durchgeführt wird (Denecke et al 2011), zeigt die kombinierte arterielle und portalvenöse Embolisation bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom in ersten Studien eine verbesserte Hypertrophierate im Vergleich zur alleinigen portalvenösen Embolisation und eine verbessertes rezidivfreies Überleben (Aoki et al 2004; Ogata et al 2006; Yoo et al 2011).

Neuere Techniken könnten das Konzept der Pfortaderembolisation weiter verändern. Von Smits et al. wurde im Rahmen einer Machbarkeitsstudie an Schweinen eine retrograde transsinusoidale Pfortaderembolisation beschrieben (Smits et al 2012). Hierbei wird eine Lebervene transjugulär oder transfemoral sondiert und ein Alkohol-Polymer mit einem in Dimethylsulfoxid gelösten Tantal-Puder infundiert (Onyx, ev3 Endocascular Inc., Plymouth, USA). Dieses Gemisch kann aufgrund seiner niedrigen Viskosität retrograd über die Lebersinusoide in die Pfortader gelangen.

Eine Pfortaderembolisation mit simultaner Stammzellinfusion könnte zudem zu einer beschleunigten Hypertrophie führen (am Esch et al 2005; Fürst et al 2007). Dies ist wünschenswert, da eine längere Wartezeit bis zur Operation das Risiko neuer Metastasen im nicht-resezierten Leberanteil und damit einer Irresektabilität birgt.

Insgesamt kann die Pfortaderembolisation dank einer Vielzahl an Studienergebnissen als Standardverfahren gelten, welches Patienten mit zu kleinem Leberrest in ein

Stadium der Resektabilität überführen kann und damit einen primär kurativen Therapieansatz ermöglicht. Die zusätzliche zentrale Okklusion ist aufgrund der höheren Hypertrophierate zu empfehlen; diese sollte wegen der geringeren Artefakte in einer späteren Bildgebung und der besseren Steuerbarkeit durch den AVP erfolgen.

III.II Bildgestützte Leberfunktionsmessung

Ein bildgestützer Leberfunktionstest auf der Basis von Gd-EOB hat eine Vielzahl von Vorteilen sowohl gegenüber der HBS-Szintigraphie als auch gegenüber den etablierten globalen Funktionstests, auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll. Zudem soll ein Überblick über die bisherigen Anwendungen der etablierten nuklearmedizinischen Funktionstests gegeben werden. Nach der Diskussion bestehender Limitationen soll schließlich ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen und Anwendungsfelder folgen.

Ein großer Vorzug des Gd-EOB-gestützten Tests hinsichtlich klinischem Workflow und Kosten ist die Integrierbarkeit in die bestehende präoperative Bildgebung. Die für die Funktionsmessung erforderlichen Sequenzen lassen sich in ein vorhandenes MRT-Protokoll integrieren, so dass in einem Untersuchungsgang mit einer einmaligen Kontrastmittelgabe zusätzlich zur funktionellen Information praktisch alle für die Operationsplanung erforderlichen Daten wie Tumorvolumen und -verteilung, Leberanatomie, Gefäßversorgung sowie relevante extrahepatische Befunde erhoben werden können (Bae et al 2012).

Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Faktor ist der Verzicht auf einen radioaktiven Tracer und damit die fehlende Strahlenexposition als auch die vereinfachte Durchführbarkeit. Gemäß den Leitlinien der Gesellschaft für Nuklearmedizin der USA (SNM, Society of Nuclear Medicine) liegt die effektive Ganzkörperdosis bei einer applizierten Aktivität von 175 MBq ^{99m}Tc-Mebrofenin bei ca. 3 mSv, die lokale Dosis an der Gallenblase kann bis zu 19 Gy betragen.

Durch die Optimierung des HBS-Protokolls mit der Rotation des Detektors entsprechend der Trennlinie zwischen linkem und rechtem Leberlappen lässt sich eine Funktionstrennung zwischen linkem und rechtem Leberlappen erreichen (**Originalarbeit 3**). Bisherige Studien verwendeten einen streng anterior-posterior ausgerichteten Detektor, was zu einer signifikanten Überlappung beider Leberlappen führt (Bennink et al 2004; Erdogan et al 2004; Dinant et al 2007; de Graaf et al 2010). Un-

ter Verwendung dieses optimierten Protokolls zeigte sich eine signifikante Korrelation der seitengetrennten Funktionswerte zwischen der HBS-Szintigraphie und der Gd-EOB-verstärkten MRT bei Patienten mit einer bekannten Funktionsdifferenz nach Pfortaderembolisation (**Originalarbeit 4**). Die Auswertung der HBS-Szintigraphie erfolgt hinsichtlich zweier Parameter: der Mebrofenin Clearance-Rate (MCR) und der Mebrofenin Uptake-Rate (MUR). Überwiegend für die Funktionsbestimmung verwendet wird die MUR. Die hieraus prognostizierte postoperative Leberfunktion kann das postoperative Überleben bereits besser als die alleinige Volumetrie vorhersagen (de Graaf et al 2010), daher sind ähnliche Ergebnisse für die Gd-EOB-verstärkte MRT zu erwarten.

Auch für die alternative nuklearmedizinische Technik, die ^{99m}Tc-GSA-Szintigraphie, sind Erfolge in der Leberfunktionsmessung beschrieben. Sie konnte einen Funktionszuwachs des nicht-embolisierten Leberanteils nach Pfortaderembolisation sowie funktionelle Unterschiede zwischen beiden Leberlappen nachweisen (Yumoto et al 2010; Hirai et al 2003; Sumiyoshi et al 2013; Sumiyoshi et al 2014). Ebenso ist eine Prädiktion des postoperativen Leberfunktion und eine Bestimmung der "funktionellen Lebermasse" möglich (Beppu et al 2011; Yumoto et al 2010; Kaibori et al 2011). Da die Akquisition jedoch ebenfalls mittels planarer Gammakamera oder SPECT erfolgt, bestehen dieselben Einschränkungen wie bei Mebrofenin. Um bei der hepatobiliären Sequenzszintigraphie eine zur MRT vergleichbare zeitliche und räumliche Auflösung zu erreichen, ist eine signifikante Beschleunigung der SPECT-Akquisition von Nöten (Winant et al 2012). Die MRT ermöglicht hingegen bereits heute die Aufnahme eines 3D-Datensatzes der gesamten Leber innerhalb von 2,1 Sekunden mit einer sehr hohen räumlichen Auflösung von 1,2 x 1,2 x 3 mm (Michaely et al 2013). Somit steht die erforderliche Technik bereits zur Verfügung, auch wenn diese Sequenz bisher nur an relativ modernen Geräten mit einer Feldstärke von 3 Tesla möglich ist. Eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung ist für die Verwendung eines Mehrkompartimentmodells erforderlich, da nur so die Input-Funktion aus Pfortader und Leberarterie bestimmt werden kann. Ein weiterer Nachteil der nuklearmedizinischen Techniken ist die erforderliche und technisch aufwendige Schwächungskorrektur sowie die daraus resultierende Signalungleichheit (Saito et al 2014; Kashiwagi et al 2002).

Vergleichen mit einem globalen Leberfunktionstest wie dem ICG- oder dem LiMAx-Test besteht der Vorteil der bildgestützten Tests in der zusätzlichen regionalen Informationsebene der Leberfunktion. Dies ist insbesondere dann ein wichtiger Aspekt, wenn die Leberfunktion inhomogen verteilt ist. Dies kann bei einer länger bemit daraus folgender Atrophie - typisch beim stehenden Cholestase cholangiozellulären Karzinom, bei eine bestehenden Pfortaderthrombose oder bei bereits erfolgten lokal-ablativen Therapien der Fall sein. Nach der Pfortaderembolisation besteht ebenfalls eine inhomogene Funktionsverteilung, hier konnte durch die HBS-Szintigraphie oder einen seitengetrennten ICG-Test mittels separater biliärer Drainagen gezeigt werden, dass die Funktion des nicht-embolisierten Leberanteils bereits vor dem Volumenzuwachs ansteigt (Beppu et al 2011; Uesaka et al 1996; de Graaf et al 2011; de Graaf et al 2011). Dieser Funktionszuwachs bereits 14 Tage nach der Pfortaderembolisation konnte erstmals durch die Gd-EOB-verstärkte MRT nachgewiesen werden (Originalarbeit 6). Hierfür wurde die Signalausbeute durch die Erhöhung des Flipwinkels erhöht, so dass eine maximale Abhängigkeit des gemessenen Signals von der Gadolinium-Konzentration besteht (Originalarbeit 5). Nachteil dieser technischen Veränderung ist eine höhere Energieabgabe an den Patienten, die jedoch in der gegenwärtigen Studie zu keiner Überschreitung des Grenzwertes von 4 W/kg geführt hat.

