

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss einer Lebersteatose auf die Detektionsleistung mit Gd-
EOB-DTPA in der Magnetresonanztomografie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Weissmann

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	ii
Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	v
Abstract	vi
Abstract	viii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Überblick.....	1
1.2 Lebermetastasen.....	2
1.3 MRT mit Kontrastmittel bei Lebermetastasen.....	4
1.4 Steatosis hepatis.....	8
1.4.1 Klinik.....	8
1.4.2 Diagnostik und Quantifizierung.....	9
1.4.3 MRT- Methoden zur Fettquantifizierung.....	10
1.5 Herleitung der Fragestellung.....	12
1.6 Zielsetzung.....	15
2 Patienten und Methoden	16
2.1 Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission.....	16
2.2 Patienten.....	16
2.3 MRT-Bildgebung.....	18
2.4 Datenerhebung.....	20
2.4.1 Beurteilung der Bildqualität.....	20
2.4.2 Bestimmung der Steatosis.....	21
2.4.3 Berechnung des relativen Enhancements.....	22
2.4.4 Befundung der Leberläsionen.....	23
2.5 Statistik.....	26
3 Ergebnisse	30
3.1 Bildqualität.....	30
3.2 Läsionsgröße.....	30
3.3 Steatosiswerte der Patienten.....	30
3.4 Auswertung der Detektionsleistung.....	31
3.4.1 Vergleich der Detektionsleistung zwischen MR _{nativDyn} und MR _{hepBil}	31
3.4.2 Interobserver Unterschiede in der Detektionsleistung.....	35
3.5 Läsionsbasierte Auswertung.....	36
3.5.1 Einflussfaktor Steatosis.....	36
3.5.2 Einflussfaktor Läsionsgröße.....	39

3.5.3	Einflussfaktor relatives Enhancement	41
3.5.4	Einflussfaktor Bilirubin	43
3.5.5	Multiple Binäre Logistische Regression	44
3.6	Patientenbasierte Auswertung	47
4	Diskussion	49
4.1	Leberdiagnostik	49
4.1.1	Bedeutung von Gd-EOB-DTPA für die leberdiagnostische Untersuchung	49
4.1.2	Sequenzen zur leberdiagnostischen Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA	49
4.2	Einfluss einer Steatosis auf die Detektion von Leberläsionen	51
4.3	Zielstellung	53
4.3.1	Fade-out von Metastasen in den Spätphasen	53
4.3.2	Einfluss einer Lebersteatosis auf das Auftreten von Fade-out-Metastasen	55
4.3.3	Einfluss der Läsionsgröße auf das Auftreten von Fade-out Metastasen	59
4.3.4	Einfluss der Funktionsleistung der Leber auf das Auftreten von Fade-out Metastasen	60
4.4	Limitation der Arbeit	62
4.5	Lösungsansätze	64
5	Zusammenfassung	67
6	Referenzen	68
	Lebenslauf	xi
	Danksagung	xiii
	Eidesstattliche Versicherung	xiv
	Publikationen	xv

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kein Fade-out-Mechanismus ohne Leberverfettung.....	14
Abbildung 2: Fade-out-Mechanismus mit Leberverfettung.....	14
Abbildung 3: Zeitliche Aufzeichnung der Sequenzen	19
Abbildung 4: Bildbeispiel Messung prozentualer SI-Abfall.....	22
Abbildung 5: Berechnung des relativen Enhancement	23
Abbildung 6: Bildbeispiel Untersuchungsablauf	25
Abbildung 7: Diagramm Vergleich Detektionsleistung $MR_{\text{nativDyn}}/MR_{\text{hepBil}}$ Ob1/Ob2	33
Abbildung 8: Bildbeispiel absolutes Fade-out	33
Abbildung 9: Bildbeispiel absolutes Fade-out 2	34
Abbildung 10: Bildbeispiel relatives und absolutes Fade-out.....	34
Abbildung 11: Box-Whisker-Plot Steatosis	37
Abbildung 12: ROC-Kurve Steatosis	38
Abbildung 13: Box-Whisker-Plot Läsionsgröße.....	39
Abbildung 14: ROC-Kurven Läsionsgröße Ob1/Ob2.....	40
Abbildung 15: Box-Whisker-Plot relatives Enhancement	41
Abbildung 16: ROC-Kurve relatives Enhancement.....	42
Abbildung 17: Box-Whisker-Plot Bilirubin.....	43
Abbildung 18: ROC-Kurve Bilirubin.....	44
Abbildung 19: Graphische Darstellung der logistischen Regression.....	46
Abbildung 20: ROC-Kurve Steatosis (patientenbasierte Auswertung).....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Maligne Grunderkrankung	17
Tabelle 2: Geräteinformation MRT1.....	18
Tabelle 3: Geräteinformation MRT2.....	18
Tabelle 4: Sequenzen MRT1	19
Tabelle 5: Sequenzen MRT2.....	20
Tabelle 6: Deskriptive Darstellung Kontingenztafel.....	27
Tabelle 7: Signalintensitätsabfall der Patienten	30
Tabelle 8: Detektionsleistung $MR_{\text{nativDyn}}/MR_{\text{hepBil}}$ Ob1 /Ob2	32
Tabelle 9: Sensitivität $MR_{\text{nativDyn}}/MR_{\text{hepBil}}$	32
Tabelle 10: Interobserver Detektionsleistung	36
Tabelle 11: Verteilung Fade-out Läsionen.....	36
Tabelle 12: Logistische Regression der Einflussfaktoren	45
Tabelle 13: Verteilung Patienten mit Fade-out im Bezug zur Steatosis	47

Abstract

Einfluss einer Lebersteatose auf die Detektionsleistung mit Gd-EOB-DTPA in der Magnetresonanztomografie – retrospektive Studie zur Untersuchung des Einflusses einer Lebersteatose auf die Detektionsleistung der hepatobiliären Spätphase des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA mit empfohlener Standard-3DT1FS-Sequenz.

Obwohl die verbesserte Metastasendetektion in der hepatobiliären Spätphase durch den hepatozytenselektiven T1-positiven Effekt von Gd-EOB-DTPA bekannt ist, könnte die erzielte Kontrastverstärkung durch die Verwendung eines Fettsättigungsimpulses bei Leberverfettung, wie er bei der empfohlenen Standard-3D-Sequenz zur Akquisition der Spätphasebilder angewendet wird, gemindert werden und so dem Detektionsvorteil des Kontrastmittels durch ein „Fade-out“ der metastatischen Herde im Bild entgegenwirken. Die vorliegende Arbeit prüft die Relevanz dieses hypothetischen „Fade-out“-Effektes.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten von 52 Patienten, die mittels MRT und Gd-EOB-DTPA untersucht wurden. Bei allen Patienten lag eine, mit der Chemical-Shift-Methode nachgewiesene, Lebersteatose vor. Zur Läsionsdetektion erfolgte die Unterteilung des Bilddatensatzes jedes Patienten zum einen in die nativen, dynamischen und T2- Sequenzen der Frühphase (MR_{nativDyn} , vergleichbar einer MRT mit extrazellulärem Kontrastmittel), zum anderen in die hepatobiliären Spätphasensequenzen (MR_{hepBil} , Erweiterung der Leber-MRT-Diagnostik durch hepatozytenspezifische Spätphase). Die Bilddatenanalyse erfolgte durch zwei verblindete und unabhängige Radiologen (Observer 1 und Observer 2). Dabei wurden die Teildatensätze einer Untersuchung (MR_{nativDyn} oder MR_{hepBil}) getrennt voneinander in zufälliger Reihenfolge mit mindestens 14 Tagen Zeitabstand analysiert. Alle sichtbaren metastasentypischen Leberläsionen wurden dokumentiert, um die Detektionsrate zu bestimmen. Untersucht wurden u.a. der Einfluss der Faktoren „Grad der Lebersteatose“, „Läsionsgröße“ und „Funktionsleistung“ der Leber auf eine Minderung der Detektionsleistung der hepatobiliären Spätphase.

Bei Observer 1 und 2 konnte trotz einer insgesamt besseren Detektionsleistung der hepatobiliären Spätphase bei 10,2% (49/479) bzw. 8,8% (42/479) der Läsionen ein „Fade-out“ beobachtet werden. Es konnte sowohl für den Einflussfaktor Lebersteatose als auch für den Einflussfaktor Läsionsgröße ein signifikanter ($p < 0,05$) Einfluss gezeigt werden. Vor allem für eine höhere Lebersteatose mit einem SI-Abfall $> 60\%$ konnte eine reduzierte Sensitivität der Spätphase ermittelt werden. Dagegen konnte weder für Bilirubin noch für das relative

Enhancement repräsentativ für die Leberleistung ein Einfluss auf das Eintreten eines „Fade-out“ gezeigt werden.

Insgesamt zeigte das KM Gd-EOB-DTPA in Bezug auf die Gesamtläsionszahl anderen Studien entsprechend eine überlegene Sensitivität gegenüber den nativen und dynamischen Sequenzen. Bei starker Leberverfettung bestätigte sich jedoch der „Fade-out“-Effekt, sodass sich bei derartigen Fällen eine Abwandlung der Untersuchungsstrategie empfiehlt, um das Potenzial des Kontrastmittels ausschöpfen zu können.

Abstract

Influence of a hepatic steatosis on the detection rate at Gd-EOB-DTPA enhanced MRI – retrospective study to investigate the influence of hepatic steatosis on the detection rate of the hepatobiliary phase at Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging with recommended standard-3DT1FS-sequence.

The added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatobiliary phase in detection of focal liver lesions achieved by the hepatocyte-specific T1-positive effect is well known. This improved liver/lesion contrast may be diminished by the use of fat saturation pulses, recommended in standard 3D late phase imaging, and the presence of hepatic steatosis. The potentially resulting alignment of the liver and lesion signal intensity herein referred to as 'fade-out' could thus reduce the detection benefit of Gd-EOB-DTPA. The present study examines the relevance of this hypothetical 'fade-out' effect.

The study included 52 patients with hepatic steatosis in dual-echo chemical-shift imaging, undergoing MRI liver examination with Gd-EOB-DTPA. For the evaluation, the image data set of a patient was split into unenhanced, dynamic and T2 sequences (MR_{nativDyn} , comparable to a MRI-examination with extracellular contrast agent) and in the hepatobiliary phase sequences (MR_{hepBil} , addition of a hepatobiliary late-phase). The image analysis was carried out by two blinded and independent observers. The evaluation of the two data sets ($MR_{\text{nativDyn}}/MR_{\text{hepBil}}$) was done separately in random order in a time distance of at least 14 days. All visible liver metastases were counted to determine the detection rate. The influence of the impact factors degree of liver steatosis, lesion-size and liver-function was verified on the reduction of lesion detection in hepatobiliary late phase imaging.

Despite the better overall detection rate in the hepatobiliary phase for both observers, the 'fade-out' effect occurred in 10.2% (49/479) of lesions for Ob1 and respectively in 8.8% (42/479) for Ob2. For both hepatic steatosis and lesion size significant ($p < 0.05$) influence was shown. Especially for higher liver steatosis with a SI loss of at least 60% a reduced detection rate was shown. On the other hand for the impact factors bilirubin and relative enhancement representing liver function no correlation to a reduced sensitivity of the hepatobiliary phase was shown.

In conclusion, in accordance with other studies, the contrast agent Gd-EOB-DTPA showed a superior sensitivity regarding general detection rate compared to native and dynamic sequences. However, in patients with a higher degree of liver steatosis the 'fade-out' effect was

Abstract

confirmed requiring a modification of the examination protocol to take full advantage of the potential of the contrast agent.

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area-Under-the-Curve
CNR	Contrast-to-Noise Ratio
CT	Computertomografie
DM	Diabetes mellitus
DTPA	Diethylentriamin-Pentaessigsäure
EOB	Ethoxybenzyl
EZKM	Extrazelluläres-Kontrastmittel
FDG	Fluordesoxyglucose
FS	Fettsättigung
FSE	Fast-Spin-Echo
FW	Flip-Winkel
Gd	Gadolinium
GI	Gastrointestinal
GRE	Gradienten-Echo
IOUS	Intraoperativer Ultraschall
KM	Kontrastmittel
MDCT	Multidetektor-Computertomografie
MRP	Multidrug-Resistance-Protein
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomografie
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
NET	Neuroendokrine-Tumore
NFLD	Non-Fatty-Liver-Disease
OATP	Organic-Anion-Transport-Protein
Ob1	Observer 1
Ob2	Observer 2
PDFF	Protonendichte-Fett-Fraktion
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PPM	Parts per Million
ROC-Kurve	Receiver Operating Characteristic Kurve
ROI	Region-of-Interest

SE	Spin-Echo
SFF	Signal-Fett-Fraktion
SI	Signalintensität
SNR	Signal-to-Noise Ratio
SPIO	Superparamagnetische Eisenoxide
T	Tesla
T1w	T1-Wichtung
T2w	T2-Wichtung
US	Ultraschall

1 Einleitung

1.1 Überblick

Die Leber stellt einen wichtigen Manifestationsort primärer und auch sekundärer Leberläsionen dar. Ihre tumoröse Beeinträchtigung spielt eine wichtige prognostische Rolle bezüglich Überlebensdauer und Lebensqualität des Patienten.

Die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten haben die Zielstellung, eine weitere Tumorprogression zu limitieren, die Tumorlast zu reduzieren oder sogar eine kurative Tumorresektion zu erreichen.

Je früher im Krankheitsverlauf eine Erkrankung akkurat klassifiziert werden kann, desto früher kann eine adäquate Therapiewahl getroffen werden.

Radiologisch bildgebende Methoden sind heutzutage der Standard für die Metastasendiagnostik in der Leber. Stetige Weiterentwicklung von Hardware, Software und Kontrastmitteln haben über Jahrzehnte die radiologische Metastasendiagnostik verbessert. Radiologen steht heute von der Sonografie über die Computertomografie, der PET-CT, dem MRT etc. ein breites Spektrum unterschiedlicher apparativer Möglichkeiten mit ihren spezifischen Vor- und Nachteilen zur Verfügung.

Vor allem die MRT konnte durch signifikante Verbesserung bei der Bildqualität und Akquisitionszeit ihren klinischen Stellenwert festigen. Der im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren überlegene Weichteilkontrast konnte durch Entwicklung und Einsatz unterschiedlicher Kontrastmittel (KM) weiter verbessert werden. Speziell der Einsatz der MRT mit dem hepatobiliären KM Gd-EOB-DTPA, welches die Signalintensität in den T1-Phasen durch selektive Aufnahme in Hepatozyten anhebt, konnte in zahlreichen Studien seine Überlegenheit über andere diagnostische Möglichkeiten unter Beweis stellen. Besonders die T1w-hepatobiliäre Spätphase scheint einen erheblichen diagnostischen Vorteil gegenüber anderen Untersuchungsmethoden zu gewährleisten.

Ziel wissenschaftlicher Arbeit sollte es in jedem Fall sein, neue Einsatzmöglichkeiten, aber auch Grenzen der zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden aufzuzeigen.

Das empfohlene leberdiagnostische Protokoll sieht beim Einsatz von Gd-EOB-DTPA den Einsatz hochauflösender, fettgesättigter, T1-gewichteter Sequenzen zur Steigerung der Detektionsrate vor, was weltweit akzeptierter Standard ist.

Als Ausnahme konnte bei Patienten mit einer Leberverfettung Metastasen beobachtet werden, die in den nativen, dynamischen und T2w-Sequenzen gut detektierbar waren; dieselben Läsionen

waren dagegen in der hepatobiliären T1w-Spätphase, die eigentlich die Sensitivität verbessern sollte, nicht, oder nur mit deutlich verschlechtertem Leber-/Läsionskontrast sichtbar. Als mögliche Ursache für den Kontrastverlust in der Spätphase können hypothetisch eine bei Leberverfettung reduzierte Hepatozytenfunktion mit geringerer Kontrastmittelaufnahme und ein Signalverlust durch die zugeschaltete Fettsättigung angenommen werden. Die Bestätigung des Phänomens abhängig vom Ausprägungsgrad der Steatosis hepatis ist Inhalt der vorliegenden Studie. Im Folgenden sollen die Wichtigkeit und die Hintergründe der Fragestellung im Detail erläutert werden.

1.2 Lebermetastasen

Die Leber ist durch die Blutzufuhr über die V. portae häufigster Manifestationsort für Metastasen von malignen Tumoren aus dem GI-Trakt ¹. Metastasen der Leber können ihren Ursprung in diversen Geweben finden ^{1,2,3,4,5}. Klinisch können sich Lebermetastasen durch Überempfindlichkeit, abdominellen Schmerz, Überblähung, Übelkeit, Gewichtsverlust, Rückenschmerzen, Aszites, Ikterus oder auch auffällige Laborwerte manifestieren. Zu diesem Zeitpunkt kann die Erkrankung aber bereits weit fortgeschritten sein ⁶. Um eine optimale Therapie zu gewährleisten, ist eine frühe Detektion und genaue Charakterisierung hepatischer Läsionen wichtig, da die heute zur Verfügung stehenden chirurgischen und nichtinvasiven Behandlungsmöglichkeiten es ermöglichen, Tumore in frühen Stadien zu heilen oder zumindest deren Prognose zu verbessern ^{7,8,9}. Neben der präoperativen Läsionsdetektion dienen die bilddiagnostischen Modalitäten auch zur postinterventionellen Tumorkontrolle und Response-Kontrolle nach medikamentöser Therapie ^{10,11,12,13,14}. Sie sind zudem ein wichtiger Grundpfeiler der Therapieoptimierung ¹⁵. Die chirurgische Resektion von primären oder sekundären Lebertumoren gilt als Goldstandard ¹⁶. Verbesserungen im Bereich der chirurgischen Techniken, des perioperativen Patientenmanagements, der Chemotherapie und auch der Bildgebung haben die Möglichkeit der kurativen Resektion erheblich erweitert ¹⁷.

Voraussetzung für eine kurative Resektion ist eine präoperative Bestimmung der genauen Anzahl, der Größe und akkuraten Lokalisation der Metastasen ¹⁸.

Für die Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen gibt es heute mehrere Methoden. Ziel jeder bilddiagnostischen Untersuchung ist es, die bestmögliche Aussagekraft in einem angemessenen Zeitraum bei wirtschaftlich vertretbaren Kosten zu erreichen. Eine zu umfangreiche Diagnostik kann die Therapie durch einen konsekutiv verlängerten

Diagnostikprozess hinauszögern und damit die Behandlungskosten des Patienten erhöhen. Falsche, ungenaue oder unzureichende Diagnostik in der Leberbildgebung kann die chirurgische Planung stören, die Exzision des Primärtumors verzögern, oder auch unnötige Eingriffe bedingen und damit das Outcome des Patienten signifikant verschlechtern^{19,20}. Der klinischen Diagnostik stehen heute unter anderem die Sonografie, die CT, die MRT, die PET sowie Kombinationen dieser Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Die verschiedenen Verfahren unterscheiden sich bezüglich Sensitivität, Spezifität und Auflösung. Sie werden häufig zusammen genutzt, um von den jeweiligen Stärken der einzelnen Methoden zu profitieren^{21,22}.

Aufgrund ihrer Verfügbarkeit wird die **Sonografie** meist als primäre Modalität für die Detektion von Lebermetastasen eingesetzt. Die Sonografie ist zwar schnell, günstig und risikofrei einsetzbar, dennoch sind ihre Ergebnisse schlecht reproduzierbar und durch eine hohe Untersucherabhängigkeit geprägt. Die Sonografie zeigt zudem eine starke Abhängigkeit von der Patientenkonstitution und von der Patientencompliance^{23,24}. Der zusätzliche Einsatz von Kontrastmittel verbessert die Detektionsrate²⁵. So konnten z.B. Quiaia et al. in einer Studie zur Detektionsleistung des KM-gestützten Ultraschalls (US) bei 64 der 137 (47%) untersuchten Patienten eine höhere Metastasenanzahl im KM-gestützten US als in der nativen US-Untersuchung nachweisen²⁶.

Als weiteres diagnostisches Verfahren zur Detektion von Lebermetastasen hat die **Computertomographie** (CT) eine zentrale Bedeutung. Der Einsatz eines Kontrastmittels zur Untersuchung der Leber ist obligat²⁷. Dank ihrer schnellen und wenig störanfälligen Bildgebung ist sie für das präoperative Staging, mit einer Untersuchung der Brust, des Abdomens und des Beckens mit konsekutiver Detektion intra- und extrahepatischer Metastasen geeignet¹⁸. Sie ist breit verfügbar und ermöglicht die Untersuchung unterschiedlicher Strukturen, wie Weichteilgewebe, Knochen und Lungenparenchym in einem Untersuchungsgang²⁸. Die CT ist das Verfahren erster Wahl für die präoperative Planung, die Läsionsdetektion und die Tumorüberwachung mit einer Sensitivität von ca. 60-90 %^{29,30,31}. Darüber hinaus wird sie auch standardmäßig für die Nachuntersuchung onkologischer Patienten angewandt^{32,33,34}. Durch die Akquirierung isotroper Voxel ist eine Bildrekonstruktion in allen Ebenen möglich, ohne einen Verlust in der Ortsauflösung in Kauf nehmen zu müssen. Trotz dieser Eigenschaften werden, vor allem bei Läsionen geringer Größe, bis zu 25% aller Lebermetastasen mit der Multidetektor-CT (MDCT) übersehen³⁵. Nachteil ist die Strahlenexposition³⁶. Neben der Erweiterung der CT durch eine i.v. KM-Gabe kann sie auch in Kombination mit der PET erfolgen³⁷.

Die **Positronen-Emissions-Tomographie** (PET) wird verwendet, um z.B. die Aufnahme des Glucose Analogons F-Fluordesoxyglucose (FDG), des am häufigsten und als einziges arzneimittelrechtlich zugelassenes Radiopharmakons, in hypermetabolen Tumoren nachzuweisen. Die hohe Sensitivität der PET bezüglich des Glucoseverbrauchs erlaubt eine sensitive Ganzkörperdiagnostik³⁸. Beim Einzelnachweis von Lebermetastasen besteht der Nachteil der hohen Hintergrundaktivität der Leber, der Atembeweglichkeit sowie die limitierte räumliche Auflösung, weshalb die MRT als überlegen angesehen wird^{21,35,39,40,41,42}.

Die **Magnetresonanztomographie** (MRT) ist Gegenstand der vorliegenden Studie und soll im Folgenden detailliert dargestellt werden. Die MRT wird als die effektivste Methode in der Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen gesehen. Seit der klinischen Einführung der MRT konnte durch einen technischen Fortschritt in der Optimierung der Gradientensysteme, der Entwicklung neuer Oberflächenspulen sowie Verbesserungen der Bildverarbeitungssoftware, der Stellenwert der MRT in der klinischen Diagnostik etabliert werden^{43,44}. Die MRT zeigt eine geringere räumliche Auflösung als die CT, dafür jedoch einen besseren Weichteilkontrast²¹. Mit der Entwicklung von schnellen 3D-Sequenzen unter Verwendung von Mehrkanalsystemen und paralleler Bildgebung kann allerdings, vor allem bei geringer Schichtdicke, ein ähnlich hohes Auflösungsvermögen erzielt werden wie in der MDCT^{21,45,46}. Eine zusätzlich durch stärkere Gradientenleistungen erzielte höhere räumliche und zeitliche Auflösung kann zur Akquirierung dünnerer Schichten und Reduktion von Artefakten genutzt werden⁴⁷. So ermöglichen schnelle 3D-Sequenzen z.B. eine Bildakquisition der gesamten Leber innerhalb einer einzigen Atemanhaltephase⁴⁸. Alternativ können z.B. atemgetriggerte Techniken verwendet werden um Bewegungsartefakte zu vermeiden⁴⁹. Um eine adäquate Bildqualität zu erreichen, wird eine Feldstärke von mind. 1,5 T als Standard angesehen⁵⁰.

1.3 MRT mit Kontrastmittel bei Lebermetastasen

Die Detektionsfähigkeit der nativen MRT kann durch den Einsatz verschiedener Kontrastmittel und die Optimierung bestehender Pulssequenzen durch z.B. eine Anpassung des Flipwinkels oder die additive Aufzeichnung verschiedener Pulssequenzen, wie diffusionsgewichteter Sequenzen (DWI), verbessert werden^{51,52,53}.

Das Prinzip der Detektion von Leberläsionen liegt in einer unterschiedlichen Darstellung der Signalintensität zwischen Läsion und umliegendem Leberparenchym. Je stärker sich der

Kontrast zwischen Läsion und Parenchym darstellt, desto besser lässt sich eine Läsion detektieren. Dabei kann sich eine Läsion signalintensiver zum Parenchym darstellen oder umgekehrt⁵⁴. KM haben vor allem die Aufgabe, den Kontrast zwischen magnetisch ähnlichem und histologisch unterschiedlichem Gewebe zu verbessern⁵⁵. Die höchste Effektivität eines KM wird erreicht, wenn dieses eine unterschiedliche Anreicherung in Läsion und Gewebe zeigt. Ideal ist eine selektive Verteilung des KM entweder in der Läsion oder im Gewebe, jedoch nicht in beiden⁵⁶.

Aufgrund ihres überragenden Nutzens für die Leberdiagnostik soll im Folgenden ein grober Überblick über die verschiedenen KM-Arten und ihre häufigsten Vertreter vermittelt werden. Besonderes Augenmerk soll dabei vor allem, aufgrund seiner Bedeutung für diese Arbeit, auf Gd-EOB-DTPA (Primovist) gelegt werden.

Extrazelluläre Kontrastmittel (EZKM) sind paramagnetische Substanzen, die sich nach intravenöser Applikation sowohl im Intravasal- als auch im Extravasalraum verteilen. Sie sind aber nicht in der Lage, Zellmembranen zu durchdringen. Der Übertritt des KM aus dem Intravasal- in den Extravasalraum erfolgt in der Leber sowohl im normalen Parenchym als auch in der Läsion. Dies erfolgt aber abhängig vom Gewebe mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Dadurch ergibt sich für ein beschränktes Zeitfenster ein erhöhter Leber-/Läsionskontrast, der zu Detektion und Charakterisierung der Läsion genutzt werden kann^{57,58}. Typische Vertreter dieser KM-Gruppe sind Gd-DTPA (Magnevist) und Gd-BT-DO3A (Gadovist)⁵⁸.

Eine Zwischenrolle nimmt **Gd-BOPTA** (Multihance) ein. Gd-BOPTA wurde ursprünglich als leberspezifisches hepatobiliäres KM entwickelt. Strukturell ist Gd-BOPTA durch einen hydrophoben Benzyloxymethylanteil gekennzeichnet, der die Aufnahme von 3-5% des verabreichten Gadobenat-Dimeglumin über Anionentransporter in die Hepatozyten ermöglicht. Die biliäre Ausscheidung erfolgt über Transporter der kanalikulären Membran. 95-97% der verabreichten Dosis von Gd-BOPTA werden über die Niere ausgeschieden^{59,60,61}.

KM wie Gd-BOPTA mit hepatozytärer Aufnahme können, ähnlich extrazellulären KM, in der dynamischen Bildgebung zur Läsionscharakterisierung angewandt werden⁶². Die verzögert aufgezeichnete hepatobiliäre Phase ermöglicht neben der besseren Läsionsdetektion, entsprechend der intrazellulären Aufnahme des KM, eine optimierte Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen^{62,63}.

Die Ausscheidung dieser KM erfolgt produktabhängig zu unterschiedlichen Anteilen über die Niere und die Gallenflüssigkeit⁶⁴.

Eine Weiterentwicklung des Prinzips der hepatozytären Aufnahme eines KM stellt das KM **Gd-EOB-DTPA** (Primovist) dar, das nach Markteinstellung der superparamagnetischen Eisenoxide das einzig verfügbare leberspezifische KM darstellt. Gd-EOB-DTPA ist die Fertiglösung des Disodiumsalzes des S-Enantiomers der Gd-Säure mit einer Osmolalität von 890 mosmol/kg H₂O bei einer Konzentration von 0,25 mol/l^{65,66}. Es stellt ein paramagnetisch-ionisches KM für die Kontrastmittelbildung dar, dessen Kontrastfunktion von dem paramagnetischen Ion Gadolinium (Gd) bestimmt wird, welches zu einer starken Verkürzung der T1- und einer schwächeren Verkürzung der T2-Zeit führt^{67,68}. Nach intravenöser Verabreichung des KM findet die gleiche extrazelluläre Verteilung statt wie bei anderen EZKM. Mit dem ersten Durchströmen der Leber beginnt aber zudem eine stetige hepatozytäre Aufnahme bis zu einem relativen Wert von 50%⁶⁹.

Im Gegensatz zum vorher besprochenen KM Gd-BOPTA wird das Anreicherungsplateau bei Gd-EOB-DTPA bereits nach 15-25 min erreicht, wohingegen dies bei Gd-BOPTA erst nach 60-90 min erfolgt⁷⁰. Das Anreicherungsplateau bei Gd-EOB-DTPA hält für ca. zwei Stunden an⁷¹. Der relativ lange Zeitraum des Anreicherungsplateaus der hepatobiliären Phase ermöglicht, bei qualitativ schlechter Bildgebung z.B. durch Bewegungsartefakte, eine erneute Bildakquisition der Spätphase⁶⁸. Zudem konnte eine Korrelation zwischen der Signalintensität in den Spätaufnahmen und dem Funktionsstatus der jeweiligen Hepatozyten mit geringerer Signalintensität in dysfunktionalem Leberparenchym gezeigt werden⁷².

Die Aufnahme in die Hepatozyten erfolgt durch die lipophile Ethoxybenzylgruppe großteils über spezifische Organic-Anion-Transport-Proteine (OATP1B1/B3) der sinusoidalen Hepatozytenmembran, die auch für die Aufnahme von Bilirubin verantwortlich zu sein scheinen^{73,74}. Die Ausscheidung aus den Hepatozyten in die Galle erfolgt über MRP2-Transporter (Multidrug-Resistance-Protein) der kanalikulären Membran^{72,73}. Zudem kann Gd-EOB-DTPA über MRP3/4-Transportproteine in die Lebersinusoide ausgeschieden werden⁷³. Die in der sinusoidalen Membran fest verankerten OAT-Proteine stellen bidirektionale Transporter dar, die ebenfalls einen Rücktransport des KM in die Lebersinusoide ermöglichen⁷³. Die Funktion der MRP2-Transporter wird durch Ein-/Ausbau aus der kanalikulären Membran gesteuert. Oxidativer Stress bewirkt einen Ausbau, wohingegen Substanzen wie Tauroursodeoxycholsäure einen Einbau in die Membran bedingen⁷³.

Studien zur Biodistribution im Menschen zeigen eine dosisunabhängige Ausscheidung von 41,6-51,2% über die Galle und 43,1-53,2% über die Niere. Zudem konnte eine enterohepatische Rezirkulation von ca. 4,0% nachgewiesen werden⁷². Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von EZKM die bei gesunden Individuen bei ca. 90 min liegt, kann bei Gd-EOB-DTPA durch eine

zusätzliche Ausscheidung über die Galle auf 60 min reduziert werden⁷⁵. Ein großer Vorteil dieses KM liegt darin, dass bei milder bis mäßiger hepatischer oder renaler Einschränkung keine Änderung der Pharmakokinetik stattfindet, da der jeweils alternative Ausscheidungsweg genutzt werden kann⁷⁵.

Gd-EOB-DTPA wird nicht metabolisiert und zeigt eine transiente Bindung an Plasmaproteine von ca. 10% ± 1,9%⁷⁵. Die relativ hohe Interaktion mit Proteinen, vor allem auch intrahepatozytär, erhöht die Relaxivität und erlaubt eine geringere Dosierung als bei anderen Gd-Chelaten. Im Prinzip können dementsprechend auch nur 25-50% der vergleichbaren Gd-Dosis von z.B. Gd-DTPA verwendet werden^{68,76,77}. Die Anwendung geringerer KM-Volumina stellt aber v.a. in der arteriellen Phase auch höhere Anforderungen an die zeitliche Koordination der Bolusgabe⁷⁸.

Als biphasisches KM zeigt Gd-EOB-DTPA die kombinierten Vorzüge eines vaskulären KM in den dynamischen Phasen und durch selektive Aufnahme in Hepatozyten, die eines leberspezifischen KM in der hepatobiliären Spätphase^{73,79}. Die fehlende Aufnahme des KM in nicht-hepatisches Gewebe bedingt einen verbesserten Leber-/Läsionskontrast in der hepatobiliären Phase⁸⁰. Dieses, als negative Tumorkontrastierung bezeichnete Phänomen, hat sich für Gd-EOB-DTPA vor allem bei der Detektion kleiner, in den dynamischen Phasen nicht sichtbaren Läsionen, als nützlich erwiesen⁸¹. Wie Ichikawa et al. und andere zeigen konnten, wurde die verbesserte Detektionsrate vor allem für eine Läsionsgröße <20 mm nachgewiesen^{82,83}. Mehrere Studien haben nicht nur eine Optimierung in der Detektion sondern auch in der Klassifizierung fokaler Leberläsionen gezeigt, die mitunter eine Änderung der chirurgischen Strategie zur Folge haben kann⁸⁴. Halavaara et al. konnten, in einer multizentrischen Studie zur Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen, sowohl eine höhere Sensitivität, als auch eine höhere Spezifität für die Gd-EOB-DTPA gestützten MRT-Aufnahmen gegenüber den CT-Aufnahmen zeigen⁸⁵. Vor allem die bei Gd-EOB-DTPA nachgewiesene höhere Spezifität kann unnötige und kostenintensive Folgeuntersuchungen bei gesunden Patienten unterbinden^{86,87}.

Bezüglich des Nebenwirkungsprofils ist Gd-EOB-DTPA mit einer guten Verträglichkeit und geringen Nebenwirkungen vergleichbar mit EZKM⁷³. Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Gd-EOB-DTPA insgesamt aber extrem selten beobachtet werden, sind Übelkeit, Vasodilatation mit konsekutivem Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Geschmacksmissempfindungen sowie Schmerzen an der Injektionsstelle⁸⁴. Wie bei allen auf Gd aufbauenden KM besteht auch bei Gd-EOB-DTPA die Gefahr der Entwicklung einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF). Bis heute ist noch kein Fall für die Entstehung eines solchen Krankheitsbildes infolge der Anwendung von Gd-EOB-DTPA bekannt^{73,88}.

1.4 Steatosis hepatis

1.4.1 Klinik

Der Begriff Steatosis hepatis beschreibt eine Akkumulation von Lipiden in den Hepatozyten ⁸⁹. Von einer hepatischen Steatose spricht man ab einem relativen Fettanteil der Hepatozyten von 5% ⁹⁰. Histologisch wird eine milde Steatosis hepatis als Verfettung kleiner als 30% beschrieben. Eine moderate Verfettung liegt zwischen 30-60% und eine starke bei mehr als 60% Fettanteil. Bei einer Verfettung von größer 50% wird von einer „Fatty Liver“ gesprochen ^{90,91}. Häufigste Ursachen der Steatosis hepatis sind Adipositas, Fehlernährung, Diabetes mellitus, Steroidgebrauch, Alkoholkonsum, Schwangerschaft und Hepatitis ⁹¹. Die Kombination einzelner Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (DM) und Adipositas stellt einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entstehung einer Leberverfettung dar ⁹². Mit einer Progression der Prävalenz von Adipositas und metabolischem Syndrom wird auch die Prävalenz der Steatosis hepatis in Zukunft weiter zunehmen ⁹³. Als weitere häufige Ursache für die Entwicklung einer Steatosis wird der Einsatz von Chemotherapeutika beobachtet ^{94,95}. Dies betrifft somit häufig Patienten, die zur Lebermetastasendiagnostik vorgestellt werden.

Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose Steatosis meist asymptomatisch. Bei zusätzlicher Manifestation einer entzündlichen Komponente spricht man von einer Steatohepatitis. Die Steatohepatitis kann entsprechend ihrem Ursprung in alkohol-korrelierte (ASH), nicht-alkoholische (NASH) oder chemotherapie-induzierte Steatohepatitis (CASH) eingeteilt werden ⁹⁶.

Um die Pathogenese der Steatohepatitis nachzuvollziehen, ist die „Two-Hit“-Theorie aufgestellt worden. Diese beschreibt die Entwicklung einer Steatohepatitis infolge zweier Ereignisse: Die Entstehung einer Steatosis wird als erster „Hit“ verstanden. Durch das zusätzliche Auftreten von oxidativem Stress kommt es über verschiedene Mechanismen wie Lipidperoxidation, der Freisetzung von Zytokinen und nekrotischer Inflammation zur Manifestation der Erkrankung ^{96,97}.

In einer 1984 veröffentlichten Studie von Sorensen et al. mit 258 alkoholabhängigen Männern konnte gezeigt werden, dass das in einer Leberbiopsie bestimmte Maß der Steatosis, eine prädiktive Aussage über die Entwicklung einer Leberzirrhose zehn Jahre später treffen kann. Bei Patienten mit alkoholischer Hepatitis und Lebersteatose war das Risiko, eine Leberzirrhose zu entwickeln, neun Mal so hoch wie bei Patienten, die bei der Leberbiopsie keine Steatosis hepatis zeigten ⁹⁸.

Studien an fettleibigen Patienten konnten zeigen, dass das viszerale Fett als endokrines Organ fungiert, indem es entzündliche Mediatoren produziert, die wiederum mit dem Glukosestoffwechsel der Leber interagieren und eine Insulinresistenz sowie eine Lebersteatose induzieren können⁹⁹.

Eine möglichst frühe Diagnose einer Steatosis ermöglicht ein frühzeitiges pharmakologisches oder diätetisches Eingreifen und kann damit die Entwicklung von Folgeerkrankungen wie etwa einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) verhindern^{99,100}.

1.4.2 Diagnostik und Quantifizierung

Auch im Hinblick auf einen möglichen Einfluss der Leberverfettung auf die Detektion von Leberläsionen zu bestimmen, soll im Folgenden aufgezeigt werden, welche Möglichkeiten zur Bestimmung des Fettanteils bestehen.

Die Leberbiopsie galt lange Zeit als die einzige Option eine Leberverfettung sicher zu bestimmen⁸⁹. Nachteil dieses Verfahrens ist der invasive Charakter und die damit assoziierte Morbidität und Mortalität. Die histologische Untersuchung ist vor allem bei asymptomatischen Patienten in Frage zu stellen. Zudem können Fehler bei der Probenentnahme auftreten. Als Folge wurde mehr Aufmerksamkeit auf nichtinvasive radiologische Techniken gelegt⁸⁹.

Die Leberverfettung kann durch US, CT, MRT und MRS nachgewiesen werden, wobei die MRT-Verfahren und die MRS als die genauesten Methoden angesehen werden¹⁰¹.

Nachfolgend soll ein kurzer Überblick über die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden zur Bestimmung der Leberverfettung gegeben werden.

Die Sonografie ist aufgrund ihrer geringen Kosten, der Nichtinvasivität und der breiten Verfügbarkeit die Methode der ersten Wahl⁸⁹. Die sonografische Quantifizierung basiert auf einer Abschwächung des Ultraschalls durch das untersuchte Gewebe. Sie zeigt vor allem bei der genauen Quantifizierung und bei niedriger Leberverfettung (<20%) eine eingeschränkte Sensitivität^{89,102}.

Die CT misst die Dichte als Funktion der Abschwächung des Strahls. Die Dichte kann mittels CT objektiv in Hounsfield-Einheiten (HU) angegeben werden. Da die meisten CT aber nicht kalibriert sind, muss ein interner Standard z.B. die Milz verwendet werden^{89,103,104}.

Verschiedene Studien beschreiben teilweise eine höhere Genauigkeit der CT gegenüber histologischen Untersuchungen andererseits aber auch eine eingeschränkte Leberfettquantifizierung bei geringer Leberverfettung^{104,105}.

1.4.3 MRT- Methoden zur Fettquantifizierung

Die MRT scheint das sensitivste und objektivste Verfahren für den Nachweis und die Quantifizierung einer Steatosis hepatis zu sein⁹¹.

In der MRT stehen verschiedene Möglichkeiten zur Fettquantifikation zur Verfügung, die im Folgenden kurz beschrieben werden.

Grundlage der **In-/Opposed-Phase**-Sequenzen ist das Phänomen des Chemical-Shift. Darunter versteht man eine unterschiedliche Resonanzfrequenz der Protonen der Wassermoleküle und der Triglyzeride. Der Unterschied liegt im millionstel Teil der Resonanzfrequenz der statischen Magnetfeldstärke B_0 . Triglyzeridprotonen zeigen durch eine größere elektromagnetische Abschirmung eine geringfügig niedrigere Resonanzfrequenz als die Wasserprotonen desselben Voxels^{106,107}. Abhängig von der verwendeten Feldstärke und der Echo-Zeit gibt es je einen Zeitpunkt, an dem die magnetischen Vektoren der Wasser- und Fettprotonen in dieselbe (In-Phase) oder in die entgegengesetzte Richtung (Opposed-Phase) zeigen. Signale von Fett und Wasser sind damit additiv in der In-Phase und subtraktiv in der Opposed-Phase¹⁰⁸. In einer nicht verfetteten Leber entsprechen sich die Signalintensitäten in den In- und Opposed-Aufnahmen. Bei einer Leberverfettung erscheint die Opposed-Phase-Aufnahme dunkler als die In-Phase-Aufnahme¹⁰⁹. Sowohl Cowin et al. als auch Mennesson et al. konnten eine gute Korrelation zwischen dem histologischen Nachweis von Fett und der Messung mit der In-/ Opposed-Phase-Methode zeigen^{110,111}. Mitchell et al. konnten eine Anwendbarkeit des Verfahrens in Phantom-, Tier- und In-vivo-Studien nachweisen¹¹².

Eine Einschränkung scheint aber bei einer Eisenansammlung in der Leber vorzuliegen. Westphalen et al. konnten zeigen, dass die Singnalintensität in den In-/Opposed-Phase-Aufnahmen bei Eisenakkumulation beeinträchtigt wird und damit eine Eisenansammlung als eine Fehlerquelle in der Quantifizierung der Leberverfettung angesehen werden kann¹¹³. Mögliche Ursachen für eine Eisenakkumulation können unter anderem sein: Leberzirrhose, Hämochromatose oder auch Hämosiderose. Nach neuesten Erkenntnissen können auch häufige Bluttransfusionen die Signalintensität der MRT beeinflussen und damit die Qualität der Chemical-Shift-Bildgebung beeinträchtigen⁹².

Vorteil der Methode ist ihre geringe Störanfälligkeit gegenüber B0-Feldinhomogenitäten¹⁰⁷. Die In-/Opposed Phase Sequenzen liefern wichtige Informationen zur Unterscheidung einer fokalen von einer diffusen Steatosis hepatis¹¹⁴. Nachteile ergeben sich aus der Tatsache, dass jeder Signalverlust in den Opposed-Phase-Aufnahmen der Phaseninterferenz zwischen Fett und Wasser zugeordnet wird, andere Störfaktoren wie etwa T2*-Effekte aber nicht berücksichtigt werden¹⁰⁷.

Aufgrund der einfachen Anwendung, der geringen technischen Gerätevoraussetzungen und der hohen Wertigkeit bei der Detektion einer Verfettung der Leber findet die Dual-Echo-In-/Opposed-Phase-Technik eine breite Anwendung in Routineuntersuchungsprotokollen bei der Leber-MRT¹⁰⁷.

Eine weitere Methode zur Leberfettquantifizierung, die das Chemical-Shift-Phänomen zugrunde liegt, ist die **Dixon-Methode**. Bei dieser werden aus den aufgezeichneten In-Phase und Opposed-Phase-Sequenzen von Fett und Wasser zusätzlich Sequenzen berechnet, in denen selektiv nur die SI des Wassers oder des Fettes dargestellt wird. Dieses Prinzip kann zur Akquirierung fettgesättigter Aufnahmen und auch zur Fettquantifizierung genutzt werden. Die Dixon Methode kann für verschiedene Pulssequenzen und zur Abklärung unterschiedlicher klinischer Fragestellungen angewendet werden¹¹⁵. Seit Einführung der Methode sind unterschiedlichste Verbesserungen erfolgt, um den Einfluss von Magnetfeldinhomogenitäten zu reduzieren, oder eine Optimierung im Bereich der Aufnahmezeiten und der Bildqualität zu erreichen¹¹⁵. In einer Studie von Fischer et al. zur Leberfettquantifizierung konnte für die MRT-gestützten In-/Opposed-Phase- und Dixon-Methoden eine höhere Genauigkeit als für die histopathologische Untersuchung gezeigt werden¹¹⁶.

Eine andere Möglichkeit, die Leberverfettung zu bestimmen, liegt in der Anwendung einer **frequenzselektiven Fettsuppression**. Dazu erfolgt eine Akquirierung einer fettgesättigten und einer nicht fettgesättigten Aufnahme. Die Fettsättigung wird durch einen Präsaturationssimpuls mit der Frequenz von Fett erreicht, bevor der Anregungsimpuls für die Akquisition des eigentlichen Bildes abgegeben wird. Auf diese Weise wird das Fettsignal supprimiert. Als Basissequenz kann eine Spinecho-Sequenz oder auch eine In-Phase-GRE-Sequenz gewählt werden. Zeigen die fettgesättigten Aufnahmen eine niedrigere Signalintensität als die nicht fettgesättigten Aufnahmen, liegt eine Verfettung vor¹⁰⁷. Obwohl eine optimale Fettsuppression kaum erreicht werden kann, konnten Qayyum et al. in einer Studie zur Bestimmung der Steatosis bei Patienten mit Leberzirrhose die Überlegenheit von T2w-FSE-Sequenzen mit und ohne

Fettsättigung gegenüber dem Einsatz von GRE-In/Opposed-Phase-Sequenzen aufzeigen. Als Ursache dafür werden unter anderem die bei einer Leberzirrhose auftretenden paramagnetischen Effekte des Eisens beschrieben, für die sich die SE-Sequenzen weniger empfindlich zeigen als die GRE-In-/Opposed-Phase-Sequenzen¹¹⁷. Ein Nachteil dieser Methode ist aber in der starken Beeinflussbarkeit durch Magnetfeldinhomogenitäten zu sehen¹⁰⁷.

Eine weitere Möglichkeit, eine Leberverfettung zu quantifizieren, ist die **MR-Spektroskopie** (MRS). Bei der MRS wird die Intensität des MR-Signals als Funktion der Präzessionsfrequenz dargestellt. Bei Feldstärken größer oder gleich 1.5 T können vereinfacht zwei Peaks identifiziert werden: zum einen ein Wasserpeak bei 4,7 ppm, zum anderen ein Fettpeak bei 1,2 ppm. Bei einer Steatosis der Leber können beide Peaks beobachtet werden. Liegt keine Leberverfettung vor, so kann nur der Wasserpeak aufgezeichnet werden^{89,118}. Die MRS wird als die genaueste nicht invasive Technik zur Bestimmung einer Steatosis hepatis angesehen¹¹⁹. Großer Vorteil gegenüber den In-/Opposed-Phase-Aufnahmen ist, dass die Ergebnisse nicht durch Fibrose, Glykogen oder Eisenüberlagerungen beeinträchtigt werden. Darüber hinaus können bereits sehr geringe Grade der Leberverfettung nachgewiesen werden (ab 0,5%)¹⁰⁷. Die Untersuchung eines nur kleinen Teils der Leber und die Akquisitionsdauer sprechen aber gegen einen routinemäßigen Einsatz in der Klinik^{107,120}.

1.5 Herleitung der Fragestellung

Klinische Studien konnten bei der leberdiagnostischen Untersuchung eine Überlegenheit der KM gestützten MRT-Aufnahmen, insb. bei der Verwendung der Gd-EOB-DTPA-gestützten MRT, gegenüber CT-Aufnahmen zeigen^{121,122}. Diese Überlegenheit scheint auch bei Vorliegen einer Leberverfettung zu bestehen^{18,123}.

Im klinischen Alltag konnten bei leberdiagnostischen Untersuchungen mit der EOB-MRT Fälle beobachtet werden, bei denen in den nativen, dynamischen und T2w-Frühphasen mehr Metastasen als in der hepatobiliären Spätphase detektiert wurden; dies wurde in Verbindung mit einer deutlichen Leberverfettung gesehen. Sollte ein solcher Effekt systematisch auftreten, könnte der Vorteil des leberspezifischen Kontrastmittels bei Lebersteatose konterkariert werden. Folgender Mechanismus könnte das Phänomen erklären: Eine Metastase zeigt in T1w-Sequenzen eine geringere Signalintensität als das Leberparenchym. Durch die Anwendung des hepatobiliären KM Gd-EOB-DTPA kann durch Zunahme der SI der Leber der Kontrast zwischen Metastasen und Läsion verbessert werden, was den Detektionsvorteil des

Kontrastmittels erklärt (Abbildung 1). Bei einer starken Verfettung nimmt die T1w-Signalintensität (SI) des Leberparenchyms im Vergleich zur Metastase eigentlich weiter zu. Die mit Gd-EOB-DTPA aufgezeichneten 3D-GRE-Sequenzen werden jedoch üblicherweise mit Fettsättigung (FS) aufgezeichnet (programmierte Standardsequenzen aller Gerätehersteller und empfohlene Sequenzen des Kontrastmittelherstellers). Bei einem hohen Grad der Leberverfettung kann durch die Nutzung von fettgesättigten Sequenzen die SI des Leberparenchyms unter die SI der Läsion fallen. Durch den Einsatz eines hepatobiliären KM nimmt die SI des Leberparenchyms aber wieder zu. Stellen sich die Leberläsion und das Leberparenchym durch diese beiden antagonistischen Faktoren auf das gleiche SI-Niveau ein, so ist die Läsion trotz (oder gerade wegen) der Anwendung des hepatozytenspezifischen KM nicht sichtbar, weswegen wir dieses Phänomen im Weiteren „Fade-out“ nennen (Abbildung 2). Der Begriff „Fade-out“ wurde bewusst gewählt, da nicht die Signalintensität der Läsion gegenüber der SI des Parenchyms verändert wird, sondern eine Änderung der SI des Leberparenchyms die Metastasen verschleiert. Zur Veranschaulichung dieses zunächst hypothetischen Mechanismus wurden Abbildungen 1 und 2 erstellt. Der Vorteil der optimierten Detektionsleistung durch das KM würde also durch diesen Mechanismus wieder verloren gehen. Dabei muss kein absolutes „Fade-out“ entstehen. Bereits eine stärkere Annäherung der SI-Werte von Leber und Läsion kann eine eindeutige Detektion der Läsionen in den Spätphasen, besonders bei kleinen Tumoren, erheblich erschweren.

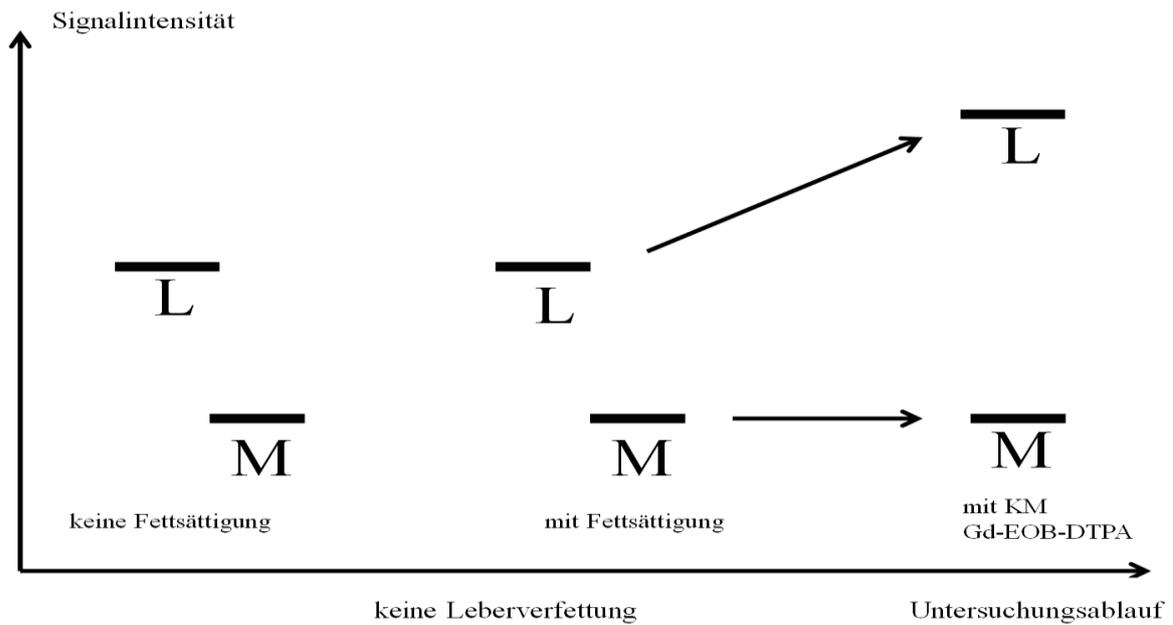


Abbildung 1: Kein Fade-out-Mechanismus ohne Leberverfettung

Bei fehlender Lebersteatose hat der Einsatz einer Fettsättigung (FS) keinen Einfluss auf das Signalintensitätsverhältnis zwischen Leber (L) und Metastase (M). Durch Kontrastmittelgabe (KM) wird das Kontrastverhältnis zwischen Leber und Metastase verbessert.

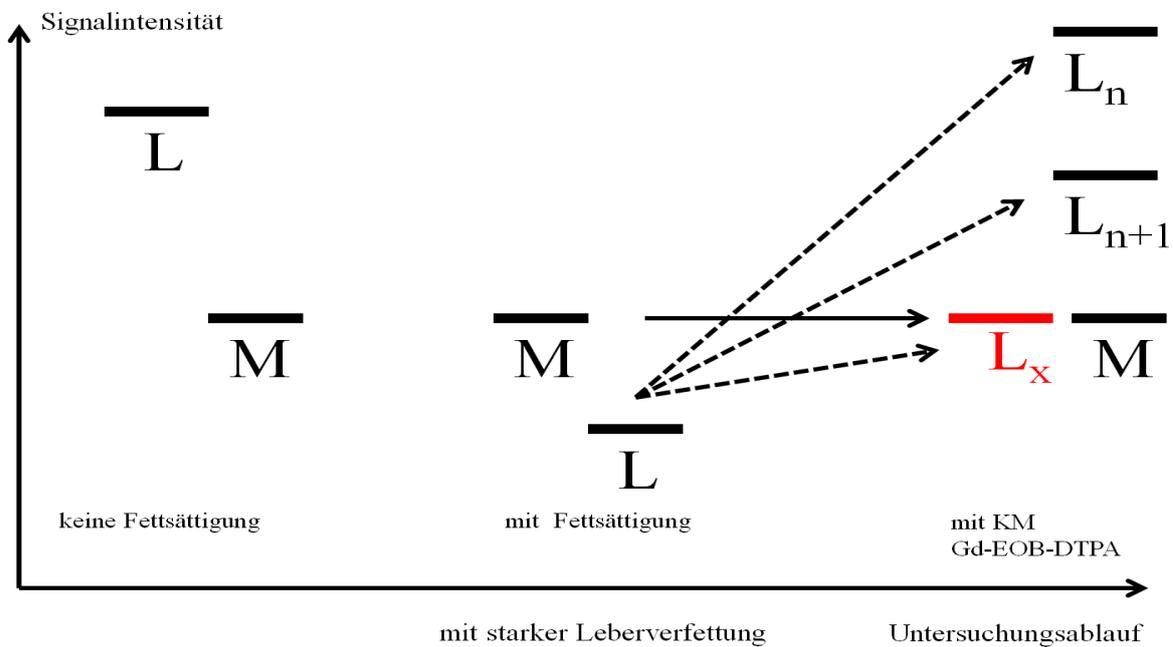


Abbildung 2: Fade-out-Mechanismus mit Leberverfettung

Bei einer starken Verfettung des Leberparenchyms kann durch die Anwendung einer FS die Signalintensität der Leber (L) unter die der Metastase (M) fallen. Durch den Einsatz eines KM wird die SI des Leberparenchyms wieder angehoben (L_n, L_{n+1}). Stellt sich die Signalintensität des Leberparenchyms auf dasselbe Niveau ein wie das der Metastase, ist die Metastase nicht mehr detektierbar (L_x).

Da das leberspezifische Kontrastmittel erstens teurer ist als ein Standard-KM und zweitens die Akquisition der hepatobiliären Phase zusätzliche Messzeit im Scanner beansprucht, wäre ein verspielter Vorteil des zusätzlichen Aufwandes medizinisch und finanziell fatal. Um entsprechend reagieren zu können (Änderung der Sequenzwahl, anderes KM o.ä.) wäre es wünschenswert, bereits vor KM-Gabe zu wissen, ob eine Leberverfettung vorliegt und diese den Vorteil des Gd-EOB-DTPA bei Verwendung der Standard-Sequenzen aufheben könnte. Gegenmaßnahmen würden dazu führen, auch bei „Fade-out“-Läsionen den Patienten vom Einsatz des erwiesenermaßen vorteilhaften Gd-EOB-DTPA profitieren zu lassen. Auf ein solches Konzept arbeitet die vorliegende Studie hin.

1.6 Zielsetzung

Da das Phänomen des „Fade-out“ bisher nicht beschrieben war, war es Ziel der vorliegenden Arbeit, das Phänomen zu bestätigen sowie die Rahmenbedingungen und die möglichen Einflussfaktoren zu untersuchen.

Folgende Kernfragen sollten hierfür untersucht werden:

- 1) Kann die Hypothese der „Fade-out“-Läsionen an klinischen Fällen bestätigt werden?
- 2) Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des „Fade-out“-Phänomen und dem Grad der Steatosis hepatis? Wenn ja, ab welchem Verfettungsgrad?
- 3) Welche weiteren Einflussfaktoren auf das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen gibt es?

2 Patienten und Methoden

2.1 Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission

Gegen die retrospektive und anonymisierte Erhebung und Auswertung der Daten im Rahmen der hier vorgestellten Studie wurden von der Ethik-Kommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin keine ethischen oder rechtlichen Bedenken erhoben (Antragsnummer EA4/101/15).

2.2 Patienten

Für die Akquirierung der Daten kamen im Prinzip alle Patienten aus der klinikeigenen Bilddatenbank in Frage, die Lebermetastasen eines nicht primären Lebertumors sowie eine diffuse Leberverfettung mit einem SI-Abfall $\geq 20\%$ in der Opposed-Phase gegenüber der In-Phase Sequenzen hatten. Zudem mussten alle Patienten eine leberdiagnostische Untersuchung mit dem hepatozytenspezifischen KM Gd-EOB-DTPA erhalten haben. Patienten mit einer bekannten Hämosiderose oder Hämochromatose, die bekanntermaßen Chemical-Shift-Messungen verfälschen können, wurden nicht eingeschlossen⁹².