Für die vorgestellten Studien sind einige Limitationen zu diskutieren. Die z.T. relativ geringen Patientenzahlen ist dadurch zu erklären, dass die erweiterte Hemihepatektomie eine selten durchgeführte Operation ist und die häufig körperlich eingeschränkten Patienten vielfach nicht in der Lage sind, zusätzliche Untersuchungen zu absolvieren. Für die Pfortaderembolisation kommen aus diesem kleinen Kollektiv nur diejenigen Patienten in Frage, bei denen ein zu kleines postoperatives Lebervolumen ermittelt wird. Zudem sind Morbidität und Komplikationsraten eher hoch und einige Komplikationen erschweren die Untersuchung im MRT oder in der Szintigraphie, z.B. bei einer erforderlichen Beatmungstherapie. Hinsichtlich der ausgewerteten Parameter im MRT beschränken sich die vorgestellten Untersuchungen auf zwei Zeitpunkte, die native Phase und die hepatobiliäre Phase nach 20 Minuten. Diese werden bereits in selber Technik bereits routinemäßig durchgeführt, somit lassen sich das relative Enhancement oder der Hepatocellular Uptake Index durchgängig erheben und sind zudem sehr robust gegenüber Artefakten wie beispielsweise durch mangelnde Atemanhaltefähigkeit. Eine Auswertung dynamischer Parameter, d.h. mit Berechnung der Aufnahme in den Hepatozyten und biliärer Extraktionsfraktion liefert durch die geringere Abhängigkeit von der Perfusion möglicherweise ge-

nauere Funktionswerte. Eine weitere Limitation der Gd-EOB-MRT ist die Abhängigkeit von der Serumbilirubinkonzentration, da für Bilirubin und Gd-EOB – wie auch für ICG – eine kompetitive Hemmung am OATS-Transporter besteht (Schmitz et al 1996; Pascolo et al 1999; Motosugi et al 2009; Takao et al 2011; Gschwend et al 2011).

Ziel aller Bemühungen ist ein globaler Leberfunktionstest mittels in die präoperative Diagnostik integrierter Gd-EOB-verstärkte MRT. Dieser soll durch seine inhärenten Vorteile sowohl die globalen Leberfunktionstests als auch die nuklearmedizinischen Verfahren obsolet machen. Um diesen Zustand zu erreichen sind weitere Untersuchungen und technische Verbesserungen notwendig. Wie oben ausgeführt liegt eine für die dynamische Datenakquisition ausreichend schnelle und hoch aufgelöste T1gewichtete MRT-Sequenz mittlerweile vor (Michaely et al 2013). Schnelle T1-gewichtete 3D-Sequenzen bilden die technische Grundlage für die hepatobiliäre Sequenz-MRT. Die Daten lassen sich aufgrund der hohen räumlichen Auflösung und der durch die hohe zeitliche Auflösung geringen Bewegungsartefakte sowohl für die gewohnte visuelle Beurteilung des Kontrastmittelverhaltens von Leberläsionen oder der Lebergefäße als auch für die funktionelle Auswertung nutzen.

Problematisch bei der Datenauswertung sind Bewegungen der Leber zwischen den einzelnen Messpunkten. Mit zunehmender zeitlicher Auflösung werden diese zwar immer geringer, dennoch ist eine Bewegungskorrektur erforderlich. Hierfür liegen bisher vor allem Erfahrungen bei der Nierenperfusionsmessung im MRT vor (Lietzmann et al 2012; Hamy et al 2014; Lin et al 2008), eine Anwendung auf die Leber und nachfolgende Evaluation verschiedener Algorithmen steht jedoch noch aus.

Neben den noch zu überwindenden Hürden der Datengewinnung besteht auch noch Unsicherheit hinsichtlich des optimalen Modells zur Auswertung und des geeignetsten aus diesem Modell hervorgehenden Parameters. Nilsson et al. beschrieben als erstes die an die Szintigraphie angelehnte Berechnung der hepatischen Extraktionsfraktion durch eine Dekonvolutionsanalyse basierend auf der portalvenösen Eingangsfunktion und der Parenchymantwort der Leber (Nilsson et al 2009). Die Validität dieses Ansatzes konnten sie bei der primär-biliären Zirrhose, der Leberzirrhose und der primär-sklerosierenden Cholangitis zeigen (Nilsson et al 2010; Nilsson et al 2013; Nilsson et al 2014). Sourbron et al. konnten dieses Modell mittels einer gesteigerten zeitlichen Auflösung noch verfeinern, indem sie die Leberarterie als
weitere Eingangsfunktion aufnahmen und die Parenchymantwort mit höherer Genauigkeit einbezogen (Sourbron et al 2012). Die hohe Messfrequenz führte jedoch zu einer eingeschränkten räumlichen Auflösung und damit einer eingeschränkten Verwendbarkeit der Messergebnisse jenseits der funktionellen Information. Dies führte zum Versuch der Reduktion der notwendigen Messpunkte bis zu lediglich 5 Messungen von lediglich je 10 Sekunden Messdauer und der Auswertung mittels eines sogenannten Patlak-Modells (Patlak et al 1983; Pedersen et al 2004). Dieser Ansatz zeigt ebenfalls vielversprechende Ergebnisse zur Evaluation einer Leberzirrhose und korreliert mit der GSA-Szintigraphie und dem ICG-Test (Saito et al 2012; Saito et al 2014). Die vorläufig neueste Entwicklung ist ein mit Methoden aus der Systembiologie entwickeltes mechanistisches Modell zur Vorhersage der Berechnung der Leberfunktion aus dem Gd-EOB-verstärkten MRT (Forsgren et al 2014). Es lässt sich auf Daten mit einer niedrigen zeitlichen Auflösung wie sie in der klinischen Routinebildgebung akquiriert werden anwenden und berücksichtigt alle dem Kontrastmittel zugänglichen Kompartimente.

Messlatte für alle unterschiedlichen Verfahren ist eine Korrelation mit der postoperativen Leberfunktion nach Leberresektion, d.h. eine möglichst präzise Vorhersage der postoperativen Funktion und des Auftretens eines postoperativen Leberversagens aus der präoperativen funktionellen Bildgebung. Wenn diese Korrelation stichhaltig beweisen ist, wird die Gd-EOB-verstärkte MRT als alleiniges Verfahren alle notwendigen Informationen vor einer Leberresektion generierten können.

Neben der Hauptanwendung in der Leberchirurgie sind weitere Anwendungsfelder eines bildgestützten Leberfunktionstests denkbar. Eine liegt bei der Dosisfindung vor einer Radioembolisation (Selective Internal Radiation Therapy, SIRT). Hierbei wird eine hohe Dosis an mit Yttrium-90 beladenen Mikrosphären über die Leberarterie appliziert (Salem, & Thurston 2006; Lewandowski et al 2007; Salem et al 2007). Die β-Strahlung führt aufgrund der vorwiegenden arteriellen Blutversorgung von Leberneoplasien zu einer Tumorzellreduktion, jedoch ist die Leberfunktionseinschränkung durch die Mitbestrahlung gesunder Hepatozyten oftmals eine Limitation bzw. führt zur Komplikation des postinterventionellen Leberversagens (Sangro et al 2008; Gil-Alzugaray et al 2012). Eine Einbeziehung der Leberfunktion in die Dosisbestimmung findet momentan nicht statt, es werden lediglich Grenzwerte für übliche Laborwerte wie den Serumbilirubinspiegel vorgeschlagen. Oftmals wird die Radioembolisation zur Schonung des gesunden Leberparenchyms einseitig, d.h. nur für das Territorium der linken oder rechten Leberarterie, durchgeführt (Seidensticker et al 2012). Eine regionale Leberfunktionsmessung könnte daher sinnvoll in die Dosimetrie einbezogen werden, zumal die Gd-EOB-verstärkte MRT bereits vielfach zur Verlaufskontrolle der Tumorläsionen durchgeführt wird.

Ein weiteres Feld sind die diffusen Lebererkrankungen wie die primär-biliäre Zirrhose oder die primär-sklerosierende Cholangitis (Hope et al 2014). Ein bildgestützter Leberfunktionstest könnte sowohl für die frühe Diagnosefindung als auch für das Therapiemonitoring eingesetzt werden. Im Frühstadium ist oftmals die globale Funktion noch nicht eingeschränkt, mit einem regionalen Leberfunktionstest sind aber möglicherweise bereits Zonen reduzierter Funktion erkennbar. Erste Ergebnisse deuten auf eine hohe Sensitivität des Gd-EOB-verstärkten MRT hin (Nilsson et al 2010; Nilsson et al 2014). Die Erkennung des am meisten betroffenen Areals könnte darüber hinaus zur Lokalisation der geeignetsten Stelle für eine diagnostische Leberbiopsie von Nutzen sein.

Obwohl es sich um ein relativ neues Verfahren handelt – Gd-EOB als MRT-Kontrastmittel wurde in Deutschland erst 2004 zugelassen – wurden in den letzten Jahren große Fortschritte zur Verwendung als bildgestützter Leberfunktionstest gemacht. Die hier ausgeführten vielfältigen Vorzüge sowie die Integration in die Routinediagnostik und die damit verbundene Kostenneutralität werden sowohl in der Hepatologie als auch in der Leberchirurgie neue Möglichkeiten eröffnen.

IV. Zusammenfassung

Die chirurgische Resektion zur kurativen Behandlung primärer und sekundärer Lebermalignome strebt eine maximale Radikalität zur Erreichung eines tumorfreien Zustandes an. Hieraus ergibt sich eine Gratwanderung zwischen möglichst großem zu resezierenden Volumen auf der einen und dem Verhindern eines postoperativen Leberversagens auf der anderen Seite. Die präoperative radiologische Diagnostik, die Konditionierung durch die interventionell-radiologische Pfortaderembolisation und die Vorhersage des postoperativen Leberversagens sind daher von großer Bedeutung.