Die Größe der Metastasen stellte kein Ausschlusskriterium dar. Es erfolgte eine Evaluation bei Patienten mit einer Metastasenanzahl zwischen $n=1$ und $n=42$.

Bei der Auswahl der Patienten wurden vor allem diejenigen bevorzugt, die keine lokale Therapie der Leberläsionen erhalten hatten. Patienten mit multipler lokaler Therapie (>1) wurden nicht gewertet. Bei Patienten mit erhaltener lokaler Therapie wurde die lokal behandelte Läsion nicht gewertet.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Daten von 52 Patienten, die innerhalb eines Zeitraumes von Anfang November 2008 bis einschließlich Dezember 2011 leberdiagnostisch mittels MRT in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum untersucht wurden. Bei allen Patienten lag eine histologische Sicherung mindestens einer Lebermetastase vor. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten in einem Alter zwischen 33 und 80 Jahren. Bei den Patienten handelte es sich um 25 Männer und 27 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug bei den Frauen 60 Jahre (Median 60 Jahre) und bei den Männern 63 Jahre (Median 64 Jahre).

Bei den im Patientenkollektiv untersuchten Läsionen handelte es sich um Metastasen von nicht primären Lebertumoren. Die unterschiedlichen neuroendokrinen Tumore (NET) wie NET

des Jejunums, des Ileums, Dünndarmkarzinoide, neuroendokrine Tumore des Pankreas und Bronchialkarzinoide wurden unter dem Oberbegriff NET zusammengefasst. Die unterschiedlichen Lokalisationen des kolorektalen Karzinoms wurden unter dem Oberbegriff Kolorektales-Ca zusammengefasst. Die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Krankheitsentitäten ist in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Maligne Grunderkrankung

Maligne Grunderkrankungen	Anzahl der Patienten
Kolorektales-Ca	42,3% (22/52)
Pappilen-Ca	5,8% (3/52)
NET	23,1% (12/52)
Mamma-Ca	17,3% (9/52)
Pankreas-Ca	3,8% (2/52)
Ovarial-Ca	3,8% (2/52)
Urothel-Ca	1,9% (1/52)
Aderhautmelanom	1,9% (1/52)
Gesamt	52

Da eine Leberverfettung durch Chemotherapie ausgelöst werden kann und Medikamente durch eine Interaktion mit Transportproteinen der Leber die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik des KMs beeinflussen können, wurde für jeden Patienten vermerkt, ob dieser im Verlauf seiner Grunderkrankung einer zytostatischen Therapie unterzogen wurde ^{124,125,126}. Von den 52 untersuchten Patienten hatten 62% (32/52) keine und 38% (20/52) der Patienten eine Chemotherapie erhalten.

Bei Gd-EOB-DTPA handelt es sich, wie bereits erwähnt, um ein hepatobiliäres KM bei dem zu 50% eine Ausscheidung über die Leber erfolgt ⁷³.

Da es bei einer gestörten Stoffwechsellistung der Leber zu einem Anstieg der Bilirubinwerte kommen kann, wurde dieser Parameter mit einem Normalwert bis 1,1 mg/dl als Indikator für die Leberleistung hinzugezogen ¹²⁷. Bilirubinwerte wurden nur ausgewertet, wenn sie innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten um den Untersuchungszeitpunkt erhoben wurden und zwischenzeitlich keine Intervention erfolgte, die den Wert beeinflussen konnte.

2.3 MRT-Bildgebung

Die Untersuchung der Patienten erfolgte an zwei Geräten. Sechs Patienten wurden an einem Signa (GE-Healthcare-Technologies) und 46 Patienten an einem Intera (Philips-Medical-Systems) untersucht. Die technischen Informationen der Geräte werden in Tabelle 2 und 3 beschrieben.

Tabelle 2: Geräteinformation MRT1

Gerät MRT1	Signa TwinSpeed Excite; GE Healthcare Technologies
Anschaffungsjahr	2002
Feldstärke	1,5 T
Gradientensystem	Zoom mode: 40mT/m, whole body mode: 23mT/m (slew rate 150 Tm/s)
Software Version	11.1_M4_0818.a
Spulen	8 Chanel Body Array

Tabelle 3: Geräteinformation MRT2

Gerät MRT 2	Gyrosan Intera NT, Philips Medical Systems
Anschaffungsjahr	1995
Feldstärke	1,5 T
Gradientensystem	30 mT/m (slew-rate 150 Tm/s)
Software Version	11.1 Intera
Spulen	4 Chanel Sense Body

Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete native T1, T2, dynamische und Spätphasen-Sequenzen, die mit einer Ganzkörperspule aufgezeichnet wurden. Bei allen Patienten ist Gd-EOB-DTPA (0.025 mmol/kg, Bayer Health Care Pharmaceuticals, Berlin, Deutschland) als Bolus (per Hand, fixes Delay) appliziert worden. Die zeitliche Aufzeichnung der Sequenzen wird in Abbildung 3 skizziert. Die genaue Beschreibung der gerätespezifischen Sequenzen ist in Tabelle 4 und Tabelle 5 angegeben.

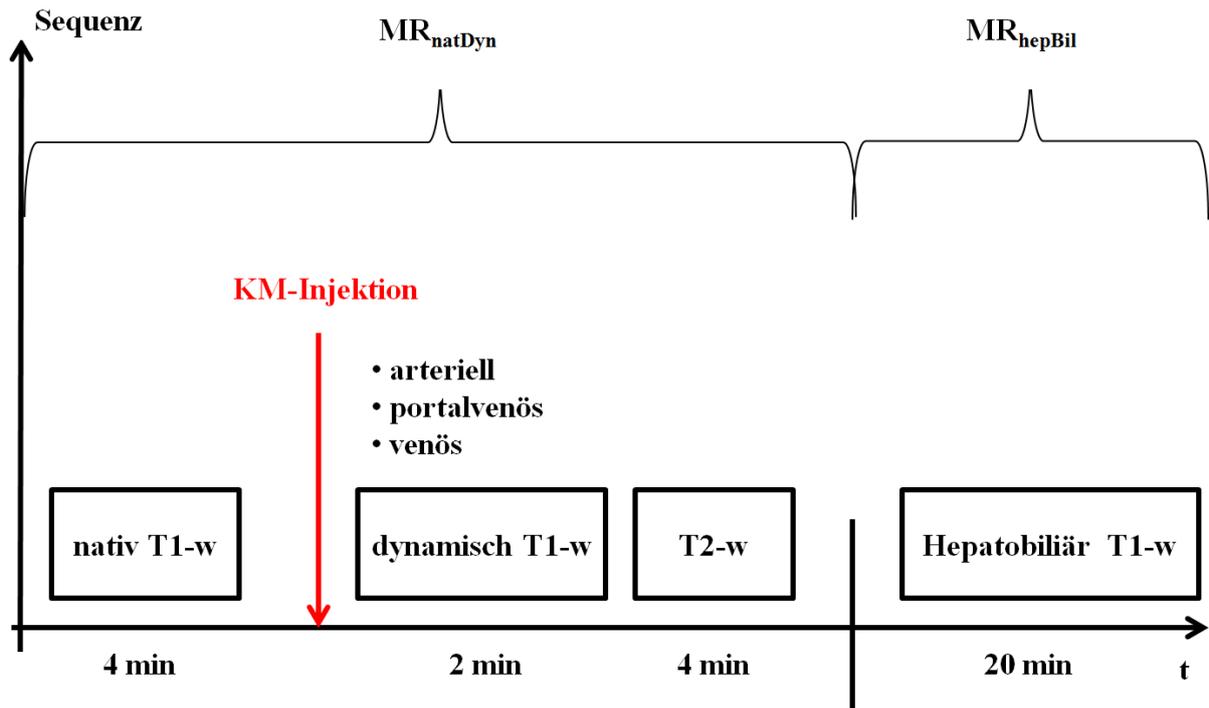


Abbildung 3: Zeitliche Aufzeichnung der Sequenzen

Die Aufzeichnung der nativen Sequenzen erfolgt vor KM-Gabe. Die dynamischen Phasen (arteriell, portalvenös, venös) werden innerhalb von 2 min nach KM-Gabe aufgezeichnet. Im Anschluss werden die T2w-Sequenzen akquiriert. Die hepatobiliäre Spätphase wird 20 min nach KM-Gabe aufgezeichnet. MR_{natDyn} und MR_{hepBil} beschreiben die Aufteilung des Komplettdatensatzes eines Patienten in zwei Teildatensätze zur zeitlich getrennten Befundung.

Tabelle 4: Sequenzen MRT1

Sequenzen am MRT 1; Dualecho FSPGR In-/Opposed-Phase (Fast Spoiled Grass); LAVA (Liver Aquisition with Volume Acceleration) SSFSE (Single-Shot Fast Spin Echo) FRFSE (Fast Recovery Fast Spin Echo)				
Sequenzname	Dualecho FSPGR Opp(In)-Phase	LAVA	T2 SSFSE	T2 FRFSE
TR	160	5,2	3000	3500
TE	2,17 (4,34)	2,5	90	75
TI	0	7	0	0
Schichtdicke (mm)	6	4	6	6
Schichtabstand (mm)	1	-2	1	1
Matrix	256x224	320x192	320x256	320x256
Flipwinkel	80	12	90	90
Akquisition (NEX)	1	1	1	3
Orientierung	axial			

Tabelle 5: Sequenzen MRT2

Sequenzen am MRT 2: sDUAL_FFE (Fast Field Echo); FS (Fat Saturation) THRIVE (3D Gradient Echo, Fat Saturation) UTSE (Ultrashort Turbo Spin Echo) TSE (Turbo Spin Echo)				
Sequenzname	sDUAL FFE Opp-/In-Phase	THRIVE FW 10/35	T2 UTSE	T2 TSE
TR	202	4,0 (4,1)	2100	1600
TE	2,3 (4,6)	1,9 (2,0)	90	100
TI	0	0	0	0
Schichtdicke (mm)	6	5	6	6
Schichtabstand (mm)	1	-2.5	1	1
Matrix	256x179	192x192	272x192	400x299
Flipwinkel	80	10 (35)	90	90
Akquisition (NEX)	3	1	2	1
Orientierung	axial			

2.4 Datenerhebung

Die retrospektive Untersuchung erfolgte auf der Grundlage von Bilddaten aus dem klinikeigenen Bilderarchiv (PACS: Picture Archiving and Communication System, General Electric (GE) Centricity) der Charité Berlin. Ausgewertet wurden Daten von 52 Patienten deren bildgebende Untersuchung in der Klinik für Strahlenheilkunde am Campus Virchow Klinikum erfolgte und die die oben beschriebenen Einschlusskriterien erfüllten. Die Bearbeitung der Daten erfolgte mit einem Personal Computer (PC). Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Softwaresystem „Superior Performing Software System (SPSS) 20.0 für Windows“ Chicago, Illinois, USA. Die Auswertung der MRT-Bilder wurde mittels einer Workstation Centricity RA 1000, Version: 2027435-09 (GE-Medical-Systems) durchgeführt.

2.4.1 Beurteilung der Bildqualität

Vor allem bei der Untersuchung von Lebermetastasen geringer Größe kann die Bildqualität die Detektionsrate beeinflussen. Die Abschätzung der Bildqualität erfolgte subjektiv (Rauschen/Artefakte) mit einer Einteilung in sehr gut (1), gut (2), befriedigend (3) und ungenügend (4), wobei die am schlechtesten bewertete Sequenz für die Gesamtuntersuchung ausschlaggebend war. Die Beurteilung einer Sequenz mit ungenügend hätte zum Ausschluss des Patienten geführt.

2.4.2 Bestimmung der Steatosis

Ziel der Arbeit ist es nachzuweisen, welchen Einfluss eine Steatosis hepatis auf die Detektion von Lebermetastasen in den hepatobiliären fettgesättigten Aufnahmen mit Gd-EOB-DTPA hat. Das Patientenkollektiv wurde deshalb auf Patienten mit einer Leberverfettung beschränkt. Bei allen in die Studie einbezogenen Patienten wurde die Leberverfettung wie folgt anhand eines SI-Abfalls zwischen den In-/Opposed-Phasen ermittelt. Dazu wurden, wie in Abbildung 4 beschrieben, für jeden Patienten in den In-Phasen wie auch in den Opposed-Phasen jeweils drei ROIs (Region-of-Interest) festgelegt. Bei der Ausrichtung der ROIs wurde darauf geachtet, diese auf keine Gefäße oder Läsionen zu legen. Es wurde sowohl in den In- als auch in den Opposed-Phasen ROIs gleicher Größe, in gleicher Position, auf einer repräsentativen Schicht, in ventraler, zentraler und dorsaler Lokalisation der Leber gesetzt. Aus den SI-Mittelwerten der drei ROIs, wurde jeweils ein Mittelwert für die In-Phasen (In-Phase M) und für die Opposed-Phasen (Opp-Phase M) berechnet. Die Berechnung eines Mittelwertes erfolgte, um die verschiedenen Abstände der ROIs zur Spule auszugleichen. Es wurde eine ROI-Größe von ca. 1-2 cm² gewählt. Der prozentuale SI-Abfall wurde stellvertretend für die Leberverfettung entsprechend anderen Studien nach folgender Formel berechnet^{92,99,101} :

$$\text{Prozentualer SI-Abfall} = \left(\frac{(\text{SI-InPhaseM}) - (\text{SI-OppPhaseM})}{\text{SI-InPhaseM}} \right) \times 100,$$

$$\text{wobei: SI-InPhase} = | \text{SI}_{\text{Wasser}} + \text{SI}_{\text{Fett}} |$$

$$\text{SI-OppPhase} = | \text{SI}_{\text{Wasser}} - \text{SI}_{\text{Fett}} |.$$

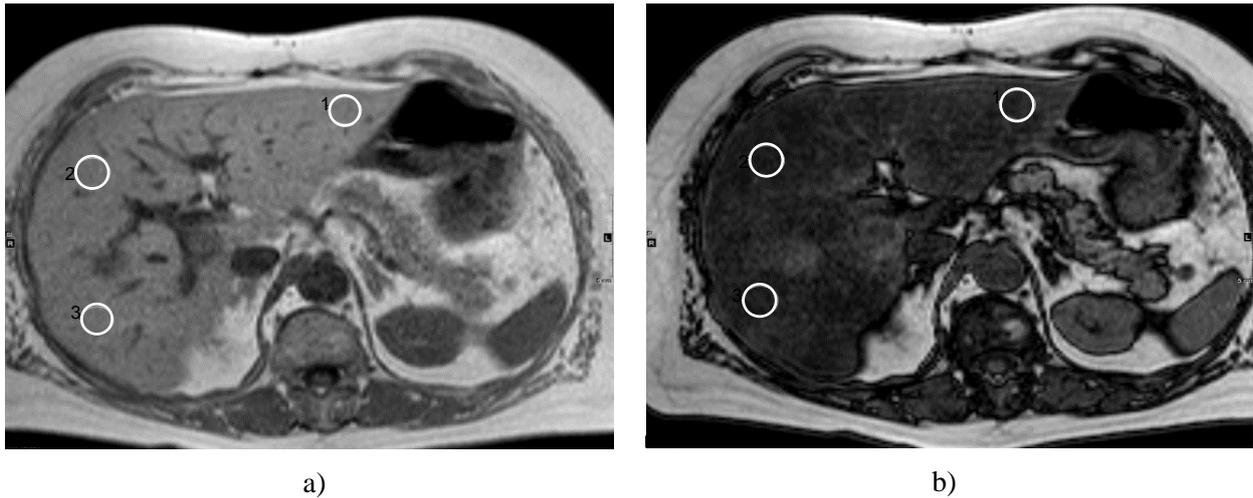


Abbildung 4: Bildbeispiel Messung prozentualer SI-Abfall

Messung des prozentualen SI-Abfalls zwischen den In/Opposed-Phase Sequenzen am Beispiel eines Patienten mit multipler Lebermetastasierung. sDUAL_FFE In/Opposed-Phase mit SENSE-Body-Spule; TR:202 TE:4,6 (In-Phase) 2,3 (Opposed-Phase).

- a) Messung SI-In-Phase ROI 1-3. Setzung der ROIs unter Aussparung von Gefäßen und Läsionen in unterschiedlichen Abständen zur Spule. Möglichst identische Lokalisation der ROIs in beiden Phasen.
- b) Messung SI-Opposed-Phase ROI 1-3. Deutlicher SI-Abfall in der Opposed-Phase durch die vorliegende Hepatosteatoses des Patienten.

2.4.3 Berechnung des relativen Enhancements

Der Begriff Enhancement beschreibt die SI-Zunahme des Leberparenchyms durch das KM. Die Berechnung des prozentualen Enhancements sollte durch einen Vergleich der SI zwischen den nativen/dynamischen Frühphasen und der hepatobiliären Spätphase mit Gd-EOB-DTPA erfolgen. Dazu wurden, wie in Abbildung 5 beschrieben, in den T1w-nativ-Phasen (T1n 1-3) und in den T1w-Spätphasen (T1Prim.1-3) jeweils drei ROIs gesetzt. Aus den SI-Mittelwerten der drei ROIs, wurde jeweils ein Mittelwert für die Nativ-Phasen (SI-T1nativM) und für die Spät-Phase (SI-T1PrimM) berechnet. Die Ausrichtung der ROIs zur Berechnung des relativen Enhancements erfolgte nach denselben Kriterien wie bei der Berechnung des prozentualen SI-Abfalls. Das relative Enhancement wurde entsprechend anderen Studien nach folgender Formel ermittelt^{128,129}:

$$\text{relatives Enhancement [\%]} = \left(\frac{\text{SI-T1PrimM} - \text{SI-T1nativM}}{\text{SI-T1nativM}} \right) \times 100.$$

Um die hepatobiliäre Ausscheidung des KM zusätzlich zu evaluieren, erfolgte eine Beurteilung der biliären Gefäße in der Spätphase mit Gd-EOB-DTPA. Bei normaler Leberleistung zeigen die biliären Gefäße in der Spätphase eine sichtbare KM-Anreicherung¹³⁰. Da alle untersuchten Patienten eine KM-Anreicherung der biliären Gefäße zeigten, wurde dieser Aspekt nicht weiter verfolgt.

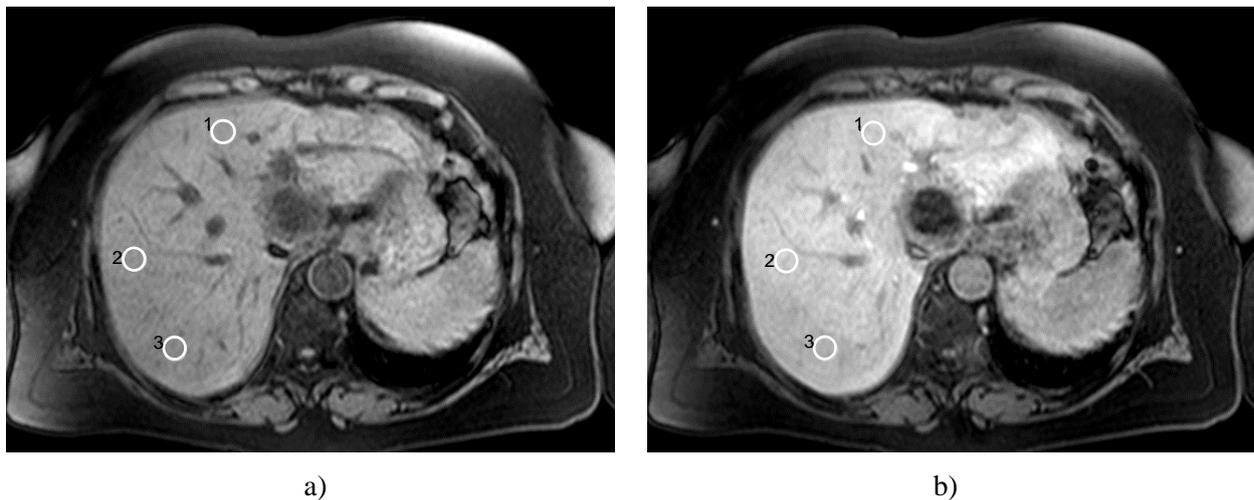


Abbildung 5: Berechnung des relativen Enhancements

Berechnung des relativen Enhancements anhand einer T1w-THRIVE-Sequenz mit SENSE-Body Spule; TR:4,1 TE:2,0. ROI 1-3 zur Messung der SI.

- a) Messung SI-nativ ROI 1-3. Setzung der ROIs unter Aussparung von Gefäßen und Läsionen in unterschiedlichen Abständen zur Spule. Möglichst identische Lokalisation der ROIs in beiden Phasen.
- b) Messung SI 20 min nach Verabreichung von Gd-EOB-DTPA ROI 1-3. Deutliche SI-Zunahme durch hepatozytäre Aufnahme des KM.

2.4.4 Befundung der Leberläsionen

Die Leberläsionen wurden jeweils durch zwei erfahrene Radiologen mit fünf- bzw. zwölfjähriger Erfahrung ausgewertet. Die Befundung erfolgte unabhängig voneinander.

Zur Läsionsdetektion erfolgte eine Unterteilung des Bilddatensatzes eines Patienten zum einen in die nativen, dynamischen und T2w-Sequenzen der Frühphase (MR_{nativDyn}) und zum anderen in die hepatobiliäre Spätphasensequenzen (MR_{hepBil}) mit Gd-EOB-DTPA (Abbildung 6). Die Befundung des Patienten sowie des Teildatensatzes (MR_{nativDyn} oder MR_{hepBil}) durch einen Radiologen erfolgte in zufälliger Reihenfolge. Die Beurteilung der Früh- (MR_{nativDyn}) und Spätphasensequenzen (MR_{hepBil}) eines Patienten erfolgte jedoch in einem zeitlichen Abstand von mindestens 14 Tagen, um Wiedererkennung zu vermeiden. Die Radiologen hatten über den gesamten Zeitraum der Datenerhebung keinen Einblick in die Ergebnisse. Pro Patient wurde

jeweils für MR_{nativDyn} als auch für MR_{hepBil} folgendes protokolliert: die Gesamtanzahl der Läsionen, die jeweilige Größe der Läsion in Millimeter (mm), sowie deren Lokalisation im linken/rechten Leberlappen bzw. zentral/peripher. Läsionen mit einem Abstand von $\geq 2\text{cm}$ zwischen Läsionsaußengrenze und Leberrand wurden als zentral gewertet. Läsionen mit einem Abstand von $< 2\text{cm}$ zwischen Läsionsaußengrenze und Leberrand wurden als peripher klassifiziert. Nach Abschluss der Läsionsdokumentation bei MR_{hepBil} erfolgte durch einen Protokollanten zum Ausschluss in dieser Sequenz schlecht abgrenzbarer Zysten ein Abgleich mit den T2-Sequenzen des Patienten. Benigne Leberzysten wurden so aus der Auswertung entfernt.

Im Anschluss an die vollständige Datenerfassung wurden die Läsionen nach Läsionsgröße und Lokalisation zentral/peripher sowie rechts/links zwischen den Datensätzen MR_{nativDyn} / MR_{hepBil} und beiden Observern abgeglichen, um zu identifizieren, welche Läsionen ein Mismatch aufwiesen. Abweichungen bei der Läsionsgröße zwischen MR_{nativDyn} / MR_{hepBil} , die sich z.B. aufgrund von Perfusionsinhomogenitäten oder aufgrund von Halos bei verschiedener Gewebequalität (Ödem, Verfettung) um die Läsion ergeben können, wurden mit einer Toleranz von bis zu 3 mm toleriert. Bei größeren Abweichungen wurden entsprechende Läsionen im Konsensusverfahren nochmals aufgesucht und überprüft.

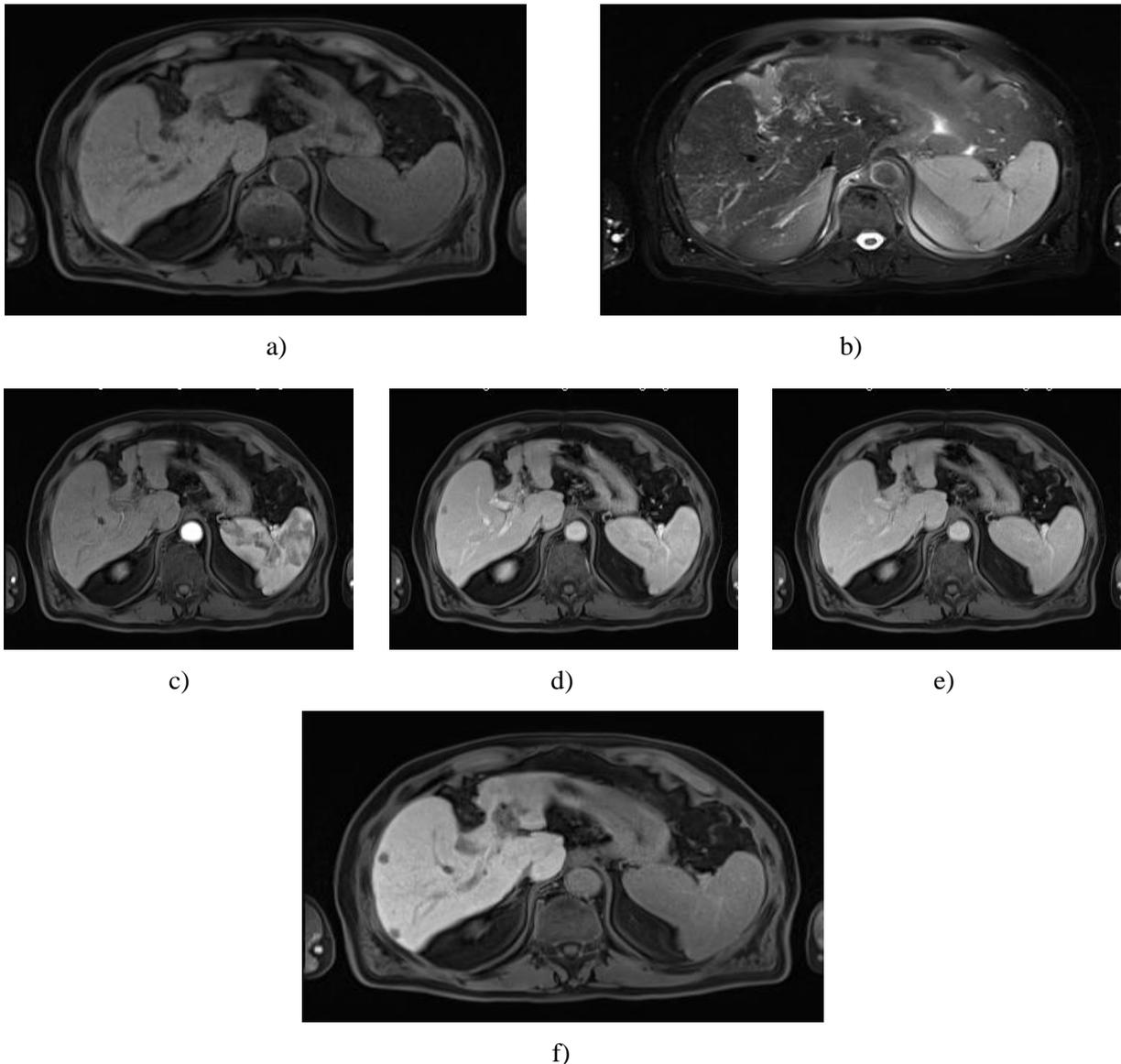


Abbildung 6: Bildbeispiel Untersuchungsablauf

Vergleich der Detektionsleistung zwischen den nativ/dynamischen Frühphasen a)-e) und der hepatobiliären Spätphase f) 20min nach Verabreichung des KM Gd-EOB-DTPA. Im routinemäßigen Untersuchungsablauf kann anhand der nativen/dynamischen Phasen eine Charakterisierung der Läsion erfolgen. Der verbesserte Läsionskontrast der Spätphase dient der besseren Läsionsdetektion.

- a) T1w-Thrive nativ; TR:4,1 TE:2,0 schwache Kontrastierung der zwei peripheren Läsionen im rechten Leberlappen.
- b) T2w-TSE TR: 1600 TE: 100; Sequenztypisch helle Darstellung der Metastasen.
- c) T1w-Thrive, TR:4,1 TE:2,0 arterielle Phase; deutliche Kontrastierung der Aorta; Anreicherung der arteriellen Lebergefäße.
- d) T1w-Thrive, TR:4,1 TE:2,0 portalvenöse Phase; Kontrastierung der portalvenösen Gefäße; geringe Kontrastzunahme der Metastasen aufgrund ihrer geringeren portalvenösen Versorgung.
- e) T1w-Thrive, TR:4,1 TE:2,0 Venöse-Phase; gleichmäßigere Verteilung des KM zwischen Intra- /Extrazellulärraum.
- f) T1w-Thrive TR:4,1 TE:2,0 20 min nach KM Verabreichung; deutliche SI-Zunahme des Leberparenchyms im Vergleich zur nativen Aufnahme in a);

2.5 Statistik

Die in mehreren Sitzungen gesammelten Daten wurden zunächst als Microsoft Excel-Tabelle (Excel 2007 Version 12.0, Microsoft, Redmond, Washington) zusammengestellt. Nach jeder Sitzung erfolgte eine Aktualisierung dieser Daten. Zur Auswertung der akquirierten Daten wurden diese in das Statistikprogramm SPSS übertragen und im Anschluss in das Statistikprogramm R Version 2.15.3 importiert und durch dieses bearbeitet.