Ziel der vorliegenden Studien war eine Optimierung der Pfortaderembolisation zur Erhöhung der Hypertrophierate bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil und die Evaluation des Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest.

In **Originalarbeit 1** wurde die Pfortaderembolisation (PVE) mittels Polyvinylalkohol-Partikeln (PVA-Gruppe) mit einer zusätzlichen zentralen Okklusion durch einen Amplatzer Vascular Plug (AVP) und/oder Coils (AVP/Coil-Gruppe) hinsichtlich der Hypertrophierate des links-lateralen Sektors (Lebersegmente II + III) verglichen. Es konnten 40 Patienten in die PVA-Gruppe und 35 Patienten in die AVP/Coil-Gruppe eingeschlossen werden. Der prozentuale Volumenzuwachs in der PVA-Gruppe betrug 30,1 % und 53,3 % in der AVP/Coil-Gruppe-Gruppe und lag damit bei zusätzlicher zentraler Okklusion signifikant höher (p = 0,003). Die Komplikationsrate in der AVP/Coil-Gruppe war höher als in der PVA-Gruppe, es kam jedoch zu keiner Komplikation, die die anschließende Operation verzögerte oder unmöglich machte.

In **Originalarbeit 2** wurden die in der MRT und CT entstehenden Artefakte durch Coils mit denen des AVP vergleichen. Da das Embolisationsmaterial im Leberhilus an einer kritischen Stelle liegt, können Artefakte durch das Embolisationsmaterial die Beurteilung einer postinterventionellen Bildgebung erschweren. Bei 13 Patienten wurde eine Embolisation mit einem AVP und bei 7 Patienten eine Embolisation mit Coils durchgeführt. Die Artefakte durch Coils waren in der CT deutlich ausgeprägter als in den T1- und T2-gewichteten MRT-Sequenzen (p < 0,05). Der Artefaktdurchmesser durch den AVP war in den T1-Sequenzen höher als in den T2-Sequenzen und in der CT. Insgesamt war der Grad an Artefakten durch AVP jedoch so gering, dass keine Beeinträchtigung der Diagnosequalität bestand. Bei Coils bestand in der CT zum Teil eine eingeschränkte Beurteilbarkeit.

Nun wurde der bisherige Goldstandard an bildgestützten Leberfunktionstests – die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie – untersucht. Ein neues Untersuchungsprotokoll, bei dem der szintigraphische Detektor in rechts anterior-obliquer Position ausgerichtet war, wurde in **Originalarbeit 3** evaluiert. Der Ausrichtungswinkel hierfür wurde direkt auf dem Untersuchungstisch im vorherigen Niedrigdosis-CT bestimmt. Es wurden 14 Patienten in die Studie eingeschlossen. Für die strenge ap-Orientierung wurde ein relatives Überlappungsvolumen bezogen auf das Gesamtlebervolumen von durchschnittlich 31,3 % ermittelt, bei dem rotierten Detektor mit dem Winkel aus dem vorherigen Schwächungskorrektur-CT betrug es 3,6 %. Eine seitengetrennte szintigraphische Leberfunktionsmessung sollte daher mit rechts anterior-oblique rotiertem Detektor durchgeführt werden.

Um die Validität der Gd-EOB-verstärkten MRT als bildgestütztem Leberfunktionstest zu evaluieren, wurde in Originalarbeit 4 ein Vergleich mit der hepatobiliären Sequenzszintigraphie durchgeführt. Verglichen wurde die Bestimmung der seitengetrennten Funktion 14 Tage nach Pfortaderembolisation. Insgesamt konnten 14 Patienten eingeschlossen werden, die beide Untersuchungen innerhalb von 24h absolvierten. Der Mebrofenin Uptake korrelierte statistisch signifikant mit dem Relativen Enhancement (RE) und dem Hepatocellular Uptake Index (HUI) für beide Leberlappen. Die aus den jeweiligen Verfahren berechneten prozentualen Funktionsanteile aus den jeweiligen Verfahren korrelierten ebenfalls statisch signifikant miteinander ($r^2 = 0.775$; p = 0.002). Basierend auf diesen Ergebnissen kann die Gd-EOB-verstärkte MRT die hepatobiliären Sequenzszintigraphie mittels ^{99m}Tc-Mebrofenin zur Bestimmung der seitengetrennten Leberfunktion ersetzen.

Die folgenden beiden Studien beziehen sich auf die Gd-EOB-verstärkte MRT. In **Originalarbeit 5** wurde der Effekt einer Flipwinkelerhöhung beim Gd-EOB-verstärkten MRT nach Pfortaderembolisation evaluiert. Hierfür wurden zwei vergeichbare T1-VIBE-Sequenzen mit 10° und 30° Flipwinkel jeweils vor und 20 Minuten nach intravenöser Applikation von Gd-EOB gemessen. Anschließend wurde für jedes Flipwinkelpaar das relative Enhancement (RE) ermittelt. In dieser Studie konnten zehn Patienten nach rechtsseitiger Pfortaderembolisation ausgewertet werden. Das RE des rechten Leberlappens betrug 0,52 bei 10° Flipwinkel und 1,41 bei 30°. Das RE

des linken Leberlappens betrug 0,58 bei 10° und 2,05 bei 30°. In beiden Leberlappen war das RE bei 30° Flipwinkel signifikant höher als bei 10°. Die Flipwinkelerhöhung auf 30° führt zu einem verbesserten Kontrastmittelsignal und dadurch zu einer Erhöhung der Sensitivität bei der Detektion kleinerer Unterschiede in der Kontrastmittelaufnahme.

Zuletzt konnte in **Originalarbeit 6** der Funktionszuwachs des nicht-embolisierten Leberanteils nach der Pfortaderembolisation gezeigt werden. Dieser Funktionsanstieg kann durch die Volumetrie nicht adäquat abgebildet werden, da er die bloße Hypertrophierate übersteigt. Hierfür wurden zehn Patienten unmittelbar vor und 14 Tage nach rechtsseitiger PVE mittels Gd-EOB-verstärktem MRT untersucht. Es wurde seitengetrennt für beide Untersuchungszeitpunkte das relative Enhancement (RE) und der Hepatocellular Uptake Index (HUI) berechnet. Das RE im rechten Leberlappen (RLL) betrug 1,95 vor PVE und 1,41 nach PVE, für den linken Leberlappen (LLL) betrug es 1,18 vor PVE und 2,05 nach PVE. Der HUI im RLL betrug 1.829 vor PVE und 1.511 nach PVE, für den LLL betrug er 1.006 vor PVE und 1.477 nach PVE, damit sank er im RLL statistisch signifikant ab und stieg im LLL statistisch signifikant an (p < 0,05). Schon 14 Tage nach PVE kommt es zu einer signifikanten Funktionsverschiebung, die mittels Gd-EOB-verstärktem MRT dargestellt werden kann.

Eine wesentliche **Limitation** der hier vorgestellten Studien sind die z.T. relativ geringen Patientenzahlen. Diese sind primär dadurch zu erklären, dass die erweiterte Hemihepatektomie eine selten durchgeführte Operation ist und die häufig körperlich eingeschränkten Patienten vielfach nicht in der Lage sind, zusätzliche Untersuchungen zu absolvieren.

Die vorgestellten Studien konnten sowohl die Effektivität, die Sicherheit als auch die geringe Beeinträchtigung einer folgenden Bildgebung des Amplatzer Vascular Plug zur zentralen Okklusion bei der Pfortaderembolisation belegen. Zudem liefern die Ergebnisse zur Gd-EOB-verstärkten MRT zukunftsweisende Anwendungsfelder für einen neuen bildgestützten Leberfunktionstest, nachdem er im Modell der Pfortaderembolisation mit ihrer künstlich herbeigeführten Funktionsinhomogenität evaluiert wurde.

V. Literaturverzeichnis

Abdalla, E.K., 2010, Portal vein embolization (prior to major hepatectomy) effects on regeneration, resectability, and outcome, *J Surg Oncol*, 102(8), pp. 960-7. http://dx.doi.org/10.1002/jso.21654

Abdalla, E.K., Barnett, C.C., Doherty, D., Curley, S.A. & Vauthey, J.N., 2002, Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization, *Archives of surgery (Chicago, III. : 1960)*, 137(6), pp. 675-80; discussion 680-1. http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.137.6.675

Abdalla, E.K., Hicks, M.E. & Vauthey, J.N., 2001, Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects, *Br J Surg*, 88(2), pp. 165-75. http://dx.doi.org/ 10.1046/j.1365-2168.2001.01658.x

Abdalla, E.K., Hicks, M.E. & Vauthey, J.N., 2002, Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects, *Br J Surg*, 88(2), pp. 165-75.

Abulkhir, A., Limongelli, P., Healey, A.J., Damrah, O., Tait, P., Jackson, J., Habib, N. & Jiao, L.R., 2008, Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis, *Ann Surg*, 247(1), pp. 49-57. http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815f6e5b

Akaki, S., Mitsumori, A., Kanazawa, S., Togami, I., Takeda, Y., Joja, I. & Hiraki, Y., 1998, Technetium-99m-DTPA-galactosyl human serum albumin liver scintigraphy evaluation of regional CT/MRI attenuation/signal intensity differences, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 39(3), pp. 529-32.

am Esch, J.S., Knoefel, W.T., Klein, M., Ghodsizad, A., Fuerst, G., Poll, L.W., Piechaczek, C., Burchardt, E.R., Feifel, N., Stoldt, V., Stockschläder, M., Stoecklein, N., Tustas, R.Y., Eisenberger, C.F., Peiper, M., Häussinger, D. & Hosch, S.B., 2005, Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration, *Stem Cells*, 23(4), pp. 463-70. http://dx.doi.org/10.1634/stemcells.2004-0283

Aoki, T., Imamura, H., Hasegawa, K., Matsukura, A., Sano, K., Sugawara, Y., Kokudo, N. & Makuuchi, M., 2004, Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma, *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 139(7), pp. 766-74. http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.139.7.766

Ardito, F., Vellone, M., Barbaro, B., Grande, G., Clemente, G., Giovannini, I., Federico, B., Bonomo, L., Nuzzo, G. & Giuliante, F., 2013, Right and extended-right hepatectomies for unilobar colorectal metastases: impact of portal vein embolization on long-term outcome and liver recurrence, *Surgery*, 153(6), pp. 801-10. http:/ /dx.doi.org/10.1016/j.surg.2013.02.001

Avritscher, R., de Baere, T., Murthy, R., Deschamps, F. & Madoff, D.C., 2008, Percutaneous transhepatic portal vein embolization: rationale, technique, and outcomes, *Seminars in interventional radiology*, 25(2), pp. 132-45. http://dx.doi.org/ 10.1055/s-2008-1076686

Bae, K.E., Kim, S.Y., Lee, S.S., Kim, K.W., Won, H.J., Shin, Y.M., Kim, P.N. & Lee, M.G., 2012, Assessment of hepatic function with Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatic MRI, *Dig Dis*, 30(6), pp. 617-22. http://dx.doi.org/10.1159/000343092

de Baere, T., Roche, A., Elias, D., Lasser, P., Lagrange, C. & Bousson, V., 1996, Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications, *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 24(6), pp. 1386-91. http://dx.doi.org/10.1053/ jhep.1996.v24.pm0008938166

Bashir, M.R. & Merkle, E.M., 2011, Improved liver lesion conspicuity by increasing the flip angle during hepatocyte phase MR imaging, *European radiology*, 21(2), pp. 291-4. http://dx.doi.org/10.1007/s00330-010-1917-1

Bashir, M.R., Husarik, D.B., Ziemlewicz, T.J., Gupta, R.T., Boll, D.T. & Merkle, E.M., 2012, Liver MRI in the hepatocyte phase with gadolinium-EOB-DTPA: does increasing the flip angle improve conspicuity and detection rate of hypointense lesions? *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 35(3), pp. 611-6. http://dx.doi.org/ 10.1002/jmri.22850

Bennink, R.J., Dinant, S., Erdogan, D., Heijnen, B.H., Straatsburg, I.H., van Vliet, A.K. & van Gulik, T.M., 2004, Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 45(6), pp. 965-71.

Bennink, R.J., Tulchinsky, M., de Graaf, W., Kadry, Z. & van Gulik, T.M., 2012, Liver function testing with nuclear medicine techniques is coming of age, *Seminars in*

nuclear medicine, 42(2), pp. 124-37. http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2011.10.003

Bent, C.L., Low, D., Matson, M.B., Renfrew, I. & Fotheringham, T., 2009, Portal vein embolization using a nitinol plug (Amplatzer vascular plug) in combination with his-toacryl glue and iodinized oil: adequate hypertrophy with a reduced risk of nontarget embolization, *Cardiovascular and interventional radiology*, 32(3), pp. 471-7. http://dx.doi.org/10.1007/s00270-009-9515-9

Beppu, T., Hayashi, H., Okabe, H., Masuda, T., Mima, K., Otao, R., Chikamoto, A., Doi, K., Ishiko, T., Takamori, H., Yoshida, M., Shiraishi, S., Yamashita, Y. & Baba, H., 2011, Liver functional volumetry for portal vein embolization using a newly developed 99mTc-galactosyl human serum albumin scintigraphy SPECT-computed tomography fusion system, *J Gastroenterol*, 46(7), pp. 938-43. http://dx.doi.org/ 10.1007/s00535-011-0406-x

Brown, P.H., Juni, J.E., Lieberman, D.A. & Krishnamurthy, G.T., 1988, Hepatocyte versus biliary disease: a distinction by deconvolutional analysis of technetium-99m IDA time-activity curves, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 29(5), pp. 623-30.

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

Capussotti, L., Muratore, A., Ferrero, A., Anselmetti, G.C., Corgnier, A. & Regge, D., 2005, Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches, *Archives of surgery (Chicago, III. : 1960)*, 140(11), pp. 1100-3. http://dx.doi.org/ 10.1001/archsurg.140.11.1100

Chun, Y.S., Ribero, D., Abdalla, E.K., Madoff, D.C., Mortenson, M.M., Wei, S.H. & Vauthey, J.N., 2008, Comparison of two methods of future liver remnant volume measurement, *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 12(1), pp. 123-8. http://dx.doi.org/10.1007/s11605-007-0323-8

Covey, A.M., Tuorto, S., Brody, L.A., Sofocleous, C.T., Schubert, J., von Tengg-Kobligk, H., Getrajdman, G.I., Schwartz, L.H., Fong, Y. & Brown, K.T., 2005, Safety and efficacy of preoperative portal vein embolization with polyvinyl alcohol in 58 pa-

tients with liver metastases, *AJR. American journal of roentgenology*, 185(6), pp. 1620-6. http://dx.doi.org/10.2214/AJR.04.1593

Cruite, I., Schroeder, M., Merkle, E.M. & Sirlin, C.B., 2010, Gadoxetate disodiumenhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver, *AJR. American journal of roentgenology*, 195(1), pp. 29-41. http:/ /dx.doi.org/10.2214/AJR.10.4538

Denecke, T., Seehofer, D., Steffen, I.G., Grieser, C., Stelter, L., Schnapauff, D., Rothe, J.H., Weigelt, A., Pech, M., Langrehr, J., Podrabsky, P., Neuhaus, P. & Hänninen, E.L., 2011, Arterial versus portal venous embolization for induction of hepatic hypertrophy before extended right hemihepatectomy in hilar cholangiocarcinomas: a prospective randomized study, *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 22(9), pp. 1254-62. http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2011.04.014

Dinant, S., de Graaf, W., Verwer, B.J., Bennink, R.J., van Lienden, K.P., Gouma, D.J., van Vliet, A.K. & van Gulik, T.M., 2007, Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 48(5), pp. 685-92. http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.106.038430

Dixon, E., Abdalla, E., Schwarz, R.E. & Vauthey, J.N., 2010, AHPBA/SSO/SSAT sponsored Consensus Conference on Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma, *HPB (Oxford)*, 12(5), pp. 287-8. http://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00184.x

Ebata, T., Yokoyama, Y., Igami, T., Sugawara, G., Takahashi, Y. & Nagino, M., 2012, Portal vein embolization before extended hepatectomy for biliary cancer: current technique and review of 494 consecutive embolizations, *Dig Surg*, 29(1), pp. 23-9. http://dx.doi.org/10.1159/000335718

Elias, D., Ouellet, J.-F., de Baère, T., Lasser, P. & Roche, A., 2002, Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: Long-term results and impact on survival, *Surgery*, 131(3), pp. 294-9. http://dx.doi.org/ 10.1067/msy.2002.120234

Erdogan, D., Heijnen, B.H., Bennink, R.J., Kok, M., Dinant, S., Straatsburg, I.H., Gouma, D.J. & van Gulik, T.M., 2004, Preoperative assessment of liver function: a

comparison of 99mTc-Mebrofenin scintigraphy with indocyanine green clearance test, *Liver Int*, 24(2), pp. 117-23. http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2004.0901.x

Ferrero, A., Viganò, L., Polastri, R., Muratore, A., Eminefendic, H., Regge, D. & Capussotti, L., 2007, Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study, *World J Surg*, 31(8), pp. 1643-51. http:/ /dx.doi.org/10.1007/s00268-007-9123-2

Forsgren, M.F., Dahlqvist Leinhard, O., Dahlström, N., Cedersund, G. & Lundberg, P., 2014, Physiologically realistic and validated mathematical liver model revels hepatobiliary transfer rates for Gd-EOB-DTPA using human DCE-MRI data, *PLoS One*, 9(4), pp. e95700. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0095700

Fürst, G., Schulte am Esch, J., Poll, L.W., Hosch, S.B., Fritz, L.B., Klein, M., Godehardt, E., Krieg, A., Wecker, B., Stoldt, V., Stockschläder, M., Eisenberger, C.F., Mödder, U. & Knoefel, W.T., 2007, Portal vein embolization and autologous CD133+ bone marrow stem cells for liver regeneration: initial experience, *Radiology*, 243(1), pp. 171-9. http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2431060625