Die erhobenen Daten wurden deskriptiv statistisch ausgewertet. Angesichts der geringen Patientenanzahl erfolgte die Auswertung und Beschreibung der Ergebnisse anhand nichtparametrischer Methoden und Tests. Die quantitative und qualitative Auswertung der Detektionsleistung der Observer, der Sequenzen und der „Fade-out“-Metastasen erfolgte anhand von Kreuztabellen. Eine Überprüfung der Unterschiede auf Signifikanz erfolgte mittels des McNemar-Tests zur Evaluation verbundener Stichproben¹³¹. Bei geringer Stichprobenzahl kam der Fisher-Exact-Test zur Anwendung^{132,133}. Die statistische Auswertung der graphisch durch Box-Whisker-Plots untersuchten Einflussfaktoren erfolgte durch den Kruskal-Wallis-Test und durch einen paarweisen Vergleich unter Anwendung des Wilcoxon-Rank-Sum-Tests^{134,135}. Ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ wurde für alle durchgeführten statistischen Tests als signifikant gewertet. Der Einfluss der Faktoren Läsionsgröße und Grad der Steatosis wurde anhand von ROC-Kurven und unter der Anwendung einer logistischen Regression untersucht^{136,137}.

Um die Unterschiede in der Detektionsleistung zwischen den Früh- und Spätphasen, sowie zwischen den Ob1 und Ob2 auf Signifikanz zu untersuchen, erfolgte die Anwendung verschiedener Signifikanztests.

Der **McNemar-Test** stellt einen Chi-Quadrat-Test für verbundene Stichproben dar, für die ein dichotomes Merkmal vorliegt. Anhand des Verfahrens soll die Verteilung der Häufigkeiten für beide Stichproben untersucht werden. Da es sich bei der Untersuchung zwischen den Früh- und Spätphasen, sowie der Detektionsleistung zwischen den beiden Observern um dieselben Läsionen handelt, galt die Voraussetzung der verbundenen Stichproben als erfüllt. Die erhobenen Daten wurden in Kontingenztafeln entsprechend Tabelle 6 zusammengefasst¹³¹.

Tabelle 6: Deskriptive Darstellung Kontingenztabelle

	Sequenz 2 / Observer 2 positiv	Sequenz 2 / Observer 2 negativ
Sequenz 1 / Observer 1 positiv	a	b
Sequenz 1 / Observer 1 negativ	c	d

Für die Berechnung des McNemar-Tests ist nur die Betrachtung der diskordanten Läsionen b und c von Bedeutung. Die gesuchte Prüfgröße χ^2 ergibt sich aus dem Verhältnis der Differenz zwischen den Diskordanten zu deren Summe. Die errechnete Prüfgröße wird mit Werten der χ^2 -Verteilung verglichen. Die Werte der χ^2 -Verteilung lagen für einen Freiheitsgrad und ein Konfidenzintervall von 95% bei 3,84. Prüfgrößen, die diesen Wert erreichen oder über diesem liegen, sprechen für einen signifikanten Unterschied zwischen den Stichproben. In diesen Fällen kann dann mit 95% Sicherheit ein zufälliges Zustandekommen der Ergebnisse ausgeschlossen werden. Für abweichende Freiheitsgrade und Konfidenzintervalle müssen entsprechende Werte der χ^2 -Verteilung berücksichtigt werden. Obwohl der Test als zweiseitiger Test keine Aussagen über die Richtung macht, kann anhand der Betrachtung der Diskordanten b und c eine komparative Aussage über die Detektionsleistung zwischen den Stichproben getroffen werden¹³¹. Berechnungsformel für den McNemar-Test:

$$\chi^2 = \frac{[|b - c|]^2}{b + c}$$

Bei niedriger Häufigkeit der diskordanten Ereignisse ($8 < b+c < 30$) erfolgt eine zusätzliche Kontinuitätskorrektur zur Berechnung der Prüfgröße nach folgender Gleichung^{131,138}:

$$\chi^2 = \frac{[|b - c| - 1]^2}{b + c}$$

Wenn der Betrag einer Zelle der erstellten Kontingenztabelle weniger als 5 war, wurde der **Fisher-Exact-Test** angewandt. Dieser Test soll vor allem bei geringen Häufigkeiten signifikante Unterschiede zwischen den Stichproben untersuchen^{132,133,139}.

Die Untersuchung mehrerer unabhängiger Gruppen bezüglich einer stetigen Untersuchungsvariablen im Rahmen der Box-Whisker-Plots erfolgte anhand des **Kruskal-Wallis-Tests**¹³⁵.

Konnten im Kruskal-Wallis-Test signifikante Unterschiede zwischen den unabhängigen Gruppen aufgezeigt werden, erfolgte eine genauere Unterscheidung der Gruppen durch einen

paarweisen Vergleich unter Anwendung eines **Wilcoxon-Rank-Sum-Tests**¹³⁴. Um Defizite des Signifikanzniveaus im Rahmen der paarweisen Vergleiche durch eine α -Inflation bei multipler Testung entgegenzuwirken, erfolgte eine Korrektur des p-Wertes zum einen nach Bonferroni und zum anderen nach Bonferroni-Holm^{134,140}.

Die **ROC-Analyse** ermöglicht die Evaluation der diagnostischen Systeme, sowie eine graphische Darstellung der Trennschärfe für verschiedene Einflussfaktoren. Anhand von ROC-Kurven werden Sensitivität und Spezifität verschiedener Schwellenwerte in Beziehung gesetzt. Die Berechnung der ROC-Graphen ergibt sich aus der Berechnung der Sensitivität und Spezifität für jeden Schwellenwert, wobei die Spezifität entlang der Abszisse und die Sensitivität entlang der Ordinate aufgetragen werden. Die Wertepaare aus Sensitivität und Spezifität werden als „operating points“ bezeichnet¹³⁶. Die aus den ROC-Kurven berechnete AUC (Area Under the Curve) trifft eine Aussage über die Qualität der Trennschärfe des jeweiligen Einflussfaktors im Vergleich zu einem zufällig gewählten Faktor¹³⁶. Der untersuchte Einflussfaktor zeigt eine optimale Trennschärfe, wenn der Verlauf der berechneten ROC-Kurve einen möglichst großen Abstand zur Diagonalen zeigt. Bei optimaler Trennschärfe würde der Verlauf der ROC-Kurve dem Verlauf der Ordinate durch den Punkt (0/1) des Koordinatensystems folgen und die maximal erzielbare Fläche unter der Kurve (AUC) erreichen^{141,142}. In der vorliegenden Studie wurden ROC-Kurven für die Einflussfaktoren Steatosis und Läsionsgröße erstellt. Anhand der ROC-Analyse sollte die Trennschärfe der Einflussgrößen zwischen den „Fade-out“-Metastasen und den übrigen Läsionen untersucht werden. AUC-Werte können Beträge zwischen 0,5 und 1 annehmen. Ein AUC-Wert von 1 spricht für eine optimale Trennschärfe des untersuchten Einflussfaktors, der eine optimale Trennung zwischen den „Fade-out“-Läsionen und den übrigen Läsionen ermöglicht. AUC-Werte von 0,5 sprechen gegen eine Trennschärfe des untersuchten Einflussfaktors¹⁴³.

Regressionsverfahren haben den Zweck, die Ausprägung einer abhängigen Variablen Y durch die ermittelten Werte anderer, unabhängiger Variablen X_1, X_2, \dots, X_n zu beschreiben. Die abhängige Variable Y zeigt im Falle einer logistischen Regression ein binäres Messniveau (Y=1 Ereignis tritt ein; Y=0 Ereignis tritt nicht ein). Der Zusammenhang zwischen der Zielvariablen und den Regressoren wird gezogen, indem die Wahrscheinlichkeit p für das Eintreten der Zielvariablen Y=1 berechnet wird. Über das Aufstellen einer logistischen Gleichung zwischen der Chance $p/(1-p)$ für das Ereignis Y=1 und dem Regressor $\alpha + \beta X$ ergibt sich durch Umformung die unten beschriebene Formel zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit p^{144,145}.

$$p = \frac{\exp(\alpha + \beta X)}{1 + \exp(\alpha + \beta X)}$$

Für die multiple logistische Regression mit mehreren Regressoren wird βx durch eine Linearkombination $\beta_1 X_1 + \dots + \beta_m X_m$ ersetzt¹⁴⁵. Der logistischen Regression liegt damit ein nichtlinearer Zusammenhang zwischen einer abhängigen und mindestens einer nicht-abhängigen Variablen als Modellprämisse zugrunde.

Die Variablen α und β werden als logit-Koeffizienten oder Regressionskoeffizienten bezeichnet. Aus den erhobenen Stichprobendaten werden diese Koeffizienten mit dem Maximum-Likelihood-Verfahren so geschätzt, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der erhobenen Stichprobendaten maximal ist. Im Falle der logistischen Regression beschreiben die Regressionskoeffizienten im Gegensatz zur linearen Regression aber kein allgemeingültiges Maß für den Einfluss des Regressors X auf die Wahrscheinlichkeit p ^{146,147}.

Alternativ dazu wird der Exponent des Regressionskoeffizienten $\exp(\beta)$ bzw. e^β der sogenannte Effekt-Koeffizient benutzt. Dieser beschreibt einen Faktor für die Änderung des Chancenverhältnisses für das Auftreten des Ereignisses $Y=1$, wenn der zugehörige Regressor um eine Einheit verändert wird. Er beschreibt damit die Odds-Ratio. Ein Wert größer als eins für e^β erhöht die Wahrscheinlichkeit p für das gesuchte Ereignis, wohingegen ein Wert kleiner als 1 für e^β die Wahrscheinlichkeit hierfür verringert^{146,147}.

Im vorliegenden Fall sollte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der „Fade-out“-Metastasen in Abhängigkeit der Einflussfaktoren Steatosis, Läsionsgröße und Observer untersucht werden. Die Ergebnisse wurden anhand der Effekt-Koeffizienten beschrieben.

3 Ergebnisse

3.1 Bildqualität

Die Bildqualität wurde in 31% (16/52) der Fälle mit sehr gut, in 60% (31/52) der Fälle mit gut und in 10% (5/52) der Fälle mit befriedigend bewertet. Bei keinem der Patienten ist eine Sequenz mit ungenügend bewertet worden.

3.2 Läsionsgröße

Da bei den meisten der 52 untersuchten Patienten aufgrund der multiplen Metastasierung eine kurative chirurgische Therapie nicht stattgefunden hatte und damit nicht ein histopathologischer Nachweis jeder einzelnen Läsion möglich war, richtete sich die Auswertung der Läsionen nach dem Referenzstandard „mindestens durch einen Observer in einem Teildatensatz detektiert“.

Sowohl Observer 1 als auch Observer 2 zeigten im Mittel eine Läsionsgröße von 11 mm bei einer Standardabweichung von 9 mm. Bei beiden zeigte die kleinste Läsion eine Größe von 2 mm und die größte 105 mm. Der Median der Läsionsgröße lag bei Observer 1 bei 8 mm und bei Observer 2 bei 9 mm.

3.3 Steatosiswerte der Patienten

Die ausgewerteten Patienten zeigten im Mittel einen SI-Abfall von 45% (Median 41%) bei einer Standardabweichung von 21%, wobei der niedrigste SI-Abfall mit ca. 3% und der höchste mit ca. 93% berechnet wurde. Es erfolgte, wie in Tabelle 7 beschrieben, eine Einteilung der Patienten in unterschiedliche Gruppen anhand des SI-Abfalls mit <20%, 20-40%, 40-60%, 60-80% und >80%. Bei dem Patientenkollektiv konnten folgende Werte des SI-Abfalls nachgewiesen werden:

Tabelle 7: Signalintensitätsabfall der Patienten

Signalintensitätsabfall in %	<20%	20-40%	40-60%	60-80%	>80%
Patientenanzahl	2	24	13	9	4

3.4 Auswertung der Detektionsleistung

Bei der Auswertung erfolgte eine Einteilung der Läsionen in vier Gruppen:

1. Konkordant-positiv (MR_{nativDyn} positiv, MR_{hepBil} positiv)
2. Konkordant-negativ (MR_{nativDyn} negativ, MR_{hepBil} negativ)
3. Frühpositiv „Fade-out“ (MR_{nativDyn} positiv, MR_{hepBil} negativ)
4. Spätpositiv (MR_{nativDyn} negativ, MR_{hepBil} positiv)

3.4.1 Vergleich der Detektionsleistung zwischen MR_{nativDyn} und MR_{hepBil}

Im Folgenden wird für beide Observer die Detektionsleistung zwischen MR_{nativDyn} und MR_{hepBil} beschrieben.

Observer 1:

Observer 1 hat 12 Jahre Erfahrung in abdomineller Bildgebung. Insgesamt hat Ob1 von 479 Läsionen des Referenzstandards 99,2% (475/479) detektiert. Bei Ob1 bestand bei 69,5% (333/479) der Metastasen eine Konkordanz zwischen MR_{nativDyn} und MR_{hepBil} . 68,7% (329/479) der Läsionen konnten in MR_{nativDyn} und MR_{hepBil} detektiert werden, wohingegen 0,8% (4/479) der Läsionen weder in MR_{nativDyn} noch in MR_{hepBil} detektiert wurden. Diese 0,8% (4/479) der Läsionen konnten nur von Ob2 detektiert werden. 20,3% (97/479) der Läsionen wurden nur in MR_{hepBil} detektiert. 10,2% (49/479) der Läsionen konnten nur in MR_{nativDyn} , nicht aber in MR_{hepBil} nachgewiesen werden („Fade-out“-Läsionen). Im durchgeführten McNemar-Test mit Kontinuitätskorrektur konnte für Ob1 ein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$) in der Detektionsleistung zwischen MR_{nativDyn} und MR_{hepBil} zugunsten von MR_{hepBil} aufgezeigt werden.

Observer 2:

Observer 2 hat 5 Jahre Erfahrung in abdomineller Bildgebung. Insgesamt hat Ob2 von 479 Läsionen des Referenzstandards 90,8 % (435/479) detektiert. Bei Ob2 zeigten 75,8% (363/479) der Metastasen eine Konkordanz zwischen MR_{nativDyn} und MR_{hepBil} . 66,6% (319/479) der Läsionen konnten in MR_{nativDyn} und MR_{hepBil} detektiert werden wohingegen 9,2% (44/479) weder in MR_{nativDyn} noch in MR_{hepBil} detektiert wurden. Diese 9,2% der Läsionen konnten nur von Ob1 detektiert werden. 15,4% (74/479) der Läsionen wurden von Ob2 nur in MR_{hepBil} detektiert. 8,8% (42/479) der Läsionen konnten nur in MR_{nativDyn} , nicht aber in MR_{hepBil} nachgewiesen werden („Fade-out“-Läsionen). Auch für Ob2 konnte im durchgeführten McNemar-Test ein signifikanter

($p < 0,005$) Unterschied in der Detektionsleistung zwischen MR_{nativDyn} und MR_{hepBil} zugunsten von MR_{hepBil} ermittelt werden.

Die Ergebnisse der Detektionsleistung in MR_{nativDyn} und in MR_{hepBil} für beide Observer sind den Tabellen 8 und 9 sowie der Abbildung 7 zu entnehmen. Exemplarisch sind für die detektierten „Fade-out“-Läsionen die Abbildungen 8, 9 und 10 aufgeführt.

Tabelle 8: Detektionsleistung $MR_{\text{nativDyn}}/MR_{\text{hepBil}}$ Ob1 /Ob2

Observer	Konkordant-negativ	Frühpositiv „Fade-out“	Spätpositiv	Konkordant-positiv
Ob 1	0,8% (4/479)	10,2% (49/479)	20,3% (97/479)	68,7% (329/479)
Ob 2	9,2% (44/479)	8,8% (42/479)	15,4% (74/479)	66,6% (319/479)

Tabelle 9: Sensitivität $MR_{\text{nativDyn}}/MR_{\text{hepBil}}$

Observer	Sensitivität MR_{nativDyn}	Sensitivität MR_{hepBil}	Gewinn durch KM	Signifikanz p
Ob1	78,9% (378/479)	88,9% (426/479)	10,0% (48/479)	<0,005
Ob 2	75,4% (361/479)	82,0% (393/479)	6,7% (32/479)	<0,005

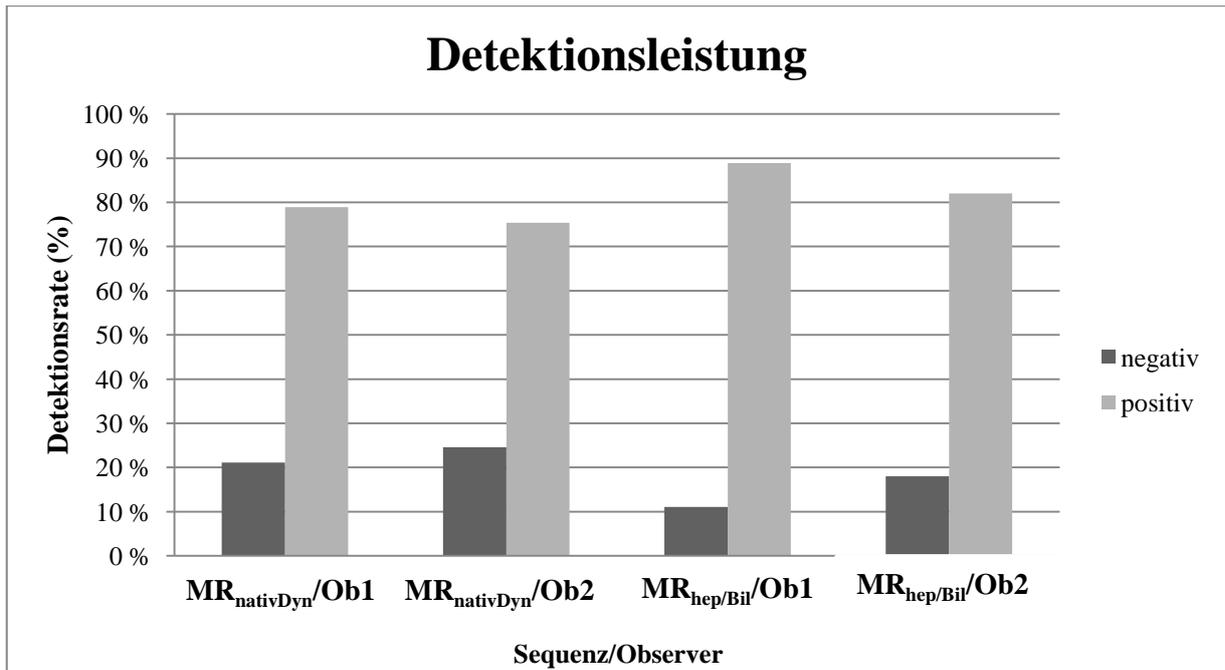


Abbildung 7: Diagramm Vergleich Detektionsleistung MR_{nativDyn}/MR_{hepBil} Ob1/Ob2

Die erstellte Graphik zeigt eine bessere Detektionsrate sowohl in MR_{nativDyn} als auch in MR_{hepBil} für Ob1 als Ob2. Zudem wurde für beide Observer eine bessere Detektionsrate in MR_{hepBil} als in MR_{nativDyn} nachgewiesen.

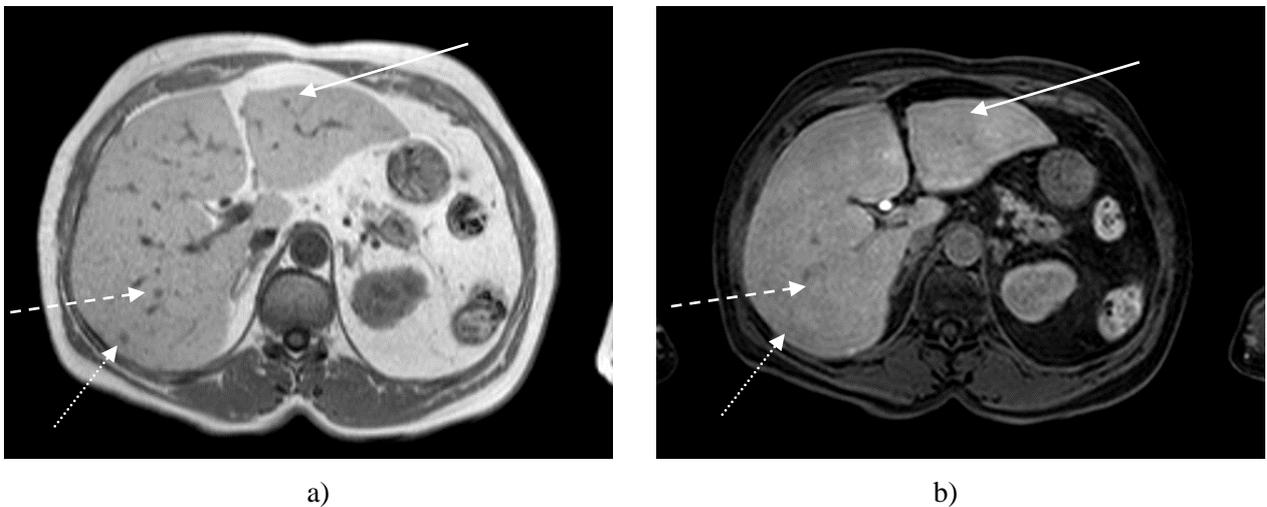


Abbildung 8: Bildbeispiel absolutes Fade-out

68 Jähriger Patient mit multipler Metastasierung eines neuroendokrinen Tumors. Beide Schichten liegen auf der identischen Höhe der Leber. Aufzeichnung mit SENSE Body Spule.

- sDUAL-FFE: (TR:202; TE:4.6) alle mit Pfeilen markierten Läsionen sind gut sichtbar.
- Thrive FW10 pKM mit FS (TR:4.0; TE:1.9) alle mit Pfeilen markierten Läsionen sind nicht mehr detektierbar. Selbst die mit dem gestrichelten Pfeil markierte Läsion lässt sich in b) bei direktem Vergleich mit MR_{nativDyn} kaum erahnen.

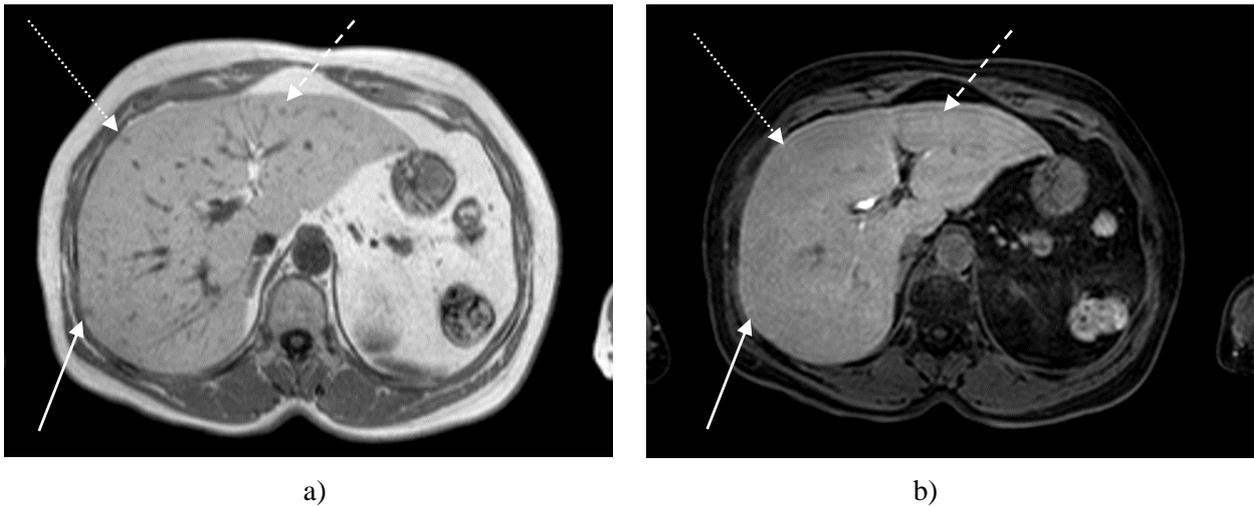


Abbildung 9: Bildbeispiel absolutes Fade-out 2

Selber Patient, selbe Sequenzen wie in Abbildung 8. Auch in einer anderen Ebene der Leber lassen sich die markierten Läsionen in der hepatobiliären T1w-Spätphase mit Gd-EOB-DTPA und FS nicht detektieren, wohingegen die markierten Läsionen in der nativen T1w-Frühphase gut sichtbar sind.

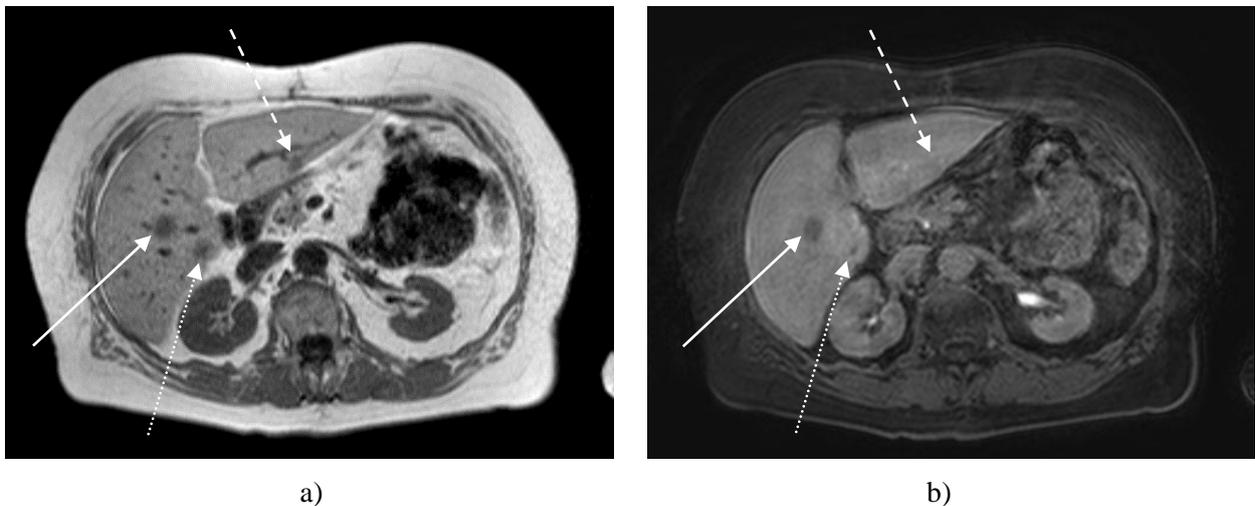


Abbildung 10: Bildbeispiel relatives und absolutes Fade-out

73 Jähriger Patient mit multipel hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom. SENSE-Body-Spule.

- a) In der nativen Phase sDUAL_FFE (TR:202; TE:4.6) ohne FS lassen sich die markierten Läsionen gut detektieren
- b) Spätphase pKM Thrive FW10 (TR:4.0; TE:1.9) mit FS. Während in Abbildung b) die Läsion mit dem gestrichelten Pfeil nicht detektierbar ist, zeigt die mit dem durchgezogenen Pfeil markierte Läsion ein relatives „Fade-out“. Die mit dem gepunkteten Pfeil markierte Läsion konnte in der Spätphase nicht von einem Gefäß unterschieden werden.

3.4.2 Interobserver Unterschiede in der Detektionsleistung

Im Folgenden soll der Unterschied in der Detektionsleistung zwischen beiden Observern in MR_{nativDyn} und MR_{hepBil} beschrieben werden.

66,2% (317/479) der Läsionen sind von beiden Observern konkordant in beiden Teildatensätzen detektiert worden. Ob1 konnte gegenüber Ob2 weitere 1,9% (9/479) in beiden Teildatensätzen konkordante Läsionen detektieren.

MR_{nativDyn} :

95,6% (458/479) der Metastasen in MR_{nativDyn} zeigten eine Konkordanz zwischen beiden Observern. 74,9% (359/479) der Läsionen wurden von beiden Observern in MR_{nativDyn} detektiert. 20,7% (99/479) der Läsionen wurden von keinem der Observer in MR_{nativDyn} detektiert. Observer 1 detektierte zusätzlich 4,0% (19/479) der Läsionen, die Observer 2 nicht zählte. Observer 2 detektierte weniger als 1% (2/479) Läsionen in MR_{nativDyn} , die Observer 1 nicht detektierte.

Sowohl im durchgeführten McNemar-Test mit Kontinuitätskorrektur, als auch im Fisher-Exact-Test konnte ein signifikanter ($p < 0,005$) Unterschied in der Detektionsleistung von MR_{nativDyn} zwischen Ob1 und Ob2 zugunsten von Ob1 aufgezeigt werden.

MR_{hepBil} :

91,4% (438/479) der Metastasen in MR_{hepBil} zeigten eine Konkordanz zwischen beiden Observern. 81,2% (389/479) der Läsionen wurden von beiden Observern in MR_{hepBil} detektiert. 10,2% (49/479) der Läsionen wurden von keinem der Observer in MR_{hepBil} detektiert. Observer 1 detektierte zusätzlich 7,7% (37/479) der Läsionen, die Observer 2 nicht zählte. Observer 2 detektierte weniger als 1% (4/479) Läsionen in MR_{hepBil} , die Observer 1 nicht detektierte.

Sowohl im durchgeführten McNemar-Test mit Kontinuitätskorrektur, als auch im Fisher-Exact-Test konnte ein signifikanter ($p < 0,005$) Unterschied in der Detektionsleistung von MR_{hepBil} zwischen Ob1 und Ob2 zugunsten von Ob1 aufgezeigt werden.

Die Ergebnisse der Interobserver-Detektionsleistung für MR_{nativDyn} und MR_{hepBil} sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Interobserver Detektionsleistung

Phase	Konkordant negativ	Konkordant positiv	Additiv Ob1	Signifikanz p
MR _{nativDyn}	20,7% (99/479)	74,9% (359/479)	3,5% (17/479)	<0,005
MR _{hepBil}	10,2% (49/479)	81,2% (389/479)	6,9% (33/479)	<0,005

3.5 Läsionsbasierte Auswertung

3.5.1 Einflussfaktor Steatosis

3.5.1.1 Verteilung Fade-out-Läsionen in Bezug zur Steatosis

Tabelle 11: Verteilung Fade-out Läsionen

SI-Abfall (%)	<20%	20-40%	40-60%	60-80%	>80%	gesamt
Ob1 „Fade-out“	0% (0/28)	0,4% (1/235)	0% (0/55)	9,1% (9/99)	62,9% (39/62)	10,2% (49/479)
Ob2 „Fade-out“	0% (0/28)	0,4% (1/235)	0% (0/55)	7,1% (7/99)	54,8% (34/62)	8,8% (42/479)

In Tabelle 11 ist der Anteil der „Fade-out“-Läsionen am Gesamtanteil der Läsionen einer Steatosisgruppe dargestellt. Sowohl für Ob1 als auch für Ob2 konnte im Fishers-Exact-Test ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied in der Verteilung der „Fade-out“-Läsionen nachgewiesen werden. Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass vor allem ab einem SI-Abfall $> 60\%$ der prozentuale Anteil der „Fade-out“-Läsionen deutlich höher ist, als bei niedrigeren SI-Abfällen.

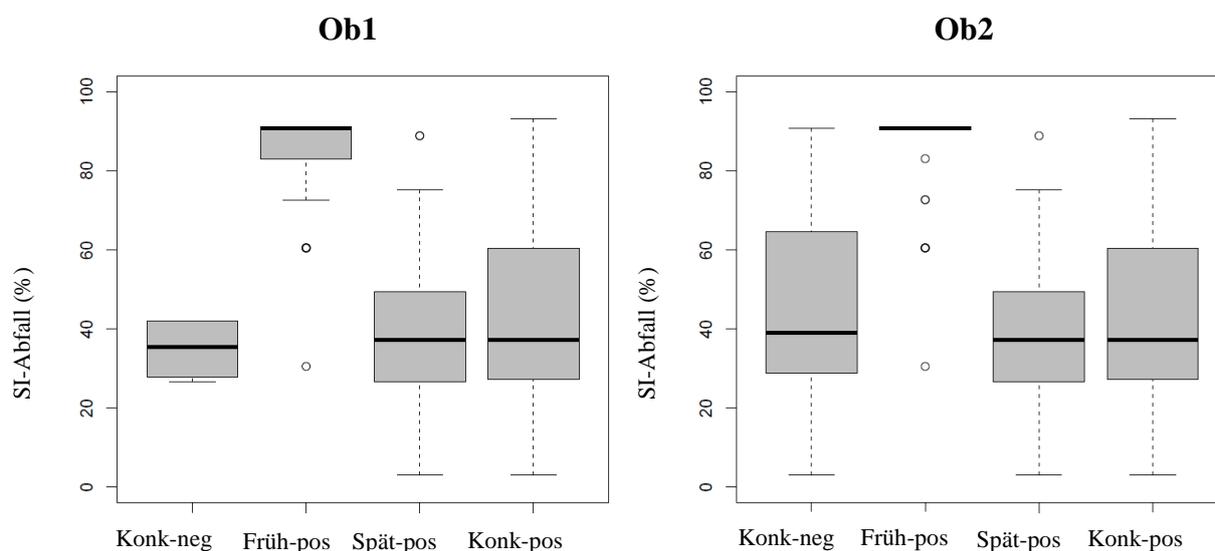
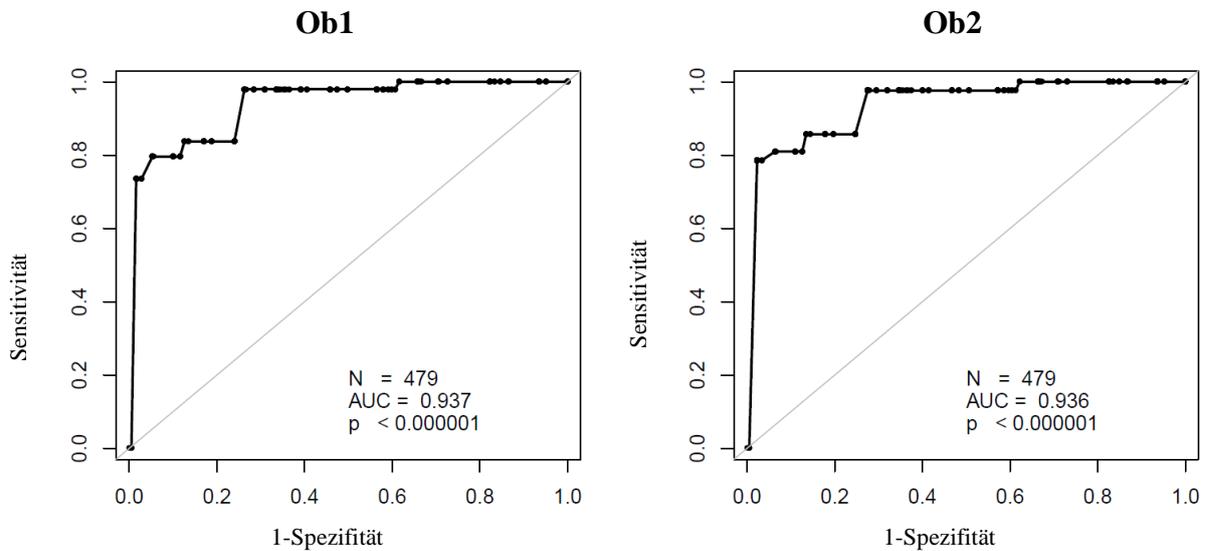


Abbildung 11: Box-Whisker-Plot Steatosis

Die Graphik beschreibt die Verteilung der prozentualen Verfettung der Läsionen der unterschiedlichen Läsionsgruppen. Für beide Observer zeigt sich eine deutliche Verteilung der frühpositiven „Fade-out“-Läsionen zu höheren Steatosiswerten.

Bei der graphischen Darstellung der Verteilung der Steatosiswerte der unterschiedlichen Läsionsgruppen als Box-Whisker-Plot, zeigt sich bei beiden Observern bei den frühpositiven Läsionen ein sichtbar höherer Median als bei den übrigen Läsionsgruppen. Im Kruskal-Wallis-Test konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$) in der Verteilung der Mediane der Läsionsgruppen nachgewiesen werden. Beim paarweisen Vergleich unter der Anwendung des Wilcoxon-Rank-Sum-Tests, sowohl mit der Bonferroni-, als auch mit der Bonferroni-Holm-Korrektur, konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$) der frühpositiven „Fade-out“-Gruppe gegenüber den anderen Gruppen nachgewiesen werden. Innerhalb der anderen Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) aufgezeigt werden.

3.5.1.2 ROC-Analyse Steatosis

**Abbildung 12: ROC-Kurve Steatosis**

Für beide Observer zeigt die ROC-Analyse einen signifikanten Einfluss sowie eine hohe Trennschärfe für den Einflussfaktor Steatosis.

Für beide Observer zeigt sich, mit Fett als metrischer und frühpositiven Läsionen als dichotomer Variable, ein signifikanter Einfluss der Verfettung ($p < 0,005$). Sowohl Ob1 als auch Ob2 zeigt eine AUC von 0,94. Dieses Ergebnis spricht mit einem Wert zwischen 0,9 und 1,0 für eine hohe Trennschärfe des Einflussfaktors. In der läsionsbasierten Auswertung konnte für Ob1 ein optimaler CutOff-Point von 72,5% (Sensitivität: 0,84; Spezifität: 0,87) bestimmt werden. Der optimale CutOff-Point wurde für Ob2 ebenfalls bei einem SI-Abfall von 72,5% (Sensitivität: 0,86; Spezifität: 0,87) bestimmt.

3.5.2 Einflussfaktor Läsionsgröße

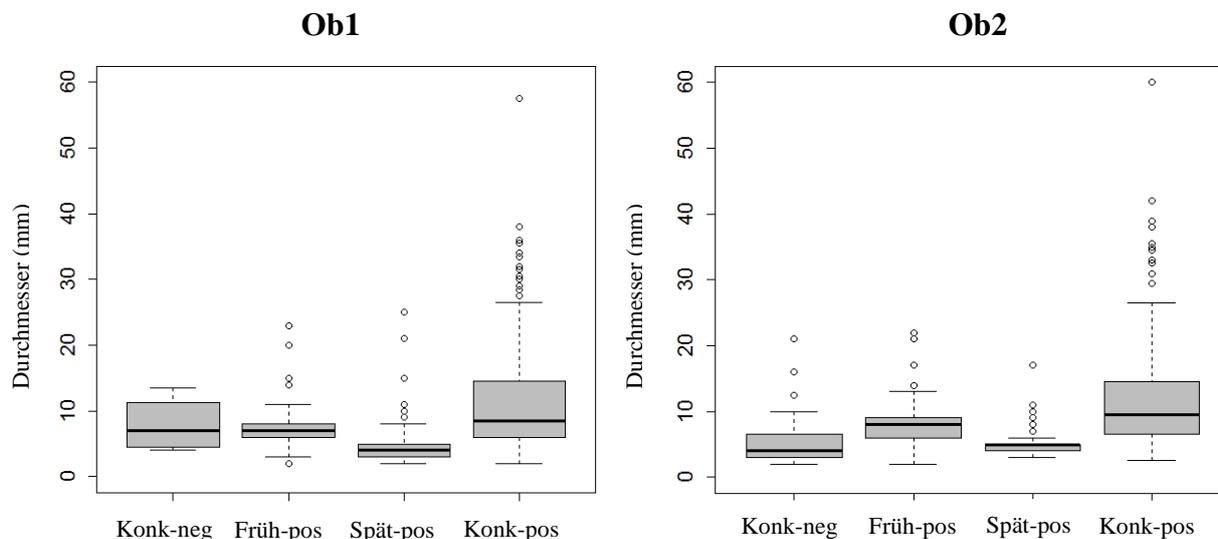


Abbildung 13: Box-Whisker-Plot Läsionsgröße

Die Graphik beschreibt die Größenverteilung der Läsionen der unterschiedlichen Läsionsgruppen. Die geringste mediane Läsionsgröße wurde für beide Observer tendenziell für die spätpositiven Läsionen ermittelt. Bei Ob2 zeigt sich eine geringere Mediagröße für die konkordant-negativen Läsionen als für die spät-positiven Läsionen. In der statistischen Auswertung zeigt sich diese allerdings nicht signifikant.

Bei beiden Observern lag die mediane Läsionsgröße der frühpositiven Läsionen signifikant unter der der konkordant-positiven Läsionen. Zudem konnte für beide Observer für die frühpositiven Läsionen, verglichen mit den konkordant-positiven Läsionen, ein geringerer Streubereich ermittelt werden.

Die graphische Darstellung der Verteilung der Läsionsgröße der Läsionsgruppen zeigt für beide Observer einen geringeren Medianwert der Läsionsgröße für die spät-positiven Läsionen gegenüber den früh-positiven und konkordant-positiven Läsionen. Im Kruskal-Wallis-Test konnte für beide Observer ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,005$) in der Verteilung der Mediane der Läsionsgruppen nachgewiesen werden. Beim paarweisen Vergleich unter der Anwendung des Wilcoxon-Rank-Sum-Tests mit der Bonferroni-, als auch mit der Bonferroni-Holm-Korrektur, konnte für beide Observer ein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$) der medianen Verteilung zwischen den spätpositiven und sowohl den früh-positiven, als auch konkordant-positiven Läsionsgruppen gezeigt werden. Im Vergleich zwischen der früh-positiven und konkordant-positiven Läsionsgruppe konnte für Ob1 sowohl unter Anwendung der p-Wert-Korrektur nach Bonferroni ($p = 0,035$), als auch unter der Korrektur nach Bonferroni-Holm ($p = 0,023$), ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Dagegen war der Unterschied dieser beiden Läsionsgruppen für Ob2 unter Verwendung der Bonferroni-Holm Korrektur signifikant ($p = 0,034$) und unter der Bonferroni-Korrektur nicht signifikant ($p = 0,1$).

Abbildung 13 kann auch entnommen werden, dass der Streubereich der früh-positiven „Fade-out“-Läsionen für beide Observer geringer ist, als der der konkordant-positiven Läsionen. Der geringere Medianwert der konkordant-negativen Läsionen gegenüber den spät-positiven Läsionen für Ob2 zeigt sich im Wilcoxon-Rank-Sum-Test weder nach den Bonferroni- ($p > 0,5$) noch nach der Bonferroni-Holm-Korrektur ($p = 0,46$) signifikant.

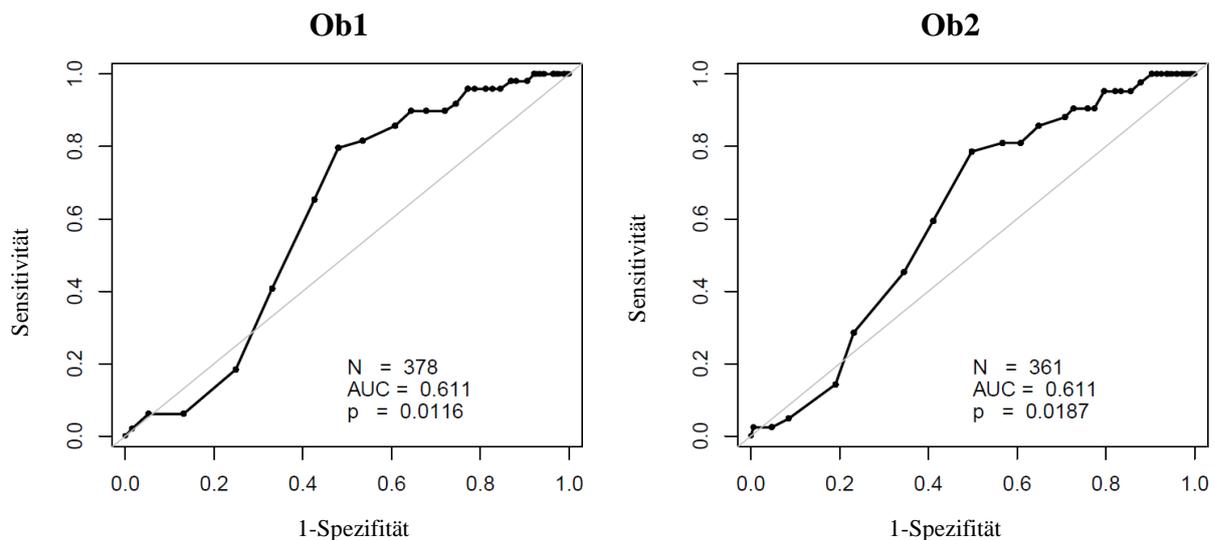


Abbildung 14: ROC-Kurven Läsionsgröße Ob1/Ob2

Die ROC-Analyse zeigt für beide Observer eine Signifikanz des Einflussfaktors Läsionsgröße. Der Verlauf der Kurve spricht jedoch für eine relativ geringe Trennschärfe des Einflussfaktors Läsionsgröße.

Bei der Erstellung einer ROC-Kurve für beide Observer mit der Läsionsgröße in den Frühphasen als metrische und dem Auftreten von früh-positiven „Fade-out“-Läsionen als dichotome Variable, zeigt sich für beide Observer ein signifikanter ($p = 0,01$) Einfluss der Läsionsgröße. Für beide Observer ergibt sich für die AUC ein Wert von 0,61, der allerdings nur für eine relativ schwache Trennschärfe des Einflussfaktors Läsionsgröße spricht. Für Ob1 konnte ein optimaler CutOff-Point von 8 mm (Sensitivität: 0,80; Spezifität: 0,52) und für Ob2 ein optimaler CutOff-Point von 9 mm (Sensitivität: 0,79; Spezifität: 0,50) ermittelt werden.

3.5.3 Einflussfaktor relatives Enhancement

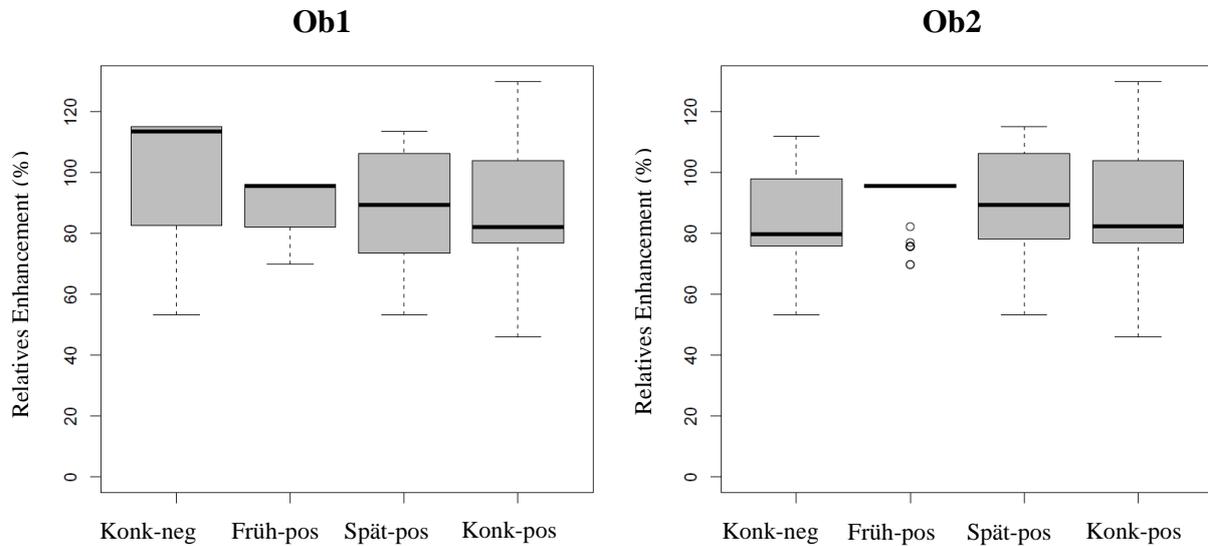


Abbildung 15: Box-Whisker-Plot relatives Enhancement

Die Abbildung beschreibt die Verteilung des relativen Enhancements der Läsionen der unterschiedlichen Läsionsgruppen. Für keinen der Observer konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Läsionsgruppen bezüglich des Einflussfaktors relatives Enhancement ermittelt werden.

Die graphische Darstellung der Verteilung des relativen Enhancements der Läsionsgruppen zeigt bei Ob1 für konkordant-negative Läsionen den höchsten medianen Wert, wohingegen dieser bei Ob2 bei der frühpositiven „Fade-out“-Läsionsgruppe ermittelt wurde. Im Kruskal-Wallis-Test konnte für keinen der beiden Observer ein signifikanter ($p=0,35$) Unterschied des medianen relativen Enhancements der Läsionsgruppen gezeigt werden. Auch beim paarweisen Vergleich unter der Anwendung des Wilcoxon-Rank-Sum-Tests sowohl mit der Bonferroni-, als auch der Bonferroni-Holm-Korrektur, konnte für keinen der beiden Observer ein signifikanter Unterschied ($p>0,1$) der medianen Verteilung zwischen den Läsionsgruppen ermittelt werden.

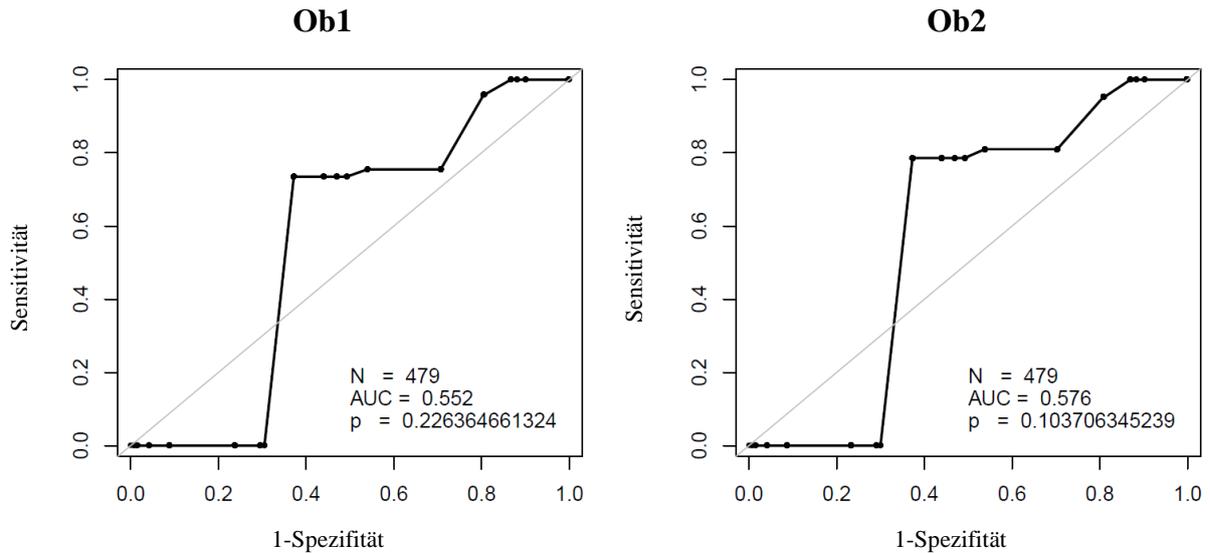


Abbildung 16: ROC-Kurve relatives Enhancement

Für keinen der Observer konnte in der ROC-Analyse eine signifikante Trennschärfe für den Einflussfaktor relatives Enhancement ermittelt werden.

Die erstellte ROC-Kurve mit dem relative Enhancement als metrischer und den „Fade-out“-Läsionen als dichotome Variable zeigt für beide Observer eine fehlende Signifikanz ($p > 0.1$) des Einflussfaktors. Der ermittelte AUC-Wert von 0,55 für Ob1 und 0,58 für Ob2 unterstreicht die fehlende Trennschärfe des Einflussfaktors.

3.5.4 Einflussfaktor Bilirubin

Im Patientenkollektiv konnte nur bei fünf Patienten eine Erhöhung der Bilirubinwerte nachgewiesen werden: bei drei davon eine leichte mit 1,3 mg/dl, bei einem eine mittlere mit 1,6 mg/dl und bei einem eine schwere Erhöhung mit 2,0 mg/dl. Die Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten zeigten in unserer Studie keine „Fade-out“-Läsionen.

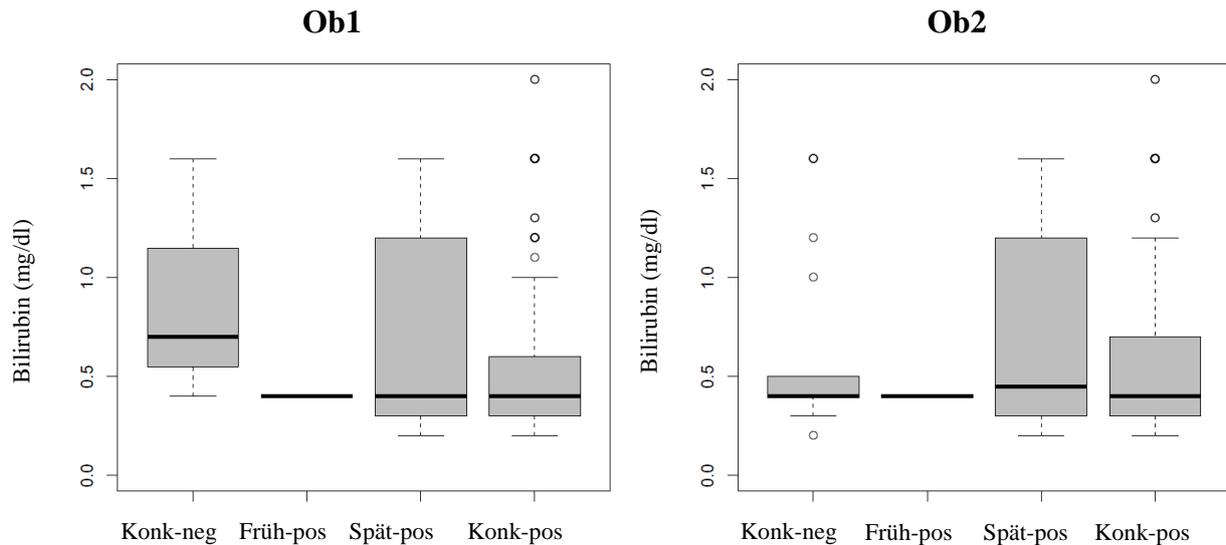


Abbildung 17: Box-Whisker-Plot Bilirubin

Die Abbildung beschreibt die Verteilung der Bilirubinwerte der unterschiedlichen Läsionsgruppen. Nur für Ob1 konnte ein signifikanter Unterschied des Medianwertes der konkordant-negativen Läsionsgruppe ermittelt werden. Im Übrigen konnten weder für Ob1 noch Ob2 ein signifikanter Unterschied zwischen den medianen Bilirubinwerten der Läsionsgruppen gezeigt werden.

Bei der graphischen Beschreibung der Verteilung der Bilirubin-Werte der Läsionsgruppen zeigt sich für Ob1 für die konkordant-negative Gruppe der höchste Medianwert für Bilirubin.

Bis auf die negativ-konkordante Läsionsgruppe (Bonferroni/Holm $p=0,011$) für Ob1 konnte für keinen Observer, weder im Kruskal-Wallis-Test noch im paarweisen Vergleich unter Anwendung des Wilcoxon-Rank-Sum-Tests mit der Bonferroni-/ Bonferroni-Holm-Korrektur ein signifikanter Unterschied ($p>0,1$) der Medianwerte ermittelt werden.

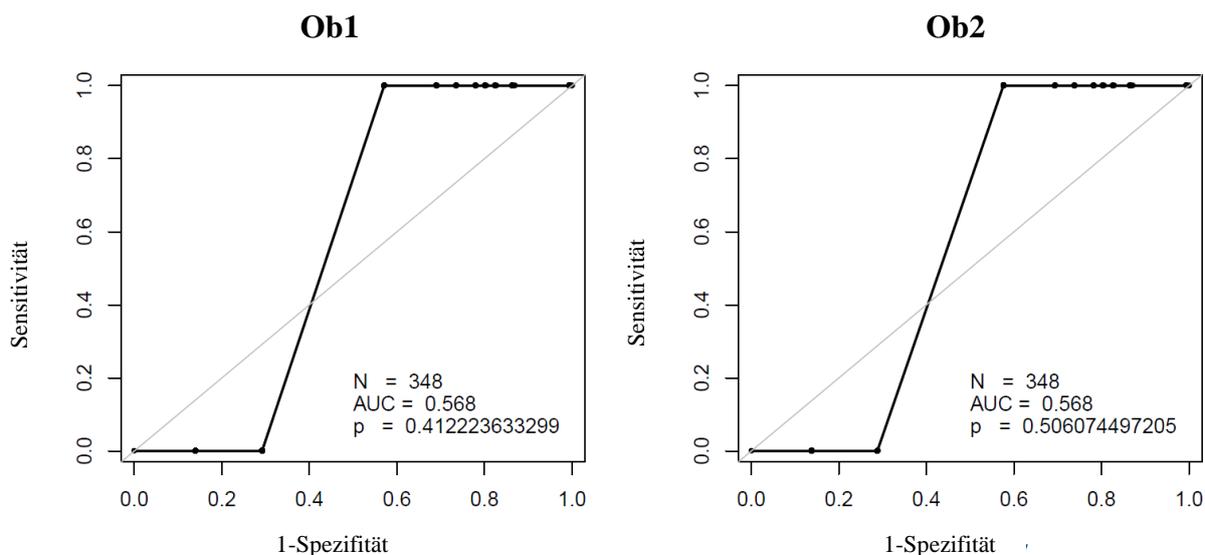


Abbildung 18: ROC-Kurve Bilirubin

Die ROC-Analyse zeigt für keinen der Observer eine signifikante Trennschärfe des Einflussfaktors Bilirubin.

Die erstellte ROC-Kurve mit dem Bilirubin-Wert als metrischer und den „Fade-out“-Läsionen als dichotome Variable konnte weder für Ob1 noch für Ob2 einen signifikanten ($p > 0,1$) Einfluss des Bilirubins aufzeigen. Für beide Observer wurde ein AUC-Wert von 0,57 ermittelt, der gegen eine Trennschärfe des Einflussfaktors Bilirubin spricht.

3.5.5 Multiple Binäre Logistische Regression

Um einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der frühpositiven-spätnegativen Läsionen und den unabhängigen Variablen Verfettung, Läsionsdurchmesser und Observer aufzustellen, erfolgten Berechnungen im Rahmen einer mathematischen Regression. Da kein linearer Zusammenhang zwischen dem Zielereignis „Fade-out“-Metastasen und den Regressoren Steatosis und Läsionsgröße zu erwarten ist, wurde eine logistische Regression angewandt.