Ghibellini, G., Leslie, E.M., Pollack, G.M. & Brouwer, K.L., 2008, Use of tc-99m mebrofenin as a clinical probe to assess altered hepatobiliary transport: integration of in vitro, pharmacokinetic modeling, and simulation studies, *Pharm Res*, 25(8), pp. 1851-60. http://dx.doi.org/10.1007/s11095-008-9597-0

Gil-Alzugaray, B., Chopitea, A., Iñarrairaegui, M., Bilbao, J.I., Rodriguez-Fraile, M., Rodriguez, J., Benito, A., Dominguez, I., D'Avola, D., Herrero, J.I., Quiroga, J., Prieto, J. & Sangro, B., 2012, Prognostic factors and prevention of radioembolizationinduced liver disease, *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57(3), pp. 1078-87. http://dx.doi.org/10.1002/hep.26191

de Graaf, W., Bennink, R.J., Heger, M., Maas, A., de Bruin, K. & van Gulik, T.M., 2011, Quantitative assessment of hepatic function during liver regeneration in a standardized rat model, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 52(2), pp. 294-302. http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.110.078360

de Graaf, W., Bennink, R.J., Veteläinen, R. & van Gulik, T.M., 2010, Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 51(5), pp. 742-52. http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.109.069435

de Graaf, W., Häusler, S., Heger, M., van Ginhoven, T.M., van Cappellen, G., Bennink, R.J., Kullak-Ublick, G.A., Hesselmann, R., van Gulik, T.M. & Stieger, B., 2011, Transporters involved in the hepatic uptake of (99m)Tc-mebrofenin and indocyanine green, *Journal of hepatology*, 54(4), pp. 738-45. http://dx.doi.org/10.1016/ j.jhep.2010.07.047

de Graaf, W., van den Esschert, J.W., van Lienden, K.P. & van Gulik, T.M., 2009, Induction of tumor growth after preoperative portal vein embolization: is it a real problem? *Ann Surg Oncol*, 16(2), pp. 423-30. http://dx.doi.org/10.1245/ s10434-008-0222-6

de Graaf, W., van Lienden, K.P., Dinant, S., Roelofs, J.J., Busch, O.R., Gouma, D.J., Bennink, R.J. & van Gulik, T.M., 2010, Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection, *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 14(2), pp. 369-78. http://dx.doi.org/10.1007/s11605-009-1085-2

de Graaf, W., van Lienden, K.P., van den Esschert, J.W., Bennink, R.J. & van Gulik, T.M., 2011, Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization, *Br J Surg*, 98(6), pp. 825-34. http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7456

de Graaf, W., van Lienden, K.P., van Gulik, T.M. & Bennink, R.J., 2010, (99m)Tcmebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 51(2), pp. 229-36. http:/ /dx.doi.org/10.2967/jnumed.109.069724

Gschwend, S., Ebert, W., Schultze-Mosgau, M. & Breuer, J., 2011, Pharmacokinetics and imaging properties of Gd-EOB-DTPA in patients with hepatic and renal impairment, *Investigative radiology*, 46(9), pp. 556-66. http://dx.doi.org/10.1097/ RLI.0b013e31821a218a

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

Hamm, B., Staks, T., Mühler, A., Bollow, M., Taupitz, M., Frenzel, T., Wolf, K.J., Weinmann, H.J. & Lange, L., 1995, Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a

hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging, *Radio-logy*, 195(3), pp. 785-92. http://dx.doi.org/10.1148/radiology.195.3.7754011

Hamy, V., Dikaios, N., Punwani, S., Melbourne, A., Latifoltojar, A., Makanyanga, J., Chouhan, M., Helbren, E., Menys, A., Taylor, S. & Atkinson, D., 2014, Respiratory motion correction in dynamic MRI using robust data decomposition registration - application to DCE-MRI, *Med Image Anal*, 18(2), pp. 301-13. http://dx.doi.org/ 10.1016/j.media.2013.10.016

Hemming, A.W., Reed, A.I., Howard, R.J., Fujita, S., Hochwald, S.N., Caridi, J.G., Hawkins, I.F. & Vauthey, J.N., 2003, Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy, *Ann Surg*, 237(5), pp. 686-91; discussion 691-3. http:/ /dx.doi.org/10.1097/01.SLA.0000065265.16728.C0

Hendrikse, N.H., Kuipers, F., Meijer, C., Havinga, R., Bijleveld, C.M., van der Graaf, W.T., Vaalburg, W. & de Vries, E.G., 2004, In vivo imaging of hepatobiliary transport function mediated by multidrug resistance associated protein and P-glycoprotein, *Cancer Chemother Pharmacol*, 54(2), pp. 131-8. http://dx.doi.org/10.1007/ s00280-004-0793-2

Hirai, I., Kimura, W., Fuse, A., Suto, K. & Urayama, M., 2003, Evaluation of preoperative portal embolization for safe hepatectomy, with special reference to assessment of nonembolized lobe function with 99mTc-GSA SPECT scintigraphy, *Surgery*, 133(5), pp. 495-506. http://dx.doi.org/10.1067/msy.2003.138

Hope, T.A., Ohliger, M.A. & Qayyum, A., 2014, MR imaging of diffuse liver disease: from technique to diagnosis, *Radiologic clinics of North America*, 52(4), pp. 709-24. http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2014.02.016

Imamura, H., Shimada, R., Kubota, M., Matsuyama, Y., Nakayama, A., Miyagawa, S., Makuuchi, M. & Kawasaki, S., 1999, Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients, *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 29(4), pp. 1099-105. http://dx.doi.org/10.1002/hep.510290415

Kaibori, M., Ha-Kawa, S.K., Maehara, M., Ishizaki, M., Matsui, K., Sawada, S. & Kwon, A.H., 2011, Usefulness of Tc-99m-GSA scintigraphy for liver surgery, *Annals of nuclear medicine*, 25(9), pp. 593-602. http://dx.doi.org/10.1007/s12149-011-0520-0

Kanzler, S., Teufel, A. & Galle, P.R., 2007, [Liver function test to predict hepatic failure after liver resection--expensive and without clinical relevance?], *Zentralbl Chir*, 132(4), pp. 267-73. http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-981197

Kashiwagi, T., Yutani, K., Fukuchi, M., Naruse, H., Iwasaki, T., Yokozuka, K., Inoue, S. & Kondo, S., 2002, Correction of nonuniform attenuation and image fusion in SPECT imaging by means of separate X-ray CT, *Annals of nuclear medicine*, 16(4), pp. 255-61.

Katsube, T., Okada, M., Kumano, S., Hori, M., Imaoka, I., Ishii, K., Kudo, M., Kitagaki, H. & Murakami, T., 2011, Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging, *Investigative radiology*, 46(4), pp. 277-83. http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e318200f67d

Katsube, T., Okada, M., Kumano, S., Imaoka, I., Kagawa, Y., Hori, M., Ishii, K., Tanigawa, N., Imai, Y., Kudo, M. & Murakami, T., 2012, Estimation of liver function using T2* mapping on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging, *European journal of radiology*, 81(7), pp. 1460-4. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.03.073

Kim, T., Murakami, T., Hasuike, Y., Gotoh, M., Kato, N., Takahashi, M., Miyazawa, T., Narumi, Y., Monden, M. & Nakamura, H., 1997, Experimental hepatic dysfunction: evaluation by MRI with Gd-EOB-DTPA, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 7(4), pp. 683-8.

Kokudo, N., Vera, D.R. & Makuuchi, M., 2003, Clinical application of TcGSA, *Nuclear medicine and biology*, 30(8), pp. 845-9.

Krishnamurthy, S. & Krishnamurthy, G.T., 1989, Technetium-99m-iminodiacetic acid organic anions: review of biokinetics and clinical application in hepatology, *Hepatology* (*Baltimore, Md.*), 9(1), pp. 139-53.

Lan, J.A., Chervu, L.R., Johansen, K.L. & Wolkoff, A.W., 1988, Uptake of technetium 99m hepatobiliary imaging agents by cultured rat hepatocytes, *Gastroenterology*, 95(6), pp. 1625-31.

Lee, N.K., Kim, S., Lee, J.W., Lee, S.H., Kang, D.H., Kim, G.H. & Seo, H.I., 2009, Biliary MR imaging with Gd-EOB-DTPA and its clinical applications, *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 29(6), pp. 1707-24. http://dx.doi.org/10.1148/rg.296095501 Lewandowski, R.J., Sato, K.T., Atassi, B., Ryu, R.K., Nemcek, A.A., Kulik, L., Geschwind, J.F., Murthy, R., Rilling, W., Liu, D., Bester, L., Bilbao, J.I., Kennedy, A.S., Omary, R.A. & Salem, R., 2007, Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations, *Cardiovascular and interventional radiology*, 30(4), pp. 571-92. http://dx.doi.org/10.1007/s00270-007-9064-z

Libicher, M., Herbrik, M., Stippel, D., Poggenborg, J., Bovenschulte, H. & Schwabe, H., 2010, [Portal vein embolization using the amplatzer vascular plug II: preliminary results], *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklear-medizin*, 182(6), pp. 501-6. http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1110019

Lietzmann, F., Zöllner, F.G., Attenberger, U.I., Haneder, S., Michaely, H.J. & Schad, L.R., 2012, DCE-MRI of the human kidney using BLADE: a feasibility study in healthy volunteers, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 35(4), pp. 868-74. http://dx.doi.org/10.1002/jmri.23509

Lin, W., Guo, J., Rosen, M.A. & Song, H.K., 2008, Respiratory motion-compensated radial dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI of chest and abdominal lesions, *Magn Reson Med*, 60(5), pp. 1135-46. http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21740

Loberg, M.D., Cooper, M., Harvey, E., Callery, P. & Faith, W., 1976, Development of new radiopharmaceuticals based on N-substitution of iminodiacetic acid, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 17(7), pp. 633-8.