Die dargestellte Tabelle stellt die unabhängigen Variablen Steatosis, Läsionsgröße und Observer für die „Fade-out“-Metastasen dar. Das Signifikanzniveau wurde für die unabhängigen Variablen auf $p=0,05$ gesetzt. Eine Korrektur der p-Werte fand für die logistische Regression nicht statt. Folgende Parameter fanden dabei Anwendung:

- Regressionskoeffizient B: Ein positives Vorzeichen erhöht bei Zunahme der unabhängigen Variablen die Wahrscheinlichkeit für ein Eintreten des Ereignisses $Y=1$. Ein negatives Vorzeichen bedeutet eine Abnahme der Wahrscheinlichkeit für $Y=1$ bei Zunahme der unabhängigen Variablen.

- Der Standardfehler beschreibt den geschätzten Standardfehler von B.
- Der Parameter Signifikanz p untersucht den Einfluss der unabhängigen Variablen.
- Das Konfidenzintervall beschreibt einen Wertebereich zur Schätzung des unbekanntes Wertes eines Parameters einer Wahrscheinlichkeitsverteilung aus einer Stichprobe. In unserem Fall wurden die Bereichsgrenzen so errechnet, dass der Vertrauensbereich mit einer statistischen Sicherheit von 95% den unbekanntes Parameter überdeckt ¹⁴⁸.
- Der Effekt-Koeffizient $\text{Exp}(B)$ beschreibt die Änderung der Odds bei Einfluss der unabhängigen Variablen.

3.5.5.1 Abhängige Variable: Auftreten der Fade-out Metastasen

Tabelle 12: Logistische Regression der Einflussfaktoren

Einflussfaktoren	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Signifikanz p	Effekt- Koeffizient Exp(B)	95% Konfidenz- Intervall
Steatosis	0,11	0,01	<0,005	1,12	1,09 – 1,15
Läsionsdurchmesser	-0,08	0,03	0,01	0,92	0,87 – 0,98
Observer	-0,10	0,31	0,74	0,90	0,49 – 1,65

Eine Zunahme der Steatosis erhöht die Odds für das Auftreten der „Fade-out“-Metastasen signifikant um den Faktor 1,12. Dagegen senkt eine Zunahme der Läsionsgröße die Odds für das Auftreten der „Fade-out“-Metastasen um den Faktor 0,92. Der Einflussfaktor Observer zeigt keinen signifikanten Einfluss für das Auftreten der „Fade-out“-Metastasen. Eine Zunahme der Steatosis erhöht damit die Wahrscheinlichkeit p für das Auftreten der „Fade-out“-Metastasen, wohingegen eine Erhöhung des Läsionsdurchmessers diese senkt. Dem Effektkoeffizienten für Läsionsdurchmesser und Steatosis kann auch entnommen werden, dass der Einflussfaktor Steatosis einen größeren Einfluss auf das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen einnimmt als der Einflussfaktor Läsionsdurchmesser.

3.5.5.2 Graphische Darstellung der regressorischen Ergebnisse

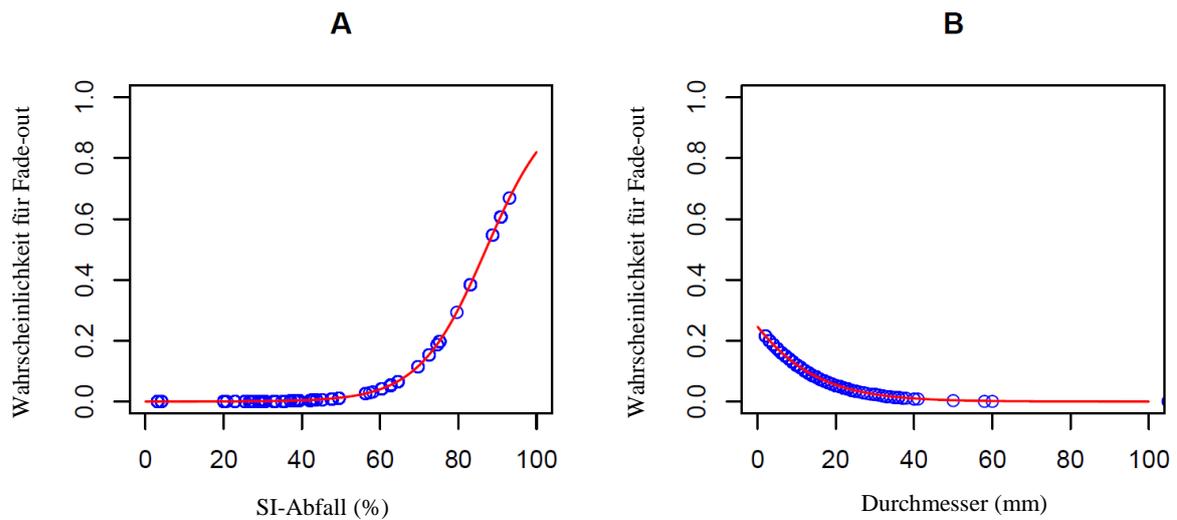


Abbildung 19: Graphische Darstellung der logistischen Regression

Graph A und B beschreiben die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen in Abhängigkeit von den Einflussfaktoren Steatosis und Läsionsgröße.

Graph A beschreibt eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen mit zunehmender Steatosis. Graph B zeigt eine Verringerung der Wahrscheinlichkeit bei zunehmender Läsionsgröße.

Die Graphen in Abbildung 19 stellen die in Tabelle 12 beschriebenen Zusammenhänge zwischen den unabhängigen Variablen Steatosis, Läsionsdurchmesser sowie der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der „Fade-out“-Metastasen dar. Dem Graphen A ist zu entnehmen, dass eine höhere Steatosis die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von „Fade-out“-Läsionen erhöht, wohingegen Graph B eine negative Korrelation zwischen Läsionsdurchmesser und der Wahrscheinlichkeit hierfür beschreibt.

3.6 Patientenbasierte Auswertung

Tabelle 13: Verteilung Patienten mit Fade-out im Bezug zur Steatosis

SI-Abfall (%)	<20%	20-40%	40-60%	60-80%	>80%	gesamt
Ob1 „Fade-out“	0% (0/2)	4,2% (1/24)	0% (0/13)	22,2% (2/9)	50,0% (2/4)	9,6% (5/52)
Ob2 „Fade-out“	0% (0/2)	4,2% (1/24)	0% (0/13)	22,2% (2/9)	50,0% (2/4)	9,6% (5/52)

Tabelle 13 beschreibt die Verteilung der Patienten mit „Fade-out“ im Bezug zur Steatosis. Insgesamt konnte bei 9,6% (5/52) der Patienten ein „Fade-out“ beobachtet werden. Wie in der Tabelle ersichtlich verteilen sich, für beide Observer übereinstimmend, 80% (4/5) der Patienten mit „Fade-out“-Läsionen in einem Bereich mit einem SI-Abfall >60%.

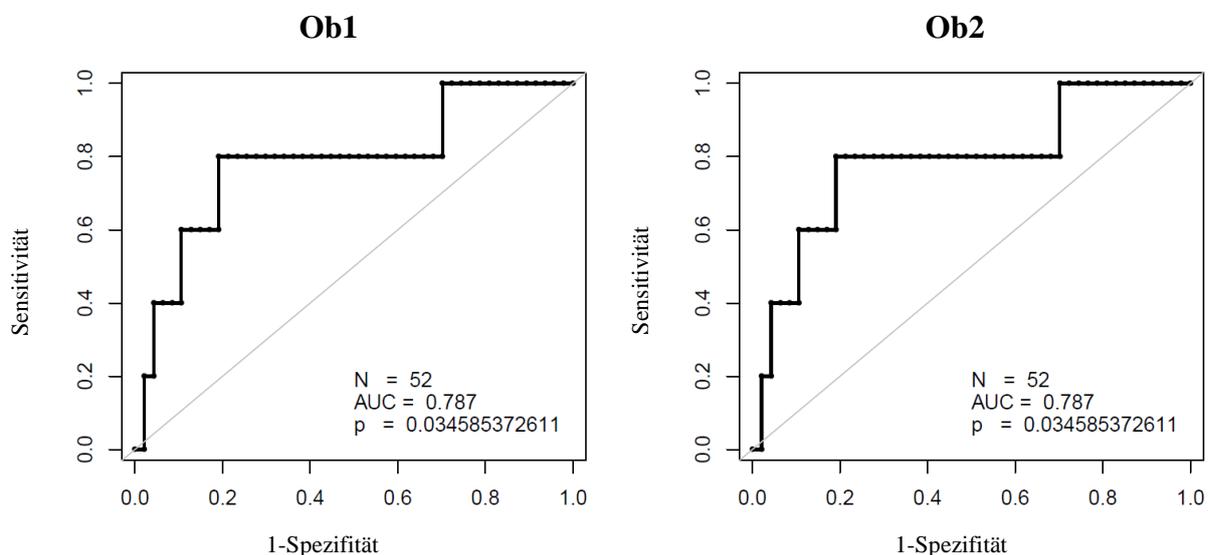


Abbildung 20: ROC-Kurve Steatosis (patientenbasierte Auswertung)

Für beide Observer konnte in der patientenbasierten ROC-Analyse eine signifikante Trennschärfe für den Einflussfaktor Steatosis ermittelt werden.

Die erstellte ROC-Kurve mit der prozentualen Steatosis als metrischer und Patienten mit „Fade-out“-Läsionen als dichotomer Variable zeigt für beide Observer eine Signifikanz ($p=0,03$) des Einflussfaktors. Der ermittelte AUC-Wert von 0,79 spricht für eine gute Trennschärfe der prozentualen Steatosis.

Der optimale Cut-Off Wert für Steatosis wurde im Rahmen der patientenbasierte Auswertung für einen prozentualen SI-Abfall von 60,4% (Sensitivität: 0,80; Spezifität: 0,81) ermittelt.

4 Diskussion

4.1 Leberdiagnostik

4.1.1 Bedeutung von Gd-EOB-DTPA für die leberdiagnostische Untersuchung

Die MRT wird als eine der akkuratesten, wenn nicht die akkurateste Methode zur Detektion von Lebermetastasen angesehen. Durch technischen Progress, das Anwenden hoher Magnetfeldstärken sowie einer Optimierung der Untersuchungsprotokolle und Pulssequenzen, kann die Detektionsrate der MRT noch weiter gesteigert werden ⁴⁷. Der Einsatz von KM gilt als zeitgemäßer Standard bei der Leberdiagnostik. Gd-EOB-DTPA ist durch seine hohe Sensitivität, vor allem in der hepatozytenspezifischen Phase, mit seiner statistisch signifikanten Verbesserung in der Detektion FLL (fokaler Leberläsionen) im Vergleich zu nativen MR-Aufnahmen, MDCT-Aufnahmen und MR-Aufnahmen mit anderen Chelaten oder auch SPIO prädestiniert für eine therapieentscheidende Diagnostik ^{56,81,149}. Eine multizentrische randomisierte prospektive Studie von Zech et al. zum Vergleich von Gd-EOB-DTPA vs. EZKM-MRT und KM-CT-Aufnahmen beim leberdiagnostischen Staging bei kolorektalen Lebermetastasen, zeigte für Gd-EOB-DTPA nicht nur eine höhere Läsionssensitivität und eine höhere diagnostische Sicherheit, sondern erforderte im Vergleich zu den anderen Modalitäten auch am seltensten eine Anpassung der therapeutischen Strategie ¹²². Es erscheint also erstrebenswert den zeitlichen und finanziellen Mehraufwand des Gd-EOB-DTPA zugunsten des Patienten in Kauf zu nehmen.

4.1.2 Sequenzen zur leberdiagnostischen Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA

Die Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA sieht den Einsatz von 3D-GRE-Sequenzen mit Fettsättigung (FS) vor. Der Einsatz von 3D-GRE-Sequenzen bringt mehrere Vorteile mit sich. Durch den Einsatz kurzer Wiederholungs- und Echo-Zeiten, kombiniert mit der Nutzung von Algorithmen zur Interpolation, können unter minimaler Zeitverzögerung dünnere Schichten bei nahezu lückenloser Bildgebung aufgezeichnet werden. Hierdurch können zum einen partielle Volumeneffekte minimiert werden, zum anderen können aber auch Aufnahmen mit guter Bildauflösung und zufriedenstellendem Leber-Läsions-Kontrast aufgezeichnet werden ^{47,150}.

Für die Leberbildgebung stehen unterschiedliche schnelle fettgesättigte dreidimensionale gespoilte Gradientenecho-Sequenzen (3D GRE-Sequenzen) zur Verfügung, die kommerziell unter unterschiedlichen Namen wie „LAVA“ (Liver Acquisition with Volume Acceleration, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), „THRIVE“ (T1 High Resolution Isotropic Volume

Expansion; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) oder „VIBE“ (Volumetric Interpolated Breath-hold Examination; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) vertrieben werden¹⁵⁰. Die Anwendung von chemisch selektiver Fettsättigung (FS) ermöglicht eine homogene Fettsuppression und somit auch eine Artefaktminimierung⁴⁷. Die Akquisition der 3D-GRE-FS-Sequenzen wird sowohl für die dynamische Bildgebung als auch zur Aufzeichnung der hepatobiliären Phase 20 Minuten nach KM-Gabe vom Kontrastmittelhersteller und auch in den Voreinstellungen der Gerätehersteller empfohlen und ist international unter Radiologen anerkannter Standard¹⁵¹.

Anhand der dynamischen Phasen (arteriell, portal-venös, venös) soll, durch eine Beurteilung der arteriellen Anreicherung und des venösen Wash-out, eine Läsionscharakterisierung ermöglicht werden^{78,81}. Die wenigsten Läsionen zeigen in den KM-gestützten dynamischen Phasen das gleiche Perfusionsverhalten wie normales Lebergewebe und stellen sich okkult dar. Andererseits sind aber vor allem kleine Läsionen in der Equilibriumphase, bei gleichmäßiger Verteilung des KM zwischen Intra- und Extrazellulärraum, kaum sichtbar⁴⁷.

Hepatobiliäre KM können durch eine selektive Aufnahme in Hepatozyten den Leber-Läsionskontrast erhöhen und über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten, als dies mit EZKM möglich ist⁴⁷. Die hierzu in der hepatobiliären Phase eingesetzten 3D GRE-Sequenzen haben sich erfahrungsgemäß vor allem bei der Detektion kleiner Leberläsionen bewährt⁷⁸.

Bei den gängigen 3D-GRE-Sequenzen wird das Zeitfenster der KM-Anreicherung aufgrund der begrenzten Atemanhaltephasen der Patienten nur bedingt zur Akquirierung hochauflösender Bilder mit besseren Kontrastverhältnissen genutzt. Ein Ansatz ist der Einsatz atemgetriggelter T1w-GRE-Sequenzen, die aber vor allem aufgrund von Bewegungsartefakten Defizite bei der Bildqualität zeigen⁴⁹. Physiologische Bewegungen des Körpers wie Atembewegungen, kardiale Pulsationen oder Bewegungen des Gastrointestinaltraktes können somit die diagnostische Aussagekraft einer abdominalen Bildgebung massiv einschränken und eine ungenaue Darstellung anatomischer Details wie beispielweise des Leberrandes oder der Lebergefäße bedingen¹⁵². Im Verlauf sind unterschiedliche Bildverarbeitungsverfahren vorgestellt worden, um den Einfluss von Bewegungsartefakten auf die Bildqualität zu reduzieren^{152,153,154}. Lee et al. konnten, z.B. durch den Einsatz der PAWS-Technik (Phase-ordering with Automatic Window Selection), bei atemgetriggerten GRE-Sequenzen sowohl eine vornehmlich auf die höhere Bildauflösung zurückzuführende, verbesserte Läsionsdetektion als auch eine verbesserte Abgrenzbarkeit der Blutgefäße und Gallenwege gegenüber den atemangehaltenen GRE-

Sequenzen nachweisen⁴⁹. Neue Techniken der beschleunigten Akquisition in freier Atmung sind noch nicht standardmäßig verfügbar, so dass die o.g. gängigen fettgesättigten 3D-GRE-Sequenzen mit einer Akquisitionszeit von ca. 20-25 s in Atemanhaltetechnik für die gesamte Leber in axialer Primärschichtführung in 2-3 mm rekonstruierter Schichtdicke vorerst der Standard in der Leber-MRT bleiben.

4.2 Einfluss einer Steatosis auf die Detektion von Leberläsionen

Die sich aus dem Prinzip der Magnetresonanz ergebende Möglichkeit der beliebigen Schichtorientierung, mit der parallelen Akquisition morphologischer, metabolischer und funktioneller Informationen, geht mit einer verstärkten Beeinträchtigung durch unterschiedliche Störfaktoren einher¹⁵⁵. Neben der Beeinflussung der Bildqualität durch falsche Aufnahmezeiten, Bewegungsartefakte und Magnetfeldstörungen, gilt es auch gewebebedingte Umstände näher zu untersuchen, die sich negativ auf das Leber/Läsions-Kontrastverhältnis auswirken können¹⁵⁶.

Bei vielen Patienten liegt aus unterschiedlichsten Gründen eine Leberverfettung vor. Neben dem Vorliegen von Übergewicht, einer Insulinresistenz und einer Hyperlipidämie die mit dem metabolischen Syndrom assoziiert sind, können vor allem Alkoholabusus, genetische Faktoren, eine Hepatitis als auch der Einsatz unterschiedlicher Medikamente eine Leberverfettung bedingen^{157,158,159}. Chemotherapeutika, die häufig in Zusammenhang mit der Entwicklung einer Steatosis gebracht werden, sind unter anderem 5-Fluoruracil, Irinotecan und Floxouridin^{96,124}. Eine klinische Studie, in der Peppercorn et al. die Entwicklung einer Steatosis in Abhängigkeit des Chemotherapeutikums 5-Fluoruracil durch CT-Aufnahmen untersucht haben, zeigte, dass sich bei bis zu 48% aller behandelten Patienten eine Steatosis hepatis entwickelte¹²⁵.

Die Leberverfettung zeigt eine Prävalenz von 33% in der Bevölkerung und ist über die letzten Jahrzehnte zu einem alltäglichen Befund geworden. Als Gründe hierfür können zum einen die höhere Inzidenz, zum anderen die häufigere Anwendung radiologischer Untersuchungen herangezogen werden⁹². Normalerweise zeigt eine Leberverfettung eine diffuse Verteilung. Sie kann sich jedoch auch heterogen präsentieren. Die sich morphologisch fokal darstellende Lebersteatosis birgt sogar die Gefahr einer Missinterpretation als metastatische Tumorerkrankung der Leber¹⁶⁰.

Verschiedene Quellen berichten über einen ambivalenten Einfluss einer Steatosis auf die Detektionsleistung von Lebermetastasen abhängig von der angewandten Untersuchungsmodalität. Bei sonografischen Untersuchungen der Leber kommt es, infolge einer

Steatosis, zu einer Zunahme der Echogenität des Leberparenchyms, bei qualitativ verringerter Detailschärfe, vor allem intrahepatischer Gefäße. Den Verdacht einer reduzierten Detektionsleistung konnten Vledder et al. anhand einer Studie zur Detektionsleistung von kolorektalen Metastasen bei vorliegender Steatosis hepatis entkräften. Trotz schlechterer Bildqualität konnte zumindest im intraoperativen Ultraschall (IOUS) durch eine Kontrastzunahme zwischen dem Leberparenchym und den vorliegenden Metastasen eine bessere Detektierbarkeit nachgewiesen werden ¹⁶¹. Die abdominelle US-Untersuchung zeigt aber weiterhin eine starke Untersucherabhängigkeit, und die genaue Charakterisierung fokaler Leberläsionen stellt sich bei einer Leberverfettung mitunter schwierig dar ³².

In der CT-Untersuchung der Leber führt eine Steatosis zu einer Angleichung der Dichte des Leberparenchyms zur niedrigeren Dichte der Lebermetastasen. Hieraus ergibt sich eine Minderung des Kontrastes zwischen Läsion und Leberparenchym ^{162,163}. Entsprechend berichten Angliviel et al. in ihrer Studie zur Minderung präoperativer Detektions- und Charakterisierungsleistung von kolorektalen Lebermetastasen nach Chemotherapie in der CT von einem signifikanten Einfluss einer Leberverfettung auf die verringerte Detektions- und Charakterisierungsleistung ¹⁶³.

Das MRT zeigt dank seiner überlegenen Weichteilschärfe auch bei vorliegender Steatosis hepatis adäquate Ergebnisse ¹⁸. Kulemann et al. berichten in einer Studie zur Untersuchung der Detektionsleistung präoperativer Lebermetastasen bei diffuser Fettlebererkrankung nach neoadjuvanter Chemotherapie, über eine bessere Detektionsleistung in MRT-Aufnahmen gegenüber MDCT-Aufnahmen. So konnten zum einen in der MRT-Untersuchung im Bezug auf die Gesamtdetektionsleistung 23% mehr Läsionen (MDCT 33/51 gegen MRT 45/51) detektiert werden, zum anderen konnte vor allem für eine Läsionsgröße <1cm eine um 56% bessere Detektionsleistung ermittelt werden (MDCT 2/18 gegen MRT 12/18) ¹⁸. Fett zeigt in MRT-Aufnahmen aufgrund seiner kurzen Relaxationszeiten eine hohe Signalintensität. Probleme, die sich daraus ergeben, liegen zum einen in der Erzeugung künstlicher Artefakte wie ghosting, der Verschleierung geringer Kontrastunterschiede in verfettetem Gewebe durch eine Zuordnung der dynamic range vorwiegend zum vorliegenden Fettsignal, und zum anderen in der Maskierung KM-aufnehmender Läsionen durch umliegendes Fettgewebe. Sie implizieren damit die Bedeutung einer Fettsättigung für eine qualitativ adäquate Bildgebung ^{164,165,166}. Dementsprechend sind unterschiedliche Ansätze zur Fettsättigung vorgestellt worden, die von der Anwendung frequenzselektiver, fettsättigender Impulse, über Phasen-Kontrast-Techniken, bis hin zu Inversion Recovery-Techniken und der Dixon Methode reichen ^{167,168}. Eben diese Kombination aus fettgesättigten Aufnahmen bei einem unbestimmten Grad der Verfettung mit

der Anwendung eines hepatobiliären KM wie Gd-EOB-DTPA, könnte entsprechend dem von uns beschriebenen Mechanismus die Detektion von Lebermetastasen verfälschen.

4.3 Zielstellung

Zielstellung dieser Arbeit war es, den Einfluss einer Leberverfettung auf die Detektion von Lebermetastasen, bei Verwendung von Gd-EOB-DTPA als KM, unter Anwendung fettgesättigter Aufnahmen zu untersuchen. Dazu wurden von zwei Observern die Anzahl der Metastasen unabhängig voneinander in den Frühphasen (nativ/dynamisch inklusive T2w-Sequenzen) gegen die Spätphase (hepatobiliär) verglichen. Um eine mögliche Ursache zu untersuchen, wurden die Einflussfaktoren Steatosis, Läsionsgröße, und Funktionsleistung der Leber überprüft und ausgewertet. Folgende Fragestellungen sollten untersucht werden:

1. Können in einem ausgewählten Patientenkollektiv weitere „Fade-out“-Läsionen beobachtet werden?
2. Welchen Einfluss hat eine Lebersteatosis auf das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen?
3. Welchen Einfluss hat die Läsionsgröße auf das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen?
4. Welchen Einfluss hat die Funktionsleistung der Leber auf das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen?

Im Anschluss sollen die einzelnen Fragestellungen anhand der erzielten Ergebnisse diskutiert werden.

4.3.1 Fade-out von Metastasen in den Spätphasen

Gd-EOB-DTPA hat als hepatobiliäres KM vor allem die Aufgabe, die Detektionsrate von Leberläsionen zu erhöhen⁷³. Durch eine kombinierte Anwendung fettgesättigter Aufnahmen und des hepatobiliären KM Gd-EOB-DTPA könnte es jedoch bei einem höheren Grad der Steatosis, entsprechend dem oben erläuterten „Fade-out“-Mechanismus, zu einer verringerten Detektion von Metastasen in den Spätphasen kommen. Das KM würde damit genau das Gegenteil seines Zwecks bewirken und der Zusatzgewinn durch das KM würde durch den beschriebenen Effekt des „Fade-out“ aufgehoben werden. Gesundheitsökonomische Studien zum Einsatz von Gd-EOB-DTPA beschreiben eine Kostenersparnis durch den Einsatz von Gd-EOB-DTPA im

Vergleich zu unspezifischen Gd-Chelaten, bedingt durch eine verbesserte präoperative Planung mit konsekutiv verringerter intraoperativer Strategieänderung, sowie geringeren Zusatzkosten für additive bilddiagnostische Untersuchungen⁸⁷. Da die Kosten für Gd-EOB-DTPA in zahlreichen europäischen Ländern ca. dreimal so hoch liegen wie für nicht-spezifische Gd-Chelate, könnte so, neben einer Zeitersparnis für eine hepatobiliäre Phase, eine erhebliche Kostenersparnis erzielt werden⁷³. Zudem zeigt Gd-EOB-DTPA, wie Vogl et al. beschreiben, in den dynamischen Phasen eine vergleichbare differentialdiagnostische Charakterisierungsleistung wie nichtspezifische Gd-Chelate¹⁶⁹. Wenn, wie in unserer Studie, der Vorteil einer zusätzlichen Spätphase durch eine vorliegende Steatosis erheblich reduziert wird, müsste die Anwendung des hepatospezifischen KM oder zumindest das verwendete, empfohlene Sequenzprotokoll in Frage gestellt werden.

Der Vergleich der detektierten Läsionen zwischen den Früh- und Spätphasen zeigt, anderen Studien entsprechend, für beide Observer eine verbesserte Detektionsleistung in den Spätphasen (hepatobiliär) gegenüber den Frühphasen (nativ/dynamisch)^{169,170,171}.

Ob1 konnte in den Spätphasen mit 88,9% (426/479) gegenüber den 78,9% (378/479) in den Frühphasen detektierten Läsionen ein um 10,0% (48/479) signifikant ($p < 0,005$) besseres Ergebnis erzielen. Auch bei Ob2 zeigte sich in den Spätphasen mit 82,0% (393/479) gegenüber den Frühphasen mit 75,4% (361/479) detektierten Läsionen ein um 6,7% (32/479) signifikant ($p < 0,005$) besseres Ergebnis.

Anhand der retrospektiven klinischen Studie konnte auch gezeigt werden, dass in unserem Patientenkollektiv durchschnittlich 9,5% frühpositive-spätnegative „Fade-out“-Läsionen vorlagen. Bei Ob1 konnten 10,2% (49/479) „Fade-out“-Läsionen nachgewiesen werden, wohingegen bei Ob2 8,8% (42/479) „Fade-out“-Läsionen ermittelt wurden.

Wichtig für die Auswertung der Detektionsleistung zwischen dem MR_{nativDyn}- und dem MR_{hepBil}-Teildatensatz war der Ausschluss von nichtmetastatischen Läsionen, die im MR_{nativDyn} Teildatensatz aufgrund der T1w- und T2w-Sequenzen leicht, im MR_{hepBil} Teildatensatz mit den T1w-Sequenzen schwieriger als solche demarkiert werden konnten. Durch den Abgleich des abgeschlossenen MR_{hepBil}-Teildatensatzes mit den T2-Sequenzen konnten verfälschende nichtmetastatische Läsionen ausgeschlossen werden. Auf diese Weise konnten bei zwei Patienten im Nachhinein einmal zwei Zysten und einmal drei Zysten ausgeschlossen werden. Da die Auswertung des MR_{nativDyn} und des MR_{hepBil} Teildatensatzes für beide Observer zeitlich getrennt in einem Zeitabstand von mindestens 14 Tagen erfolgte, konnte die Kenntnis der Läsionen aus dem jeweils anderen Teildatensatz ausgeschlossen werden.

Die signifikant unterschiedliche Detektionsrate der Läsionen zwischen Ob1 und Ob2, sowohl in den Frühaufnahmen ($p < 0,005$), als auch in den Spätaufnahmen ($p < 0,005$), muss kritisch betrachtet werden. Trotz der vorliegenden statistischen Signifikanz liegt bei Betrachtung der ermittelten Zahlen bei gerade einmal 4,4% (21/479) der Läsionen in den Frühphasen und 8,6% (41/479) der Läsionen in den Spätphasen eine Diskonkordanz zwischen beiden Observern vor. Zudem konnte in der durchgeführten logistischen Regression kein signifikanter ($p = 0,74$) Einfluss der unabhängigen Variablen Observer auf das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen gezeigt werden. Die unterschiedliche Detektionsleistung beider Observer kann unter anderem auf eine unterschiedliche Erfahrung der Beobachter zurückgeführt werden. Vor allem bei einer sehr großen Anzahl an Metastasen (479) und einer stark unterschiedlichen Läsionsanzahl der Patienten (1-42) ist es sehr schwierig, ein absolut kongruentes Ergebnis zwischen zwei Observern mit unterschiedlicher Erfahrung zu erzielen.

Zudem konnten zwischen den Observern Unterschiede in der individuellen Entscheidungsfindung bei nicht eindeutig diagnostizierbaren Läsionen beobachtet werden. Dies bedeutet, dass Ob1 nicht sicher detektierbare Läsionen als solche wertete, während Ob2 diese tendenziell nicht wertete. Dieses je nach Observer individuelle Detektionsverhalten spiegelt sich auch in der höheren Gesamtdetektionsleistung von Ob1 99,2% (475/479) gegenüber Ob2 90,8% (435/479) wieder.

4.3.2 Einfluss einer Lebersteatosis auf das Auftreten von Fade-out-Metastasen

Der beschriebene „Fade-out“-Mechanismus erfordert prinzipiell einen größeren SI-Abfall infolge fettsuppressiver Sequenzen bei Lebersteatosis. Wie oben (Kapitel: 1.4.2 sowie 1.4.3) bereits beschrieben, stehen zur Leberfettbestimmung unterschiedliche Methoden zur Auswahl. Aus dem retrospektiven Ansatz der Arbeit waren sonografische oder computertomografisch gestützte Methoden keine Option. Ebenso war eine histologische Untersuchung nicht möglich. Die MRS benötigt sowohl die Aufzeichnung spezieller spektroskopischer Sequenzen als auch eine passende Bildverarbeitungssoftware und wird aus diesen Gründen nicht standardmäßig bei der leberdiagnostischen Untersuchung eingesetzt¹⁷². Die MRT bietet die Möglichkeit, eine Leberverfettung anhand von fettgesättigten und nicht-fettgesättigten Aufnahmen zu bestimmen und kann sowohl für T1w- als auch T2w-Sequenzen genutzt werden. Die Voraussetzung dabei, dass die gleichen Bildparameter zwischen fettgesättigten und nicht-fettgesättigten Aufnahmen zur Anwendung kommen, war in unserem Patientenkollektiv nicht erfüllt¹⁰⁷. Weitere Methoden zur Leberfettbestimmung sind die In-/Opposed-Phase Methoden, die auf dem oben

beschriebenen Prinzip des Chemical-Shift basieren. Diese nutzen, wie oben beschrieben (Kapitel: 1.4.3), den Signalintensitätsabfall zwischen den In- und Opposed-Phasen, um eine Aussage über den Leberfettanteil treffen zu können¹⁰⁹. Die Chemical-Shift-Methoden gelten als der Goldstandard der qualitativen nicht-invasiven Leberfettbestimmung¹⁷³. Unter den Chemical-Shift-Methoden muss zwischen der magnitudenbasierten und der komplexbasierten Methode unterschieden werden. Die magnitudenbasierte Chemical-Shift-Methode schreibt jedem SI-Verlust zwischen In- und Opposed-Phase der Phaseninterferenz zwischen Fett und Wasser zu, ohne den Einfluss von T1 oder T2*-Relaxationseffekten zu berücksichtigen^{101,107,174}.

Durch den Verlust der Phaseninformation kann bei hohen Steatosiswerten (>50%) nicht mehr der dominante Anteil (Fett oder Wasser) in einem Bildelement eruiert werden, was diese Methode auf eine Untersuchungsskala von 0-50% beschränkt^{107,109}. Die komplexbasierte Chemical-Shift Technik nutzt sowohl die Magnituden- als auch die Phaseninformation. Hierbei müssen allerdings mehrere Bilderserien mit unterschiedlichen Echozeiten aufgezeichnet werden, die eine Unterscheidung zwischen Fett- und Wassersignalen ermöglichen. Diese Technik macht eine Fettquantifizierung über die gesamte Skala von 0-100% möglich^{101,107}. Seit der Einführung der Chemical-Shift-Technik wurden verschiedene Optimierungsverfahren beschrieben, welche den Einfluss verfälschender Störvariablen aufheben^{175,176,177}. Techniken, die unter erheblich größerem Aufwand alle Störfaktoren wie T1/T2-Bias, T2*-Abfall, die spektrale Komplexität des Fettspektrums, Rauschen oder „eddy currents“ einberechnen, können anstatt der Signal-Fett-Fraktion die zur Fettquantifizierung qualitativ höherwertige Protonendichte-Fettfraktion bestimmen^{101,107}. Unser Ziel war es, eine MRT-Methode zur Fettquantifikation zu nutzen, die breit zur Verfügung steht und einfach in der Anwendung ist. Die magnitudenbasierte In-/Opposed-Phase Methode ist auf allen MRT-Systemen verfügbar und kann ohne größeren Aufwand routinemäßig aufgezeichnet werden¹⁷³. Die von uns angewandte Methode des Signalintensitätsverlusts zwischen In- und Opposed-Phase kann nicht mit der tatsächlich vorliegenden prozentualen Leberverfettung gleichgesetzt werden, sondern ist mehr als Richtwert zu verstehen. Trotz der beschriebenen Defizite schien uns die Aussagekraft aber hinreichend, da für uns mehr eine orientierende als eine hochgradig akkurate Leberfettquantifizierung im Vordergrund stand. Bei allen zur Anwendung kommenden magnituden-basierten In-/Opposed Gleichungen, wird das Ergebnis durch den Wert des Zählers (InP-OpP) bestimmt. Der Betrag der Opposed-Phase ergibt sich, wie oben beschrieben, aus dem Betrag der Subtraktion der SI von Wasser und Fett. Liegen beide SI nahe beieinander, können hohe SI-Abfälle (>50%) kalkuliert werden. Diese sind nicht als tatsächlich vorliegender Grad der Steatosis zu interpretieren, sondern als Indikator für eine vorliegende hohe Leberverfettung zu verstehen¹⁰¹. Die Milz wird,

da sie selber keiner Fettinfiltration unterliegt, häufig als interner Referenzstandard für den SI-Verlust in den Opposed-Phasen genutzt, um das Fehlen einer objektiven SI-Skala zu kompensieren und den Einfluss inhomogener Spulensensitivitäten zu minimieren^{99,101,178}. Wir haben uns in unserer Studie gegen die Verwendung der Milz als Referenzstandard entschieden, da die Milz von Störfaktoren wie Eiseneinlagerung stärker affektiert sein kann als die Leber, was bei Verwendung als Referenzstandard eine Fehlerquelle darstellen würde¹⁷⁹. Zudem konnten Cowin et al. in einer Studie zur Quantifikation einer Lebersteatosis keinen eindeutigen Nutzen durch die Verwendung der Milz als internen Referenzstandard nachweisen¹¹⁰. Alternativ wird zur qualitativen Beurteilung der Chemical-Shift-Bildgebung die Verwendung von Muskel als Referenzstandard diskutiert. Da aber Muskelgewebe im Gegensatz zur Milz selbst von einer Fettinfiltration betroffen sein kann, die Möglichkeit einer Verfälschung durch Spulenschatteneffekte nicht ausgeschlossen werden kann und eine Fettsättigung der Muskulatur eine besondere Herausforderung darstellt, haben wir uns ebenfalls gegen die Verwendung des Muskels als Referenzstandard entschieden^{180,181,182,183}.

Da eine Dual-Echo-In/Opp-Phase Sequenz im Leber-MRT-Routineprotokoll meist angewendet wird, konnte der SI-Abfall zwischen den In- und Opposed-Phasen als Maß zur Quantifikation der Steatosis retrospektiv genutzt werden.

In unserer Studie konnte eine deutliche Tendenz der „Fade-out“-Metastasen zu hohen Werten des Signalintensitätsabfalls zwischen den In- und Opposed-Phasen nachgewiesen werden. Bei fast allen Patienten mit „Fade-out“-Metastasen konnte ein SI-Abfall von 60% oder größer nachgewiesen werden (Tabelle 11). Für beide Observer konnte im Kruskal-Wallis-Test in Zusammenhang mit dem Wilcoxon-Rank-Sum-Test eine signifikant ($p < 0,05$) höhere mediane Steatosis für die Gruppe der „Fade-out“-Läsionen im Vergleich zu den anderen Läsionsgruppen nachgewiesen werden. Die durchgeführte ROC-Analyse für das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen im Bezug zur Steatosis erbrachte für beide Observer, sowohl in der läsionsbezogenen als auch in der patientenbezogenen Auswertung einen signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) der Leberverfettung. Es ergaben sich AUC-Werte von 0,94 für Ob1 und Ob2 in der läsionsbezogenen und AUC-Werte von 0,79 für beide Observer in der patientenbasierten Auswertung. In der läsionsbasierten Auswertung konnte sowohl für Ob1, als auch für Ob2 ein optimaler Cut-off-Point von 72,5% SI-Abfall ermittelt werden. Die patientenbasierte Auswertung erbrachte einen optimalen Cut-off-Point von ca. 60%. Die Diskrepanz beider Cut-off-Werte ist auf die Auswertung eines Patienten zurückzuführen, der einen sehr hohen SI-Abfall in der Steatosisbestimmung bei sehr hoher Läsionsanzahl ($n=42$) aufwies. Aus diesen Gründen

ist der in der patientenbezogenen Auswertung ermittelte Cut-off-Wert als der klinisch relevantere einzustufen. Die durchgeführte logistische Regression der „Fade-out“-Läsionen gegen Steatosis ergab einen Effekt-Koeffizienten $\text{Exp}(B)$ von 1,12, der für eine signifikante ($p < 0.05$) Korrelation zwischen dem Grad des SI-Abfalls und dem Auftreten der „Fade-out“-Metastasen spricht. Eine Erhöhung der Steatosis erhöht damit die Odds-Ratio für das Auftreten von „Fade-out“-Läsionen um den Faktor 1,12. Nur bei einem Patienten konnten „Fade-out“-Metastasen bei einem geringen SI-Abfall von 30% nachgewiesen werden. Das Auftreten von „Fade-out“-Metastasen bei einem niedrigeren Steatosisgrad, d.h. niedrigerem SI-Abfall ist schwierig zu interpretieren. Verschiedene Ursachen sind zu diskutieren:

1. Zum einen ist eine fehlerhafte Leberfettquantifikation entsprechend dem Fat-Water-Ambiguity-Phänomen denkbar. Bei einem hohen Grad der Leberverfettung stammt das Signal aus einem Voxel zum Großteil vom Fettgewebe und weniger von Wasser. In der Opposed-Phase verursacht das Wasser nur eine geringe Signalreduktion und die Sequenz impliziert einen verhältnismäßig zu geringen Fettanteil¹⁰¹. Dies würde bedeuten, dass zwar ein SI-Abfall von 30% gemessen wird, tatsächlich aber eine deutlich höhere Steatosis vorliegt, welche jedoch mit der magnitudenbasierten Chemical-Shift Technik nicht messbar ist. Um solche Fälle zu identifizieren, könnte die Berechnung eines Quotienten zwischen Leber und z.B. Niere in den In-Phase-Sequenzen diskutiert werden. Bei Fällen mit Fat-Water-Ambiguity könnte der ermittelte Quotient helfen, eine Unterscheidung zwischen Fällen mit hoher und niedriger Steatosis zu ermitteln. Allerdings konnten Ballasy et al. für die Kalkulation eines Leber/Muskel-Quotienten keine Korrelation zu einer Steatosis nachweisen. Die Umsetzbarkeit eines Leber/Nieren-Quotienten wäre damit auch eher als ungewiss einzustufen¹⁸⁴.

2. Zum anderen könnte bei dem Patienten eine retrospektiv nicht mehr nachvollziehbare Medikation vorgelegen haben, die als kompetitiver Inhibitor die Aufnahme von Gd-EOB-DTPA hemmt. Ein geringer SI-Abfall bei erniedrigtem relativen Enhancement könnte konsekutiv hinreichend sein, um eine ähnliche SI von Leberparenchym und Metastase zu bedingen. Vertreter der OATP (Organic Anion Transport Protein) der Leber sind für den Transport zahlreicher Medikamente, wie HMG-COA-Reduktasehemmer, Benzylpenicilline, Makrolide, Digoxin u.a. über die Basalmembran in die Hepatozyten verantwortlich. Sie zeigen eine breite, teilweise überlappende Substratspezifität, die den Verdacht möglicher Transporter vermittelter Interaktionen zwischen Medikamenten und anderen Substraten rechtfertigt¹⁸⁵. Eine in-vivo-Tierversuchstudie von Kato et al. zur Untersuchung der Anreicherung des KM Gd-EOB-DTPA, in Abhängigkeit von der Verabreichung unterschiedlicher Pharmazeutika, konnte vor allem für

sehr hohe Dosen für Rifampicin eine sinkende Anreicherung des KM nachweisen. Als Erklärung wird ein kompetitiver Inhibitionsmechanismus zwischen dem Pharmazeutikum und Gd-EOB-DTPA vermutet¹²⁶.

Für Prednisolon, Doxorubicin-Hydrochlorid, Cisplatin und Propranolol-Hydrochlorid konnte sogar eine, wenn auch nur geringe, aber signifikant höhere Anreicherung gezeigt werden, die auf einen kompetitiven Mechanismus bei der biliären Exkretion hindeuten könnte¹²⁶. Die von Huppertz et al. an gesunden Probanden durchgeführte Studie zur Untersuchung des Einflusses von Erythromycin auf die Anreicherung von Gd-EOB-DTPA, konnte z.B. jedoch keinen Einfluss des Antibiotikums nachweisen¹⁸⁵.

Unter dem Aspekt der Existenz verschiedener Subtypen der OATP mit unterschiedlichen Substrataffinitäten und Spezifitäten gestaltet sich eine prognostische Aussage über den Einfluss verschiedener Medikamente als OATP-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Gd-EOB-DTPA als schwierig, vor allem da bei einer totalen Inhibition eines Transportertyps mit einem kompensatorischen Ersatz durch andere Transporter ähnlichen Typs gerechnet werden muss¹⁸⁵. Eine kompetitive Inhibition der Aufnahme des KM könnte auch für unsere Patienten mit „Fade-out“-Läsionen eine verringerte Aufnahme in die Hepatozyten bedingen. Allerdings wäre dann auch das berechnete relative Enhancement verringert. Dieses lag aber bei allen Patienten, auch bei jenen mit „Fade-out“-Läsionen, mit über 50% im Normbereich¹²⁸.

Zusammenfassend können wir in Anbetracht unserer Ergebnisse von einer deutlichen Korrelation zwischen dem Auftreten von „Fade-out“-Läsionen und dem als erhöhte Steatosis zu interpretierenden prozentualen SI-Abfall berichten.

4.3.3 Einfluss der Läsionsgröße auf das Auftreten von Fade-out Metastasen

Bei der Detektion von Lebermetastasen, vor allem bei möglicher kurativer Zielsetzung, spielt der Detektionszeitpunkt eine wichtige Rolle. Eine frühzeitige Metastasendetektion kann bei fortschreitender Erkrankung sowohl eine lokale Irresektabilität verhindern als auch bei fehlender operativer oder interventioneller Therapiemöglichkeit ein chemotherapeutisches Downstaging mit ggf. sekundärer Resektion/Intervention initiieren^{186,187}. Die Langzeitprognose zum Überleben von Patienten nach operativer Intervention bei metastasierter Lebererkrankung zeigt eine multifaktorielle Abhängigkeit, mitunter aber auch eine Korrelation zur Läsionsgröße^{188,189}.

Vorliegende Daten zum Einfluss der Läsionsgröße auf die Langzeitprognose hepatisch metastasierter Tumorerkrankungen stellen sich heterogen dar. Diverse Studien präsentieren aber sowohl für den laborchemisch bestimmten CEA-Wert als auch für das operative

Resektionsverfahren mit konsekutiv verbleibendem Lebervolumen einen signifikanten Einfluss auf die Langzeitprognose betroffener Patienten^{188,190,191}. Da die Läsionsgröße sowohl eine Korrelation zum bestimmten CEA-Wert zeigt als auch das operative Vorgehen maßgeblich bestimmen kann, sollte die Läsionsgröße zumindest als indirekter Faktor Berücksichtigung erlangen^{192,193,194}.

Die MRT bietet damit als eine der genauesten Modalitäten zur Detektion von Lebermetastasen die Möglichkeit, den Anteil reserzierbarer Fälle zu erhöhen und dementsprechend die Überlebenschancen zu steigern^{121,195}. Vor allem bei Läsionen geringer Größe zeigt sich die Gd-EOB-DTPA gestützte MRT anderen Modalitäten überlegen^{42,81,123}. In unserer durchgeführten retrospektiven Studie konnte keine direkte Korrelation der „Fade-out“-Metastasen zu einer bestimmten Läsionsgröße aufgestellt werden.

Andererseits konnte aber, sowohl in der ROC-Analyse, als auch in der durchgeführten logistischen Regression, ein signifikanter Einfluss ($p < 0,05$) der Läsionsgröße auf das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen ermittelt werden. Sowohl die durchgeführte ROC-Analyse mit einem AUC-Wert von 0,61 für beide Observer als auch die logistische Regression mit einem Effektkoeffizienten $\text{Exp}(B)$ von 0,92 beschreiben eine Tendenz der „Fade-out“-Läsionen zu einer geringeren Läsionsgröße. Den Box-Whisker-Plots für Läsionsgröße kann in Zusammenhang mit dem Kruskal-Wallis-Test und dem Wilcoxon-Rank-Sum-Test zumindest eine Tendenz der „Fade-out“-Läsionen zu einer kleineren Läsionsgröße entnommen werden. Zwar wurde die geringste mediane Läsionsgröße für die spät-positive Läsionsgruppe ermittelt, dennoch zeigte die früh-positive „Fade-out“-Gruppe eine signifikant (Ob1 $p < 0,023$; Ob2 $p < 0,034$) geringere mediane Läsionsgröße als die konkordant-positive Läsionsgruppe. Dies stellt insofern ein Problem dar, da wie oben beschrieben die Läsionsgröße zum Diagnosezeitpunkt eine prognostische Bedeutung für den Krankheitsverlauf haben kann^{196,197}.

4.3.4 Einfluss der Funktionsleistung der Leber auf das Auftreten von Fade-out Metastasen

Die hepatozytäre Anreicherung des Gd-EOB-DTPA wird von der Aufnahme des KM durch OATP über die sinusoidale Membran und die Ausscheidung über Transportproteine der kanalikulären Membran bestimmt⁷³. Fortgeschrittene oder dekompensierte Leberzirrhosen können sich, durch eine Beeinträchtigung der Transportproteine, sowohl durch eine verringerte oder verzögerte Anreicherung in der Leber, als auch durch eine verringerte oder verzögerte Ausscheidung des KM über den biliären Weg, bemerkbar machen. Die Beeinträchtigung der

hepatobiliären Ausscheidung bei Leberzirrhose oder Cholestase kann durch eine verringerte Clearance eine verlängerte Plasmahalbwertszeit des KM bedingen¹⁹⁸. Unterschiedliche Quellen berichten übereinstimmend über eine veränderte Pharmakokinetik von Gd-EOB-DTPA bei vorliegender Funktionsstörung der Hepatozyten¹⁹⁹. Verschiedene Studien beschreiben die Möglichkeit, das relative Enhancement des KM Gd-EOB-DTPA sogar als Indikator für die Leberfunktion zu verwenden^{200,201}. So konnten Kim et al. in einer Tierversuchsstudie bei Ratten mit chemisch induzierter Hepatitis eine verringerte Anreicherung von Gd-EOB-DTPA nachweisen²⁰². Motosugi et al. konnten in einer Studie zur Untersuchung prädiktiver Faktoren für das zu erwartende Enhancement mit Gd-EOB-DTPA lediglich für den ICG-Test (Indocyaningrün-Test) und den Child-Pugh-Score eine Korrelation feststellen²⁰³. Dagegen konnten Higaki et al. für zahlreiche klinische Parameter, darunter auch gesamt Bilirubin und AST (Aspartataminotransferase) einen prädiktiven Vorhersagewert für das zu erwartende Enhancement mit Gd-EOB-DTPA nachweisen²⁰⁴. Bei einer Funktionsstörung der Hepatozyten könnte es, entsprechend dem oben beschriebenen Mechanismus für Medikamenteninteraktionen, zu einem verminderten Enhancement der Leber kommen, was das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen bereits bei geringen Werten der Leberverfettung begünstigen könnte.

Die Funktionsleistung der Leber wird im allgemeinen über die Bestimmung von Werten wie Bilirubin, Aminotransferase, alkalische Phosphatase, gamma-GT, Albumin und Koagulationstests bestimmt²⁰³. In unserer Studie wurden für jeden Patienten das relative Enhancement und der Gesamt-Bilirubinspiegel zur Beurteilung der Leberfunktion herangezogen. Theoretisch betrachtet hat der Bilirubinwert selber nur bedingt eine Aussagekraft bezüglich des zu erwartenden Enhancements, da er vor allem die Exkretionsleistung der Leber und weniger die hepatozytäre Aufnahme beschreibt²⁰³. Da der gemessene Bilirubinwert stark von der Funktionsleistung der Leber abhängig ist und bei zahlreichen Lebererkrankungen und Störungen erhöht ist, schien uns die Verwendung vor allem in Kombination mit der Messung des relativen Enhancements als Indikator für den Funktionszustand der Leber als angemessen¹²⁷. Allerdings ist anzunehmen, dass die Aufnahme des Gd-EOB-DTPA auf zweierlei Weise beeinträchtigt wird – zum einen durch den tatsächlichen Funktionsverlust der Hepatozyten und zum anderen durch einen kompetitiven Mechanismus am OATP-Transportermolekül, das sowohl EOB als auch Bilirubin in die Hepatozyten einschleust. Studien zufolge konnte eine Veränderung des relativen Enhancements der Leber bei Leberzirrhose nur bei starker Beeinträchtigung mit sehr hohen Bilirubinwerten (>3g/dl) oder im Stadium Child C nachgewiesen werden. Leberzirrhosen in einem frühen oder kompensierten Stadium zeigen keine Veränderungen⁷⁵.

In unserem Patientenkollektiv zeigte kein Patient einen Bilirubinwert über 3g/dl. Da aber die prädiktive Aussage weniger stark erhöhter Bilirubinwerte bei vorliegender Steatosis nicht vorhersehbar ist, erfolgte die Auswertung des Parameters Bilirubin auch für niedrigere Werte. Bei der Auswertung des Einflusses der Funktionsleistung der Leber für das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen durch eine ROC-Analyse sowie des Kruskal-Wallis-Tests in Zusammenhang mit dem paarweisen Wilcoxon-Rank-Sum-Test, konnte weder für Bilirubin, noch für das relative Enhancement ein signifikanter Einfluss ($p > 0,05$) nachgewiesen werden.

4.4 Limitation der Arbeit

Die verschiedenen Limitationen der Arbeit sollen im Folgenden diskutiert werden.

1. Als Einschränkung dieser Studie ist neben den oben beschriebenen Aspekten das kleine verfügbare Patientenkollektiv von 52 Patienten anzusehen, was zu einer relativ kleinen Subgruppe mit extrem starker Leberverfettung führt.
2. Läsionen, vor allem geringer Größe, können z.B. als Unregelmäßigkeiten des Leberparenchyms oder Gefäßanschnitte fehlinterpretiert werden. Die Entscheidung, diese zu zählen, hat eine subjektive Komponente. Diese Grenzfälle hätten möglicherweise durch die Anwendung eines Konfidenzlevels von z.B. 1-5, mit 5 sehr sicher bis 1 unsicher, umgangen werden können. Die sehr große Anzahl von 479 Läsionen, die ein Observer zu bewerten hatte, hätte sich so allerdings, auch statistisch, schwierig bewältigen lassen.
3. Zur Berechnung der Lebersteatosis anhand der In-/Opposed-Phasen sind eine Reihe von Gleichungen mit leichter Abwandlung aufgestellt worden. In unserem Fall wurde eine Formel gewählt, die sehr einfach in der klinischen Anwendung ist und für die eine gute Korrelation zur Leberfettbestimmung in der MR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte^{92,205}. Dies impliziert aber die Möglichkeit, dass der Fettanteil im Einzelfall ungenau eingeschätzt worden sein könnte. Im retrospektiven Ansatz war jedoch eine exaktere Methode (z.B. MRS) nicht verfügbar – diese wäre aber auch im klinischen Alltag nicht praktikabel.
4. Bei retrospektiver Analyse der erzielten Ergebnisse konnten im MR_{hepBil}-Teildatensatz neben den „Fade-out“-Läsionen auch Läsionen mit schlechterem Leber-Läsions-Kontrast als im MR_{natDyn}-Teildatensatz nachgewiesen werden (relatives „Fade-out“). Das Auftreten dieser

relativen „Fade-out“-Läsionen unterstützt unser theoretisches Modell der „Fade-out“-Läsionen, da nicht immer bei hoher Leberverfettung mit einer absolut gleichwertigen Einstellung der SI zwischen Leber und Läsion gerechnet werden kann, sondern vielmehr ein Spektrum abgeschwächter Kontrastverhältnisse in der hepatobiliären Spätphase mit einem fließenden Übergang in ein absolutes „Fade-out“ zu erwarten ist. Für Patienten mit relativem „Fade-out“ würde die zusätzliche Spätphase ebenfalls keinen Vorteil bezüglich des Kontrastes bedeuten. Diskutierbar wäre die Berechnung eines Leber-/Läsionsquotienten zur Bestimmung eines Kontrastniveaus, anhand dessen eine Klassifikation in ein klinisch relevantes und ein klinisch nicht relevantes „Fade-out“ erfolgen könnte. Allerdings würde die weiterführende subjektiv geprägte Klassifizierung des relativen „Fade-out“ mehr eine Aussage über die Bildqualität treffen und weniger einen Einfluss auf die Detektionsrate beschreiben. Die Möglichkeit einer erhöhten Detektionsrate in der hepatobiliären Spätphase bei gleichzeitig schlechterem Leber-Läsionskontrast ist durchaus denkbar. Theoretisch ist sogar eine erhöhte Detektionsrate bei gleichzeitigem Auftreten von „Fade-out“-Läsionen möglich.

Wichtig für das Verständnis und die Interpretation der erzielten Ergebnisse ist es, zu verstehen, dass mit steigender Steatosis keine genaue Linie für das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen ermittelt, sondern vielmehr ein Korridor eruiert wird, ab dem mit dem Auftreten dieses Phänomens zu rechnen ist.

Auf unser Patientenkollektiv bezogen, konnten im Schnitt 9,5% „Fade-out“-Läsionen von einem Observer ermittelt werden. Wie in unserem Bildbeispiel (Abbildung 10) konnten sogar relative und absolute „Fade-out“-Läsionen nebeneinander detektiert werden. Andererseits lagen in unserem Patientenkollektiv nur Patienten mit Aufnahmen in mindestens befriedigender Bildqualität vor. Eine Kombination aus einer schlechteren Bildqualität und einer Lebersteatosis, wie sie im klinischen Alltag durchaus zu erwarten ist, könnte den Anteil der „Fade-out“-Läsionen wiederum ansteigen lassen. Resultierend kann festgehalten werden, dass bei ca. 9,5% der Läsionen, ab einem SI-Abfall von 20%, die hepatobiliären T1w-Aufnahmen nicht nur keinen Zugewinn, sondern sogar eine schlechtere Detektionsleistung gegenüber den Frühphasen allein zeigen. Würde man die Grenze bei 60% SI-Abfall setzen, läge der Anteil sogar bei 29,8% für Ob1 und 25,5% für Ob2.

5. In unserer Studie wurden Metastasen einer Vielzahl von Primärentitäten untersucht. Eine Zuordnung der „Fade-out“-Läsionen zu den verschiedenen Primärentitäten wurde nicht untersucht, da die einzelnen Entitäten in deutlich unterschiedlicher Anzahl vertreten waren.

6. Verschiedene Studien beschreiben die Möglichkeit, Änderungen der SI des Leberparenchyms vor und nach KM-Gabe als Indikator für den Funktionszustand der Leber zu verwenden. Bei allen Berechnungen, die auf der gemessenen SI im Leberparenchym basieren, muss immer bedacht werden, dass es sich dabei nicht um absolute Werte wie im CT handelt, sondern Ungenauigkeiten durch den Einsatz von Radiofrequenzverstärkern auftreten können ²⁰⁶. Alternativ berichten sowohl Katsube et al. als auch Kamimura et al. von der Möglichkeit, die Änderung der T1-Relaxationszeit vor und nach KM-Gabe in den Früh- und Spätphasen zur Beurteilung des Funktionszustandes der Leber zu nutzen ^{206,207}. Die Berechnung des relativen Enhancements aus der Relaxationszeit bietet sich aber vor allem bei Geräten mit höheren Magnetfeldstärken an, da sich der T1-Verkürzungseffekt des KM bei längeren T1-Relaxationszeiten prominenter darstellt ²⁰⁶. Zudem müssten die zusätzlich zu akquirierenden Look-Locker Sequenzen, die in unterschiedlichen Zeitabständen nach KM-Gabe aufzuzeichnen sind, aufgrund ihres zusätzlichen Zeitaufwandes problematisch für die klinische Anwendung betrachtet werden ²⁰⁶.

4.5 Lösungsansätze

Lösungsansätze für die zur Vermeidung der „Fade-out“-Läsionen müssen zum einen eben diese Läsionen aufdecken und zum anderen sollten sie eine ähnlich gute Detektionsleistung wie die Untersuchungen mit Gd-EOB-DTPA aufweisen. Einige Lösungsansätze sollen im Folgenden diskutiert werden.

1. Der Lösungsansatz alternativ extrazelluläres KM einzusetzen ist kritisch zu betrachten. Zum einen kann durch den Verzicht auf hepatozelluläres KM eine Kostenersparnis erzielt werden, zum anderen konnte unsere Studie aber auch die verbesserte Detektionsleistung durch Gd-EOB-DTPA nachweisen. Bei einem SI-Abfall von mehr als 60% zeigten knapp 31% (4/13) der Patienten ein „Fade-out“. Für den Einzelfall bedeutet das, dass für einen SI-Abfall größer als 60% nur zu ca. 30% mit dem Auftreten eines „Fade-out“ gerechnet werden kann. Bei Verzicht auf Gd-EOB-DTPA würde also in den übrigen Fällen die möglicherweise verbesserte Detektionsleistung verloren gehen.