Madoff, D.C., Abdalla, E.K. & Vauthey, J.N., 2005a, Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care, *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 16(6), pp. 779-90. http://dx.doi.org/ 10.1097/01.RVI.0000159543.28222.73

Madoff, D.C., Abdalla, E.K., Gupta, S., Wu, T.T., Morris, J.S., Denys, A., Wallace, M.J., Morello, F.A., Ahrar, K., Murthy, R., Lunagomez, S., Hicks, M.E. & Vauthey, J.N., 2005b, Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils, *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 16(2 Pt 1), pp. 215-25. http://dx.doi.org/10.1097/01.RVI.0000147067.79223.85

Madoff, D.C., Gupta, S., Pillsbury, E.P., Kan, Z., Tinkey, P.T., Stephens, L.C., Ensor, J.E., Hicks, M.E. & Wright, K.C., 2007, Transarterial versus transhepatic portal vein embolization to induce selective hepatic hypertrophy: a comparative study in swine,

Journal of vascular and interventional radiology : JVIR, 18(1 Pt 1), pp. 79-93. http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2006.10.018

Madoff, D.C., Hicks, M.E., Vauthey, J.N., Charnsangavej, C., Morello, F.A., Ahrar, K., Wallace, M.J. & Gupta, S., 2002, Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations, *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 22(5), pp. 1063-76.

Makuuchi, M., Thai, B.L., Takayasu, K., Takayama, T., Kosuge, T., Gunvén, P., Yamazaki, S., Hasegawa, H. & Ozaki, H., 1990, Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report, *Surgery*, 107(5), pp. 521-7.

Maurer, M.H., Mogl, M.T., Podrabsky, P., Denecke, T., Grieser, C., Fröling, V., Scheurig-Münkler, C., Guckelberger, O. & Kroencke, T.J., 2011, Splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation: treatment with the Amplatzer vascular plug, *Cardiovascular and interventional radiology*, 34(6), pp. 1208-13. http://dx.doi.org/10.1007/s00270-010-0083-9

May, B.J., Talenfeld, A.D. & Madoff, D.C., 2013, Update on portal vein embolization: evidence-based outcomes, controversies, and novel strategies, *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 24(2), pp. 241-54. http://dx.doi.org/10.1016/ j.jvir.2012.10.017

Michaely, H.J., Morelli, J.N., Budjan, J., Riffel, P., Nickel, D., Kroeker, R., Schoenberg, S.O. & Attenberger, U.I., 2013, CAIPIRINHA-Dixon-TWIST (CDT)-volume-interpolated breath-hold examination (VIBE): a new technique for fast time-resolved dynamic 3-dimensional imaging of the abdomen with high spatial resolution, *Investigative radiology*, 48(8), pp. 590-7. http://dx.doi.org/10.1097/ RLI.0b013e318289a70b

Motosugi, U., Ichikawa, T., Oguri, M., Sano, K., Sou, H., Muhi, A., Matsuda, M., Fujii, H., Enomoto, N. & Araki, T., 2011, Staging liver fibrosis by using liver-enhancement ratio of gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, *Magn Reson Imaging*, 29(8), pp. 1047-52. http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2011.05.007

Motosugi, U., Ichikawa, T., Sou, H., Sano, K., Tominaga, L., Kitamura, T. & Araki, T., 2009, Liver parenchymal enhancement of hepatocyte-phase images in Gd-EOB-DT-

PA-enhanced MR imaging: Which biological markers of the liver function affect the enhancement? *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 30(5), pp. 1042-6. http://dx.doi.org/10.1002/jmri.21956

Nagino, M., Kamiya, J., Nishio, H., Ebata, T., Arai, T. & Nimura, Y., 2006, Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up, *Ann Surg*, 243(3), pp. 364-72. http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000201482.11876.14

Narita, M., Hatano, E., Arizono, S., Miyagawa-Hayashino, A., Isoda, H., Kitamura, K., Taura, K., Yasuchika, K., Nitta, T., Ikai, I. & Uemoto, S., 2009, Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma, *J Gastroenterol*, 44(7), pp. 793-8. http://dx.doi.org/10.1007/s00535-009-0056-4

Neuhaus, P., Jonas, S., Settmacher, U., Thelen, A., Benckert, C., Lopez-Hänninen, E. & Hintze, R.E., 2003, Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality, *Langenbecks Arch Surg*, 388(3), pp. 194-200. http://dx.doi.org/10.1007/s00423-003-0383-5

Neuhaus, P., Thelen, A., Jonas, S., Puhl, G., Denecke, T., Veltzke-Schlieker, W. & Seehofer, D., 2012, Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma, *Ann Surg Oncol*, 19(5), pp. 1602-8.

Nilsson, H., Blomqvist, L., Douglas, L., Nordell, A. & Jonas, E., 2010, Assessment of liver function in primary biliary cirrhosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI, *HPB (Oxford)*, 12(8), pp. 567-76. http://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00223.x

Nilsson, H., Blomqvist, L., Douglas, L., Nordell, A., Jacobsson, H., Hagen, K., Bergquist, A. & Jonas, E., 2014, Dynamic gadoxetate-enhanced MRI for the assessment of total and segmental liver function and volume in primary sclerosing cholangitis, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 39(4), pp. 879-86. http://dx.doi.org/ 10.1002/jmri.24250

Nilsson, H., Blomqvist, L., Douglas, L., Nordell, A., Janczewska, I., Näslund, E. & Jonas, E., 2013, Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for the assessment of liver function and volume in liver cirrhosis, *Br J Radiol*, 86(1026), pp. 20120653. http://dx.doi.org/ 10.1259/bjr.20120653

Nilsson, H., Nordell, A., Vargas, R., Douglas, L., Jonas, E. & Blomqvist, L., 2009, Assessment of hepatic extraction fraction and input relative blood flow using dynamic hepatocyte-specific contrast-enhanced MRI, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 29(6), pp. 1323-31. http://dx.doi.org/10.1002/jmri.21801

Ogata, S., Belghiti, J., Farges, O., Varma, D., Sibert, A. & Vilgrain, V., 2006, Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma, *Br J Surg*, 93(9), pp. 1091-8. http:// /dx.doi.org/10.1002/bjs.5341

Palavecino, M., Chun, Y.S., Madoff, D.C., Zorzi, D., Kishi, Y., Kaseb, A.O., Curley, S.A., Abdalla, E.K. & Vauthey, J.N., 2009, Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: Perioperative outcome and survival, *Surgery*, 145(4), pp. 399-405. http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2008.10.009

Pascolo, L., Cupelli, F., Anelli, P.L., Lorusso, V., Visigalli, M., Uggeri, F. & Tiribelli, C., 1999, Molecular mechanisms for the hepatic uptake of magnetic resonance imaging contrast agents, *Biochem Biophys Res Commun*, 257(3), pp. 746-52. http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1999.0454

Patlak, C.S., Blasberg, R.G. & Fenstermacher, J.D., 1983, Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data, *J Cereb Blood Flow Metab*, 3(1), pp. 1-7. http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.1983.1

Pavcnik, D., Saxon, R.R., Kubota, Y., Tanihata, H., Uchida, B.T., Corless, C. & Keller, F.S., 1997, Attempted induction of chronic portal venous hypertension with polyvinyl alcohol particles in swine, *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 8(1 Pt 1), pp. 123-8.

Pech, M., Kraetsch, A., Wieners, G., Redlich, U., Gaffke, G., Ricke, J. & Dudeck, O., 2009, Embolization of the gastroduodenal artery before selective internal radiotherapy: a prospectively randomized trial comparing platinum-fibered microcoils with the Amplatzer Vascular Plug II, *Cardiovascular and interventional radiology*, 32(3), pp. 455-61. http://dx.doi.org/10.1007/s00270-008-9498-y

Pedersen, M., Shi, Y., Anderson, P., Stødkilde-Jørgensen, H., Djurhuus, J.C., Gordon, I. & Frøkiaer, J., 2004, Quantitation of differential renal blood flow and renal function using dynamic contrast-enhanced MRI in rats, *Magn Reson Med*, 51(3), pp. 510-7. http://dx.doi.org/10.1002/mrm.10711

Ribero, D., Abdalla, E.K., Madoff, D.C., Donadon, M., Loyer, E.M. & Vauthey, J.N., 2007, Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome, *Br J Surg*, 94(11), pp. 1386-94. http://dx.doi.org/ 10.1002/bjs.5836

Ringe, K.I., Husarik, D.B., Sirlin, C.B. & Merkle, E.M., 2010, Gadoxetate disodiumenhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver, *AJR. American journal of roentgenology*, 195(1), pp. 13-28. http://dx.doi.org/10.2214/AJR.10.4392

Ringe, K.I., Weidemann, J., Rosenthal, H., Keberle, M., Chavan, A., Baus, S. & Galanski, M., 2007, Transhepatic preoperative portal vein embolization using the Amplatzer Vascular Plug: report of four cases, *Cardiovascular and interventional radiology*, 30(6), pp. 1245-7. http://dx.doi.org/10.1007/s00270-007-9158-7

Saito, K., Ledsam, J., Sourbron, S., Hashimoto, T., Araki, Y., Akata, S. & Tokuuye, K., 2014, Measuring hepatic functional reserve using low temporal resolution Gd-EOB-DTPA dynamic contrast-enhanced MRI: a preliminary study comparing galactosyl human serum albumin scintigraphy with indocyanine green retention, *European radiology*, 24(1), pp. 112-9. http://dx.doi.org/10.1007/s00330-013-2983-y

Saito, K., Ledsam, J., Sourbron, S., Otaka, J., Araki, Y., Akata, S. & Tokuuye, K., 2012, Assessing liver function using dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with a standard 5-phase imaging protocol, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 37(5), pp. doi: 10.1002/jmri.23907. http://dx.doi.org/10.1002/jmri.23907

Sakka, S.G., 2007, Assessing liver function, *Curr Opin Crit Care*, 13(2), pp. 207-14. http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e328012b268

Salem, R. & Thurston, K.G., 2006, Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations, *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 17(8), pp. 1251-78. http://dx.doi.org/ 10.1097/01.RVI.0000233785.75257.9A

Salem, R., Lewandowski, R.J., Sato, K.T., Atassi, B., Ryu, R.K., Ibrahim, S., Nemcek, A.A., Omary, R.A., Madoff, D.C. & Murthy, R., 2007, Technical aspects of radioembolization with 90Y microspheres, *Techniques in vascular and interventional radiology*, 10(1), pp. 12-29. http://dx.doi.org/10.1053/j.tvir.2007.08.001

Sangro, B., Gil-Alzugaray, B., Rodriguez, J., Sola, I., Martinez-Cuesta, A., Viudez, A., Chopitea, A., Iñarrairaegui, M., Arbizu, J. & Bilbao, J.I., 2008, Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors, *Cancer*, 112(7), pp. 1538-46. http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23339

Schmitz, S.A., Mühler, A., Wagner, S. & Wolf, K.J., 1996, Functional hepatobiliary imaging with gadolinium-EOB-DTPA. A comparison of magnetic resonance imaging and 153gadolinium-EOB-DTPA scintigraphy in rats, *Investigative radiology*, 31(3), pp. 154-60.

Schneider, P.D., 2004, Preoperative assessment of liver function, *Surg Clin North Am*, 84(2), pp. 355-73. http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6109(03)00224-X

Seidensticker, R., Seidensticker, M., Damm, R., Mohnike, K., Schütte, K., Malfertheiner, P., Van Buskirk, M., Pech, M., Amthauer, H. & Ricke, J., 2012, Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach, *Cardiovascular and interventional radiology*, 35(5), pp. 1109-18. http://dx.doi.org/10.1007/s00270-011-0295-7

Serafini, A.N., Smoak, W.M., Hupf, H.B., Beaver, J.E., Holder, J. & Gilson, A.J., 1975, Iodine-123-Rose bengal: An improved hepatobiliary imaging agent, *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 16(7), pp. 629-32.

Seyama, Y. & Kokudo, N., 2009, Assessment of liver function for safe hepatic resection, *Hepatol Res*, 39(2), pp. 107-16. http://dx.doi.org/10.1111/ j.1872-034X.2008.00441.x

Shah, A., Goffette, P., Hubert, C., Lerut, J., Van Beers, B.B., Annet, L., Sempoux, C. & Gigot, J.F., 2011, Comparison of different methods to quantify future liver remnants after preoperative portal vein embolization to predict postoperative liver failure, *Hepatogastroenterology*, 58(105), pp. 109-14.

Shimizu, J., Dono, K., Gotoh, M., Hasuike, Y., Kim, T., Murakami, T., Sakon, M., Umeshita, K., Nagano, H., Nakamori, S., Kato, N., Miyazawa, T., Nakamura, H. & Monden, M., 1999, Evaluation of regional liver function by gadolinium-EOB-DTPA-enhanced MR imaging, *Dig Dis Sci*, 44(7), pp. 1330-7.

Shirabe, K., Shimada, M., Gion, T., Hasegawa, H., Takenaka, K., Utsunomiya, T. & Sugimachi, K., 1999, Postoperative liver failure after major hepatic resection for he-

patocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume, *J Am Coll Surg*, 188(3), pp. 304-9.

Siperstein, A.E., Berber, E., Ballem, N. & Parikh, R.T., 2007, Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience, *Ann Surg*, 246(4), pp. 559-65; discussion 565-7. http://dx.doi.org/10.1097/ SLA.0b013e318155a7b6

Smith, A.D. & Veniero, J.C., 2011, Gd-EOB-DTPA as a functional MR cholangiography contrast agent: imaging gallbladder filling in patients with and without hepatobiliary dysfunction, *J Comput Assist Tomogr*, 35(4), pp. 439-45. http://dx.doi.org/ 10.1097/RCT.0b013e31821f4e29

Smits, M.L., Vanlangenhove, P., Sturm, E.J., van den Bosch, M.A., Hav, M., Praet, M., Vente, M.A., Snaps, F.R. & Defreyne, L., 2012, Transsinusoidal portal vein embolization with ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx): a feasibility study in pigs, *Cardiovascular and interventional radiology*, 35(5), pp. 1172-80. http://dx.doi.org/10.1007/s00270-011-0285-9

Sommer, W.H., Sourbron, S., Huppertz, A., Ingrisch, M., Reiser, M.F. & Zech, C.J., 2012, Contrast agents as a biological marker in magnetic resonance imaging of the liver: conventional and new approaches, *Abdom Imaging*, 37(2), pp. 164-79. http://dx.doi.org/10.1007/s00261-011-9734-9

Sourbron, S., Sommer, W.H., Reiser, M.F. & Zech, C.J., 2012, Combined quantification of liver perfusion and function with dynamic gadoxetic acid-enhanced MR imaging, *Radiology*, 263(3), pp. 874-83. http://dx.doi.org/10.1148/radiol.12110337

Stelter, L., Freyhardt, P., Grieser, C., Walter, T., Geisel, D., Baur, A., Seehofer, D. & Denecke, T., 2014, An increased flip angle in late phase Gd-EOB-DTPA MRI shows improved performance in bile duct visualization compared to T2w-MRCP, *European journal of radiology*http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.06.005

Stelter, L., Grieser, C., Fernándes, C.M., Rothe, J.H., Streitparth, F., Seehofer, D., Hamm, B. & Denecke, T., 2012, Flip angle modulations in late phase Gd-EOB-DTPA MRI improve the identification of the biliary system, *European journal of radiology*, 81(11), pp. e991-5. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.07.015

Stockmann, M., Lock, J.F., Malinowski, M., Niehues, S.M., Seehofer, D. & Neuhaus, P., 2010, The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative out-

come in liver surgery, *HPB (Oxford*), 12(2), pp. 139-46. http://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00151.x

Stockmann, M., Lock, J.F., Riecke, B., Heyne, K., Martus, P., Fricke, M., Lehmann, S., Niehues, S.M., Schwabe, M., Lemke, A.-J. & Neuhaus, P., 2009, Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity, *Ann Surg*, 250(1), pp. 119-25. http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181ad85b5

Sumiyoshi, T., Shima, Y., Okabayashi, T., Noda, Y., Hata, Y., Murata, Y., Kozuki, A., Tokumaru, T., Nakamura, T. & Uka, K., 2014, Functional Discrepancy between Two Liver Lobes after Hemilobe Biliary Drainage in Patients with Jaundice and Bile Duct Cancer: An Appraisal Using (99m)Tc-GSA SPECT/CT Fusion Imaging, *Radiology*, pp. 132735. http://dx.doi.org/10.1148/radiol.14132735

Sumiyoshi, T., Shima, Y., Tokorodani, R., Okabayashi, T., Kozuki, A., Hata, Y., Noda, Y., Murata, Y., Nakamura, T. & Uka, K., 2013, CT/99mTc-GSA SPECT fusion images demonstrate functional differences between the liver lobes, *World journal of gastroenterology : WJG*, 19(21), pp. 3217-25. http://dx.doi.org/10.3748/ wjg.v19.i21.3217

Tajima, T., Takao, H., Akai, H., Kiryu, S., Imamura, H., Watanabe, Y., Shibahara, J., Kokudo, N., Akahane, M. & Ohtomo, K., 2010, Relationship between liver function and liver signal intensity in hepatobiliary phase of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging, *J Comput Assist Tomogr*, 34(3), pp. 362-6. http://dx.doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181cd3304

Takao, H., Akai, H., Tajima, T., Kiryu, S., Watanabe, Y., Imamura, H., Akahane, M., Yoshioka, N., Kokudo, N. & Ohtomo, K., 2011, MR imaging of the biliary tract with Gd-EOB-DTPA: effect of liver function on signal intensity, *European journal of radiology*, 77(2), pp. 325-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.08.008

Uesaka, K., Nimura, Y. & Nagino, M., 1996, Changes in hepatic lobar function after right portal vein embolization. An appraisal by biliary indocyanine green excretion, *Ann Surg*, 223(1), pp. 77-83.

Van Beers, B.E., Pastor, C.M. & Hussain, H.K., 2012, Primovist, Eovist: what to expect? *Journal of hepatology*, 57(2), pp. 421-9. http://dx.doi.org/10.1016/ j.jhep.2012.01.031

van Lienden, K.P., van den Esschert, J.W., de Graaf, W., Bipat, S., Lameris, J.S., van Gulik, T.M. & van Delden, O.M., 2012, Portal Vein Embolization Before Liver Resection: A Systematic Review, *Cardiovascular and interventional radiology*, 36(1), pp. 25-34. http://dx.doi.org/10.1007/s00270-012-0440-y

Vauthey, J.N., Abdalla, E.K., Doherty, D.A., Gertsch, P., Fenstermacher, M.J., Loyer, E.M., Lerut, J., Materne, R., Wang, X., Encarnacion, A., Herron, D., Mathey, C., Ferrari, G., Charnsangavej, C., Do, K.A. & Denys, A., 2002, Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults, *Liver Transpl*, 8(3), pp. 233-40. http://dx.doi.org/10.1053/jlts.2002.31654

Vauthey, J.N., Chaoui, A., Do, K.A., Bilimoria, M.M., Fenstermacher, M.J., Charnsangavej, C., Hicks, M., Alsfasser, G., Lauwers, G., Hawkins, I.F. & Caridi, J., 2000, Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations, *Surgery*, 127(5), pp. 512-9. http:/ /dx.doi.org/10.1067/msy.2000.105294

Vauthey, J.-N., Pawlik, T.M., Abdalla, E.K., Arens, J.F., Nemr, R.A., Wei, S.H., Kennamer, D.L., Ellis, L.M. & Curley, S.A., 2004, Is Extended Hepatectomy for Hepatobiliary Malignancy Justified? *Annals of Surgery*, 239(5), pp. 722-32. http:// /dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000124385.83887.d5

Vera, D.R., Krohn, K.A., Stadalnik, R.C. & Scheibe, P.O., 1984, Tc-99m-galactosylneoglycoalbumin: in vivo characterization of receptor-mediated binding to hepatocytes, *Radiology*, 151(1), pp. 191-6. http://dx.doi.org/10.1148/radiology.151.1.6701314

Wibmer, A., Aliya, Q., Steininger, R., Trauner, M., Maresch, J., Mühlbacher, F. & Ba-Ssalamah, A., 2012, Liver transplantation: impaired biliary excretion of gadoxate is associated with an inferior 1-year retransplantation-free survival, *Investigative radio-logy*, 47(6), pp. 353-8. http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e318245f7be

Wicherts, D.A., de Haas, R.J., Andreani, P., Sotirov, D., Salloum, C., Castaing, D., Adam, R. & Azoulay, D., 2010, Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases, *Br J Surg*, 97(2), pp. 240-50. http://dx.doi.org/10.1002/bjs.6756

Winant, C.D., Aparici, C.M., Zelnik, Y.R., Reutter, B.W., Sitek, A., Bacharach, S.L. & Gullberg, G.T., 2012, Investigation of dynamic SPECT measurements of the arterial

input function in human subjects using simulation, phantom and human studies, *Phys Med Biol*, 57(2), pp. 375-93. http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/57/2/375

Yamada, A., Hara, T., Li, F., Fujinaga, Y., Ueda, K., Kadoya, M. & Doi, K., 2011, Quantitative Evaluation of Liver Function with Use of Gadoxetate Disodium-enhanced MR Imaging, *Radiology*, 260(3), pp. 727-33. http://dx.doi.org/10.1148/radiol.11100586

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

Yoo, H., Kim, J.H., Ko, G.Y., Kim, K.W., Gwon, D.I., Lee, S.G. & Hwang, S., 2011, Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization versus portal vein embolization only before major hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma, *Ann Surg Oncol*, 18(5), pp. 1251-7. http://dx.doi.org/ 10.1245/s10434-010-1423-3

Yoo, H., Ko, G.Y., Gwon, D.I., Kim, J.H., Yoon, H.K., Sung, K.B., Kim, N. & Lee, J., 2009, Preoperative portal vein embolization using an amplatzer vascular plug, *European radiology*, 19(5), pp. 1054-61. http://dx.doi.org/10.1007/s00330-008-1240-2

Yumoto, Y., Yagi, T., Sato, S., Nouso, K., Kobayashi, Y., Ohmoto, M., Yumoto, E., Nagaya, I. & Nakatsukasa, H., 2010, Preoperative estimation of remnant hepatic function using fusion images obtained by (99m)Tc-labelled galactosyl-human serum albumin liver scintigraphy and computed tomography, *Br J Surg*, 97(6), pp. 934-44. http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7025

VI. Appendix

VI.I Übersicht der verwendeten Originalarbeiten

Geisel D, Malinowski M, Powerski MJ, Wüstefeld J, Heller V, Denecke T, Stockmann M, Gebauer B.

Improved Hypertrophy of Future Remnant Liver after Portal Vein Embolization with Plugs, Coils and Particles.

Cardiovasc Intervent Radiol 2014; 37(5):1251-8.

Geisel D, Gebauer B, Malinowski M, Stockmann M, Denecke T. Comparison of CT and MRI artefacts from coils and vascular plugs used for portal vein embolization.

Eur J Radiol 2014; 83(4):692-5.

Geisel D, Lüdemann L, Gebauer B, Fröling V, Prasad V, Heimann U, Stockmann M, Malinowski M, Hamm B, Brenner W, Denecke T. *Optimized Separation of Left and Right Liver Lobe in Dynamic* ^{99m}*Tc-Mebrofenin Hepatobiliary Scintigraphy Using a Hybrid SPECT-CT Scanner. Ann Nucl Med* 2014; 28(9):897-902.

Geisel D, Lüdemann L, Fröling V, Malinowski M, Stockmann M, Gebauer B, Seehofer D, Prasad V, Denecke T. *Imaging-based Evaluation of Liver Function: Comparison of* ^{99m}*Tc-Mebrofenin Hepatobiliary Scintigraphy and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. European Radiology* 2015; 25(5):1384-91.

Geisel D, Lüdemann L, Wagner C, Stelter L, Grieser C, Malinowski M, Stockmann M, Seehofer D, Hamm B, Gebauer B, Denecke T. *Evaluation of gadolinium-EOB-DTPA uptake after portal vein embolization: value of an increased flip angle.*

Acta Radiol 2014; 55(2):149-54.

Geisel D, Lüdemann L, Keuchel T, Malinowski M, Seehofer D, Stockmann M, Hamm B, Gebauer B, Denecke T. Increase in left liver lobe function after preoperative right portal vein embolisation assessed with gadolinium-EOB-DTPA MRI. **Eur Radiol 2013; 23(9):2555-60.**

VI.II Danksagung

Besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle meinem akademischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm, Direktor des CharitéCentrum 06 für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit und die wissenschaftliche Betreuung aussprechen. Seine Förderung und Fürsprache schufen die fachlichen und technischen Voraussetzungen, welche es mir gestatteten, die vorliegende Arbeit durchzuführen.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Herrn PD Dr. med. Timm Denecke und Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Gebauer, meinen beiden herausragenden akademischen und klinischen Lehrern, ohne deren Förderung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

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. Winfried Brenner, Herr Prof. Dr. med. Marc Dewey, Herr Prof. Dr. Andrej Hasilik, Herr Prof. Dr. med. Dr. rer physiol. Johannes Heverhagen, Herr PD Dr. med. Lutz Lüdemann, Herr Prof. Dr. med. Peter Neuhaus, Herr PD Dr. med. Daniel Seehofer, Herr PD Dr. med. Martin Stockmann, Herr Prof. Dr. med. Hans-Joachim Wagner und Herr Prof. Dr. Peter Wust genannt.

Ein besonderer Dank gilt meinen Kolleginnen und Kollegen, Herrn Dr. med. F. Collettini, Frau A. Depiereux, Herrn Dr. med. C. Grieser, Herrn U. Heimann, Herrn Dr. med. M. Malinowski, Herrn Dr. med. P. Podrabsky, Herrn Dr. med. M. Powerski, Herrn Dr. med. M. Rief, Herrn Dr. med. M. Schäfer, Herrn Dr. med. D. Schnapauff, Frau Dr. med. V. Schreiter, Herrn PD Dr. F. Streitparth, Herrn Dr. med. L. Stelter, Frau Dr. med. N. Thieme, Herrn PD Dr. med. G. Wieners und Frau Dr. med. E. Zimmermann, die mir sowohl im klinischen Alltag als auch in gemeinsamen wissenschaftlichen Projekten außerordentlich engagierte und inspirierende Ansprechpartner waren.

Der wichtigste Dank gebührt meiner Frau Olga und meinen Kindern Sophie Elisabeth und Eva Marie, die durch ihre Entbehrungen und unermüdliche Unterstützung diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

VI.III 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.

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

Datum	Unterschrift

VI.IV Genehmigungen

Die Studien zur hepatobiliären Sequenzszintigraphie und zur Gd-EOB-verstärkten MRT wurden im Vorfeld durch die Ethikkommission bestätigt.