2. Ein weiterer Lösungsansatz wäre der Einsatz von DWI-Sequenzen.

Diffusionsgewichtete Bildgebung nutzt Pulssequenzen, die für die sehr kleinen Bewegungen der Protonen von Wassermolekülen in Geweben sensibel sind ²⁰⁸. Pathologische Prozesse wie z.B.

Lebermetastasen führen durch strukturelle Veränderungen der betroffenen Zellen und durch einer Änderung ihrer Permeabilität und Osmolarität zu einer veränderten Diffusion dieser Protonen²⁰⁹. Leberläsionen zeigen somit auf DWI-Aufnahmen eine andere SI als intaktes Leberparenchym. Der B-Wert beschreibt die Sensitivität der DWI-Sequenzen für die Protonen-Diffusion²¹⁰. Aus der Analyse verschiedener diffusionsgewichteter Bilder mit unterschiedlichen B-Werten kann zudem der ADC (Apparent Diffusions Coefficient) berechnet werden, der, wenn auch mit Einschränkungen, zusätzlich eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen ermöglicht^{208,211,212}. Eine Studie von Nasu et al. zum Vergleich der präoperativen Detektionsleistung von Lebermetastasen zwischen DWI und dem Einsatz von SPIO zeigte eine signifikant höhere Sensitivität für DWI-Sequenzen, vor allem bei kombinierter Befundung mit nativen T1 und T2 Sequenzen²¹³. DWI-Sequenzen zeigen, sowohl durch native MRT-Sequenzen gestützt als auch ohne diese, zumindest eine ähnliche Detektionsleistung hepatischer Läsionen wie extrazelluläre Gd-KM^{214,215}. Verschiedene Studien beschreiben zudem eine gute Detektionsleistung für den Einsatz von DWI-Sequenzen, vor allem für Lebermetastasen geringer Größe^{170,216}. Donati et al. konnten durch den additiven Einsatz von DWI-Sequenzen zur leberdiagnostischen Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA keinen signifikanten Anstieg der diagnostischen Genauigkeit nachweisen. Die aber zusätzlich erlangte diagnostische Sicherheit könnte auch in unserem Fall hilfreich sein²¹⁷.

3. Als weiterer Lösungsansatz könnte der Verzicht der Fettsättigung bei der 3D-GRE-Sequenzen diskutiert werden. Hierdurch könnte der starke SI-Abfall bei hohen Graden der Leberverfettung verhindert werden. Da der Einsatz von Fettsättigung aber, wie oben beschrieben, durchaus seine Berechtigung hat und 3D-GRE-Sequenzen mit FS eine bessere Detektionsleistung zeigen als 2D-GRE-Sequenzen ohne FS, ist dieser Ansatz kritisch zu bewerten²¹⁸. Zudem stellen 3D-GRE-Sequenzen ohne FS kein gängiges Produkt zur leberdiagnostischen Untersuchung dar. Der Einsatz von 2D-Sequenzen mit höherer Kontrastausbeute wäre aber denkbar.

4. Der von uns beschriebene „Fade-out“-Mechanismus erfolgt durch einen Kontrastverlust zwischen Leberparenchym und Läsion. Dem entstehenden Kontrastverlust zwischen Leber und Läsion könnte durch eine Vergrößerung des Flip-Winkels entgegengewirkt werden. Die zur Aufzeichnung der hepatobiliären Phase mit Gd-EOB-DTPA verwendeten T1-GRE-Sequenzen werden herstellerabhängig häufig mit einem Flipwinkel von 10-15° akquiriert²¹⁹. Kim et al. beschreiben für die Anwendung höherer Flipwinkel nicht nur eine verbesserte CNR (Contrast-to-noise ratio) und SNR (Signal-to-noise ratio) der Gallenwege, sondern auch eine verbesserte

Unterdrückung des Hintergrundrauschens, sowie eine Optimierung der gesamten Bildqualität ²²⁰. Bashir et al. konnten zeigen, dass durch eine Vergrößerung des Flip-Winkels sowohl die Sichtbarkeit, als auch die Detektionsfähigkeit der vorliegenden Leberläsionen verbessert werden konnte ²¹⁹. Die Erhöhung des FW bringt aber auch Probleme mit sich. Eine Vergrößerung des FW bedeutet auch eine Änderung der Energiebelastung, die als SAR (specific absorption rate) bezeichnet wird. Die SAR verändert sich im Quadrat des Flip Winkels. Das heißt, eine Änderung des FW von 10° auf 30° verursacht eine Vervielfachung der SAR. Vor allem bei Geräten mit hoher Magnetfeldstärke erfordert eine Senkung der SAR wiederum die Anpassung anderer Bildparameter, wie etwa eine Erhöhung der RF-Puls-Dauer, eine Vergrößerung der Schichtdicke, eine Verringerung der Phasierungsschritte oder eine Verringerung der Bildanzahl ²¹⁹.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss einer Leberverfettung auf die Detektionsleistung der T1w-hepatobiliären Spätphase mit Gd-EOB-DTPA in der MRT zu untersuchen.

Entsprechend dem von uns beschriebenen hypothetischen Modell, kann es durch die Kombination einer vorliegenden Steatosis hepatis mit der Anwendung eines hepatobiliären KM bei der Akquisition fettgesättigter 3D-T1w Aufnahmen zu einem Kontrastverlust bis hin zu einem „Fade-out“ von Läsionen mit konsekutiv verminderter Detektionsleistung in der Spätphase kommen. Unter einem retrospektiven Ansatz wurden 52 Patienten aus dem klinikeigenen Archiv mit einer signifikanten Leberverfettung sowie Lebermetastasen herangezogen, die eine leberdiagnostische Untersuchung mit Gd-EOB-DTPA erhalten hatten. Für zwei Observer erfolgte ein zeitlich getrennter Vergleich der Detektionsleistung der nativ/dynamischen Frühphasen gegen die fettgesättigte hepatobiliäre Spätphase mit KM. Zusätzlich wertete man für das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen die Einflussfaktoren „Grad der Lebersteatose“, „Läsionsgröße“ sowie „Funktionsleistung der Leber“ aus.

Das ausgewählte Patientenkollektiv zeigte eine Gesamtläsionsanzahl von 479 Metastasen unterschiedlicher Primärenität. Die Auswertung der Daten erfolgte anhand verschiedener, nicht-parametrischer Testverfahren. Für beide Observer konnte, anderen Studien entsprechend, eine signifikant ($p < 0,05$) bessere Detektionsleistung der hepatobiliären Spätphase gegenüber den nativen/dynamischen Frühphasen gezeigt werden. Andererseits wurde deutlich, dass bei einer höheren Steatosis hepatis im Schnitt 9,5% der in den Frühphasen detektierbaren Läsionen in den Spätphasen nicht nachgewiesen wurden, wobei für die ermittelten „Fade-out“-Läsionen eine signifikante ($p < 0,05$) Verteilung zu höheren Steatosiswerten festgestellt werden konnte.

Für den untersuchten Einflussfaktor Läsionsgröße konnte ebenfalls ein signifikanter ($p < 0,05$) Einfluss für das Auftreten der „Fade-out“-Läsionen ermittelt werden. Dagegen konnte für die durch vorliegende Bilirubinwerte und relatives Enhancement beschriebene Funktionsleistung der Leber keine Korrelation zu den detektierten „Fade-out“-Läsionen festgestellt werden.

Aus der nicht-parametrischen Auswertung der Läsionen konnte für die Steatosis ein klinisch relevanter Cut-off-Point von 60% ermittelt werden, ab dem die von uns diskutierten Lösungsansätze in Erwägung gezogen werden können.

6 Referenzen

1. Sasson AR, Sigurdson ER. Surgical treatment of liver metastases. *Semin. Oncol.* 2002;29(2):107-118.
2. Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann. Surg.* 2006;244(4):524-35.
3. Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, et al. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin. Exp. Metastasis* 2015;32(2):125-33.
4. Liska V, Holubec L, Treska V, et al. Evaluation of tumour markers as differential diagnostic tool in patients with suspicion of liver metastases from breast cancer. *Anticancer Res.* 2011;31(4):1447-51.
5. Hemminki K, Ji J, Sundquist J, Shu X. Familial risks in cancer of unknown primary: tracking the primary sites. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(4):435-40.
6. Diamond JR, Finlayson CA, Borges VF. Hepatic complications of breast cancer. *Lancet. Oncol.* 2009;10(6):615-21.
7. Kim YK, Lee JM, Kim CS. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MR imaging: value of dynamic and delayed imaging for the characterization and detection of focal liver lesions. *Eur. Radiol.* 2004;14(1):5-13.
8. Schreiter NF, Nogami M, Steffen I, et al. Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours. *Eur. Radiol.* 2012;22(2):458-67.
9. Koh D-M, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. *Br. J. Radiol.* 2012;85(1015):980-9.
10. Kokudo N, Tada K, Seki M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001;34(2):267-72.

11. Kuehl H, Antoch G, Stergar H, et al. Comparison of FDG-PET, PET/CT and MRI for follow-up of colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation: initial results. *Eur. J. Radiol.* 2008;67(2):362-71.
12. Zendel A, Lahat E, Dreznik Y, Zakai BB, Eshkenazy R, Ariche A. "Vanishing liver metastases"-A real challenge for liver surgeons. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014;3(5):295-302.
13. Krix M, Plathow C, Essig M, et al. Monitoring of liver metastases after stereotactic radiotherapy using low-MI contrast-enhanced ultrasound--initial results. *Eur. Radiol.* 2005;15(4):677-84.
14. Van Kessel CS, Buckens CFM, van den Bosch MAAJ, van Leeuwen MS, van Hillegersberg R, Verkooijen HM. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2012;19(9):2805-13.
15. Wichmann JL, Beeres M, Borchard BM, et al. Evaluation of MRI T1-based treatment monitoring during laser-induced thermotherapy of liver metastases for necrotic size prediction. *Int. J. Hyperthermia* 2014;30(1):19-26.
16. Abdalla EK. Resection of colorectal liver metastases. *J. Gastrointest. Surg.* 2011;15(3):416-9.
17. Van Dam RM, Lodewick TM, van den Broek MAJ, et al. Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2014;16(6):550-9.
18. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur. J. Radiol.* 2011;79(2):e1-6.
19. Yip VS, Collins B, Dunne DFJ, et al. Optimal imaging sequence for staging in colorectal liver metastases: Analysis of three hypothetical imaging strategies. *Eur. J. Cancer* 2014;50(5):937-943.
20. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien P-A. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann. Surg.* 2004;240(6):1027-36.

21. Frankel TL, Gian RK, Jarnagin WR. Preoperative imaging for hepatic resection of colorectal cancer metastasis. *J. Gastrointest. Oncol.* 2012;3(1):11-8.
22. Cantisani V, Grazhdani H, Fioravanti C, et al. Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(29):9998-10007.
23. Cohen MP, Herman P, Chojniak R, Poli MRB, Barbosa PN V, Bitencourt AG V. Focused abdominal ultrasound in preoperative liver surgery staging: a prospective study. *World J. Surg. Oncol.* 2013;11(138).
24. Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom. Imaging* 2010;35(5):511-521.
25. Wang W-P, Wu Y, Luo Y, et al. Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of focal liver lesions: a prospective multicenter trial. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int* 2009;8(4):370-6.
26. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur. Radiol.* 2006;16(7):1599-609.
27. Baron RL. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1994;163(2):323-31.
28. D'Ippolito G, Torres LR, Saito Filho CF, Ferreira RM. CT and MRI in monitoring response: state-of-the-art and future developments. *Q. J. Nucl. Med. Mol. imaging Off. Publ. Ital. Assoc. Nucl. Med. [and] Int. Assoc. Radiopharmacol. (IAR), [and] Sect. Soc. Radiopharm.* 2011;55(6):603-19.
29. Ong KO, Leen E. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surg. Oncol.* 2007;16(1):7-14.

30. Kuszyk BS, Bluemke DA, Urban BA, et al. Portal-phase contrast-enhanced helical CT for the detection of malignant hepatic tumors: sensitivity based on comparison with intraoperative and pathologic findings. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1996;166(1):91-5.
31. Valls C, Andía E, Sánchez A, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology* 2001;218(1):55-60.
32. Schima W, Kulinna C, Langenberger H, Ba-Ssalamah A. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? *Cancer Imaging* 2005;5(special issue A):149-156.
33. Park M, Rhim H, Kim Y, Choi D, Lim HK, Lee WJ. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiographics* 2008;28(2):379-90.
34. Garden OJ, Rees M, Poston GJ, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006;55(Suppl 3):iii1-8.
35. Chan VO, Das JP, Gerstenmaier JF, et al. Diagnostic performance of MDCT, PET/CT and gadoxetic acid (Primovist®)-enhanced MRI in patients with colorectal liver metastases being considered for hepatic resection: initial experience in a single centre. *Ir. J. Med. Sci.* 2012;181(4):499-509.
36. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology* 2009;251(1):175-84.
37. Kong G, Jackson C, Koh DM, et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases--comparison with CT and liver MRI. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008;35(7):1323-9.
38. Wiering B, Vogel W V., Ruers TJM, Oyen WJG. Controversies in the Management of Colorectal Liver Metastases: Role of PET and PET/CT. *Dig. Surg.* 2008;25(6):413-420.
39. Cook GJR, Wegner EA, Fogelman I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin. Nucl. Med.* 2004;34(2):122-33.
40. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver

- metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015;42(1):152-63.
41. Kuker RA, Mesoloras G, Gulec SA. Optimization of FDG-PET/CT imaging protocol for evaluation of patients with primary and metastatic liver disease. *Int. Semin. Surg. Oncol.* 2007;4(17).
42. Donati OF, Hany TF, Reiner CS, et al. Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *J. Nucl. Med.* 2010;51(5):692-9.
43. Riederer SJ. Current technical development of magnetic resonance imaging. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 2000;19(5):34-41.
44. Zech CJ, Schoenberg SO, Herrmann KA, et al. Moderne Leberbildgebung mit der MRT-aktuelle Trends und Zukunft. *Radiologe* 2004;44(12):1160-1169.
45. Zech CJ. Liver Imaging. In: Schönberg SO, Dietrich O, Reiser MF, eds. *Parallel Imaging in Clinical MR Applications*. Vol 1st ed. Berlin-Heidelberg, Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007:219-231.
46. Zech CJ, Reiser MF. Radiological Evaluation of Patients with Liver Tumors. In: Bilbao JJ, Reiser MF, eds. *Liver Radioembolization with 90Y Microspheres*. Vol 2nd ed. Berlin-Heidelberg, Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014:15-26.
47. Ward J. New MR techniques for the detection of liver metastases. *Cancer Imaging* 2006;6(1):33-42.
48. Chavhan GB, Babyn PS, Vasanawala SS. Abdominal MR Imaging in Children: Motion Compensation, Sequence Optimization, and Protocol Organization. *RadioGraphics* 2013;33(3):703-719.
49. Lee ES, Lee JM, Yu MH, et al. High Spatial Resolution, Respiratory-Gated, T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Liver and the Biliary Tract During the Hepatobiliary Phase of Gadoteric Acid-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2014;38(3):360-366.

50. Chang KJ, Kamel IR, Macura KJ, Bluemke DA. 3.0-T MR imaging of the abdomen: comparison with 1.5 T. *Radiographics* 2008;28(7):1983-98.
51. Pintaske J, Martirosian P, Graf H, et al. Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla. *Invest. Radiol.* 2006;41(3):213-21.
52. Okada M, Wakayama T, Yada N, et al. Optimal flip angle of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastasis. *Abdom. Imaging* 2014;39(4):694-701.
53. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Diagnosis of colorectal hepatic metastases: Contrast-enhanced ultrasonography versus contrast-enhanced computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2010;32(5):1132-40.
54. Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, Aguirre DA, Sirlin CB. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics* 2006;26(6):1621-36.
55. Mi P, Cabral H, Kokuryo D, et al. Gd-DTPA-loaded polymer-metal complex micelles with high relaxivity for MR cancer imaging. *Biomaterials* 2013;34(2):492-500.
56. Morana G, Salviato E, Guarise A. Contrast agents for hepatic MRI. *Cancer Imaging* 2007;7(Special issue A):S24-7.
57. Bellin M-F. MR contrast agents, the old and the new. *Eur. J. Radiol.* 2006;60(3):314-323.
58. Geraldes CFGC, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media Mol. Imaging* 2009;4(1):1-23.
59. Shellock FG, Parker JR, Venetianer C, Pirovano G, Spinazzi A. Safety of gadobenate dimeglumine (MultiHance): Summary of findings from clinical studies and postmarketing surveillance. *Invest. Radiol.* 2006;41(6):500-9.
60. Park Y, Kim SH, Kim SH, et al. Gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced MRI versus gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA)-enhanced MRI for preoperatively detecting hepatocellular carcinoma: an initial experience. *Korean J. Radiol.* 2010;11(4):433-40.

61. Millet P, Moulin M, Stieger B, Daali Y, Pastor CM. How organic anions accumulate in hepatocytes lacking Mrp2: evidence in rat liver. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011;336(3):624-32.
62. Jeong WK, Kim YK, Song KD, Choi D, Lim HK. The MR imaging diagnosis of liver diseases using gadoxetic acid: emphasis on hepatobiliary phase. *Clin. Mol. Hepatol.* 2013;19(4):360-6.
63. Fu G-L, Du Y, Zee C-S, et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver magnetic resonance imaging: value of hepatobiliary phase for the detection of focal liver lesions. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2012;36(1):14-9.
64. Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur. Radiol.* 2004;14(4):559-78.
65. Döhr O, Hofmeister R, Treher M, Schweinfurth H. Preclinical safety evaluation of Gd-EOB-DTPA (Primovist). *Invest. Radiol.* 2007;42(12):830-41.
66. Bellin M-F, Webb JAW, Van Der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK. Safety of MR liver specific contrast media. *Eur. Radiol.* 2005;15(8):1607-14.
67. Tamada T, Ito K, Yoshida K, et al. T2-weighted magnetic resonance imaging of the liver: evaluation of the effect in signal intensity after Gd-EOB-DTPA enhancement. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2010;34(2):182-6.
68. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2010;195(1):13-28.
69. Kim M-J. Current limitations and potential breakthroughs for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2011;5(1):15-21.
70. Frydrychowicz A, Nagle SK, D'Souza SL, Vigen KK, Reeder SB. Optimized high-resolution contrast-enhanced hepatobiliary imaging at 3 tesla: a cross-over comparison of gadobenate dimeglumine and gadoxetic acid. *J. Magn. Reson. Imaging* 2011;34(3):585-94.

71. Reimer P, Vosschenrich R. Detection and characterization of liver lesions using gadoxetic acid as a tissue-specific contrast agent. *Biologics* 2010;4:199-212.
72. Seidensticker M, Seidensticker R, Mohnike K, et al. Quantitative in vivo assessment of radiation injury of the liver using Gd-EOB-DTPA enhanced MRI: tolerance dose of small liver volumes. *Radiat. Oncol.* 2011;6(40).
73. Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: what to expect? *J. Hepatol.* 2012;57(2):421-9.
74. Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, et al. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters. *Drug Metab. Dispos.* 2010;38(7):1024-8.
75. Gschwend S, Ebert W, Schultze-Mosgau M, Breuer J. Pharmacokinetics and Imaging Properties of Gd-EOB-DTPA in Patients With Hepatic and Renal Impairment. *Invest. Radiol.* 2011;46(9):556-566.
76. Huppertz A, Haraida S, Kraus A, et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT--initial observations. *Radiology* 2005;234(2):468-78.
77. Huppertz A, Franiel T, Wagner M, et al. Whole-body MRI with assessment of hepatic and extraabdominal enhancement after administration of gadoxetic acid for staging of rectal carcinoma. *Acta radiol.* 2010;51(8):842-850.
78. Zech CJ, Herrmann K a, Reiser MF, Schoenberg SO. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2007;6(1):43-52.
79. Purysko AS, Remer EM, Veniero JC. Focal liver lesion detection and characterization with GD-EOB-DTPA. *Clin. Radiol.* 2011;66(7):673-84.
80. Reimer P, Rummeny EJ, Daldrup HE, et al. Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur. Radiol.* 1997;7(2):275-80.

81. Haimerl M, Wächtler M, Platzek I, et al. Added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced Hepatobiliary phase MR imaging in evaluation of focal solid hepatic lesions. *BMC Med. Imaging* 2013;13(41).
82. Ichikawa T, Saito K, Yoshioka N, et al. Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular. *Invest. Radiol.* 2010;45(3):133-41.
83. Lee KH, Lee JM, Park JH, et al. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent gadoxetic acid. *Korean J. Radiol.* 2013;14(6):894-904.
84. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *Eur. Radiol.* 2008;18(3):457-67.
85. Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, et al. Liver tumor characterization: comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT--a multicenter trial. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2006;30(3):345-54.
86. Lafaro KJ, Roumanis P, Demirjian AN, Lall C, Imagawa DK. Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI for Detection of Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Surgeon's Perspective! *Int. J. Hepatol.* 2013;2013:572307.
87. Zech CJ, Grazioli L, Jonas E, et al. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur. Radiol.* 2009;19(3):753-63.
88. Port M, Idée J-M, Medina C, Robic C, Sabatou M, Corot C. Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. *Biometals* 2008;21(4):469-90.
89. Mazhar SM, Shieh-morteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;7(2):135-40.

90. Tannapfel A, Denk H, Dienes H-P, et al. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Arch.* 2011;458(5):511-23.
91. Karcaaltincaba M, Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *Eur. J. Radiol.* 2007;61(1):33-43.
92. Borra RJH, Salo S, Dean K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: rapid evaluation of liver fat content with in-phase and out-of-phase MR imaging. *Radiology* 2009;250(1):130-6.
93. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006;40(1):5-10.
94. Zorzi D, Laurent a., Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey J-NN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2007;94(3):274-286.
95. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2012;19(13):4287-99.
96. Kneuert PJ, Maithel SK, Staley CA, Kooby DA. Chemotherapy-associated liver injury: impact on surgical management of colorectal cancer liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2011;18(1):181-90.
97. Day CP, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology* 1998;27(6):1463-6.
98. Sørensen TI, Orholm M, Bentsen KD, Høybye G, Eghøj K, Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet* 1984;324(8397):241-4.
99. Bahl M, Qayyum A, Westphalen AC, et al. Liver steatosis: investigation of opposed-phase T1-weighted liver MR signal intensity loss and visceral fat measurement as biomarkers. *Radiology* 2008;249(1):160-6.
100. Ehman RL. Science to practice: can MR elastography be used to detect early steatohepatitis in fatty liver disease? *Radiology* 2009;253(1):1-3.

101. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J. Magn. Reson. Imaging* 2011;34(4):729-749.
102. Mehta S-R, Thomas E-L, Bell J-D, Johnston D-G, Taylor-Robinson S-D. Non-invasive means of measuring hepatic fat content. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(22):3476-83.
103. Hijona E, Sánchez-González J, Alústiza JM, et al. Accurate fat fraction quantification by multiecho gradient-recalled-echo magnetic resonance at 1.5T in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Radiol.* 2012;81(6):1122-7.
104. Ricci C, Longo R, Gioulis E, et al. Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. *J. Hepatol.* 1997;27(1):108-13.
105. Qayyum A, Chen DM, Breiman RS, et al. Evaluation of diffuse liver steatosis by ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging: which modality is best? *Clin. Imaging* 2009;33(2):110-5.
106. Bley TA, Wieben O, François CJ, Brittain JH, Reeder SB. Fat and water magnetic resonance imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2010;31(1):4-18.
107. Schramm N, D'Anastasi M, Reiser MF, Zech CJ. Stellenwert der MRT bei diffusen Lebererkrankungen. *Radiologe* 2012;52(8):727-37.
108. Valls C, Iannaccone R, Alba E, et al. Fat in the liver: diagnosis and characterization. *Eur. Radiol.* 2006;16(10):2292-308.
109. Hussain HK, Chenevert TL, Londy FJ, et al. Hepatic fat fraction: MR imaging for quantitative measurement and display--early experience. *Radiology* 2005;237(3):1048-55.
110. Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008;28(4):937-45.
111. Mennesson N, Dumortier J, Hervieu V, et al. Liver steatosis quantification using magnetic resonance imaging: a prospective comparative study with liver biopsy. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2009;33(5):672-7.

112. Mitchell DG, Kim I, Chang TS, et al. Fatty liver. Chemical shift phase-difference and suppression magnetic resonance imaging techniques in animals, phantoms, and humans. *Invest. Radiol.* 1991;26(12):1041-52.
113. Westphalen ACA, Qayyum A, Yeh BM, et al. Liver fat: effect of hepatic iron deposition on evaluation with opposed-phase MR imaging. *Radiology* 2007;242(2):450-5.
114. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics* 2006;26(6):1637-53.
115. Ma J. Dixon techniques for water and fat imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008;28(3):543-58.
116. Fischer MA, Raptis DA, Montani M, et al. Liver Fat Quantification by Dual-echo MR Imaging Outperforms Traditional Histopathological Analysis. *Acad. Radiol.* 2012;19(10):1208-1214.
117. Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley F V. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques--initial experience. *Radiology* 2005;237(2):507-11.
118. Korkusuz H, Keese D, Raschidi BA, et al. Detection of a fatty liver after binge drinking: correlation of MR-spectroscopy, DECT, biochemistry and histology in a rat model. *Acad. Radiol.* 2011;18(11):1349-57.
119. Kang B-K, Yu ES, Lee SS, et al. Hepatic fat quantification: a prospective comparison of magnetic resonance spectroscopy and analysis methods for chemical-shift gradient echo magnetic resonance imaging with histologic assessment as the reference standard. *Invest. Radiol.* 2012;47(6):368-75.
120. Cassidy FH, Yokoo T, Aganovic L, et al. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *Radiographics* 2009;29(1):231-60.
121. Kim YK, Park G, Kim CS, Yu HC, Han YM. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for the detection and characterisation of liver metastases: comparison with multidetector-row CT. *Br. J. Radiol.* 2012;85(1013):539-47.

122. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br. J. Surg.* 2014;101(6):613-21.
123. Scharitzer M, Ba-Ssalamah A, Ringl H, et al. Preoperative evaluation of colorectal liver metastases: comparison between gadoxetic acid-enhanced 3.0-T MRI and contrast-enhanced MDCT with histopathological correlation. *Eur. Radiol.* 2013;23(8):2187-96.
124. Brouquet A, Nordlinger B. Neoadjuvant therapy of colorectal liver metastases: lessons learned from clinical trials. *J. Surg. Oncol.* 2010;102(8):932-6.
125. Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 1998;77(11):2008-11.
126. Kato N, Yokawa T, Tamura A, Heshiki A, Ebert W, Weinmann H-J. Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid interaction with clinical drugs in rats. *Invest. Radiol.* 2002;37(12):680-4.
127. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(38):6398-407.
128. Filippone A, Blakeborough A, Breuer J, et al. Enhancement of liver parenchyma after injection of hepatocyte-specific MRI contrast media: a comparison of gadoxetic acid and gadobenate dimeglumine. *J. Magn. Reson. Imaging* 2010;31(2):356-64.
129. Kim HY, Choi JY, Park C-H, et al. Clinical factors predictive of insufficient liver enhancement on the hepatocyte-phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging in patients with liver cirrhosis. *J. Gastroenterol.* 2013;48(10):1180-7.
130. Dahlström N, Persson A, Albiin N, Smedby O, Brismar TB. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography with Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA in healthy subjects. *Acta Radiol.* 2007;48(4):362-8.
131. Sheskin DJ. Test 20: The McNemar Test. In: Sheskin DJ, ed. *Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures*. Vol 3rd ed. Boca Raton, USA: Chapman & Hall/CRC Press; 2003:633-664.

132. Ludbrook J. Analysis of 2 x 2 tables of frequencies: matching test to experimental design. *Int. J. Epidemiol.* 2008;37(6):1430-5.
133. Katz MH. Bivariate statistics. In: Katz MH, ed. *Study Design and Statistical Analysis: A Practical Guide for Clinicians*. Vol 1st ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2006:66-119.
134. Bender R, Lange S, Ziegler A. Multiples Testen - Artikel Nr.12 der Statistik-Serie in der DMW- Multiple testing. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2007;132(Suppl 1):e26-9.
135. Bender R, Ziegler A, Lange S. Varianzanalyse - Artikel Nr. 21 der Statistik-Serie in der DMW - Analysis of variance. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2007;132(Suppl 1):e57-60.
136. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Casp. J. Intern. Med.* 2013;4(2):627-635.
137. Bellolio MF, Serrano LA, Stead LG. Understanding statistical tests in the medical literature: which test should I use? *Int. J. Emerg. Med.* 2008;1(3):197-9.
138. Fagerland MW, Lydersen S, Laake P. The McNemar test for binary matched-pairs data: mid-p and asymptotic are better than exact conditional. *BMC Med. Res. Methodol.* 2013;13:91.
139. Sahai H, Khurshid A. On analysis of epidemiological data involving a 2 x 2 contingency table: an overview of Fisher's exact test and Yates' correction for continuity. *J. Biopharm. Stat.* 1995;5(1):43-70.
140. Chang M. Multiple-Hypothesis Testing Strategy. In: *Chang M.:Modern Issues and Methods in Biostatistics*. Vol 1st ed. New York, USA: Springer Science & Business Media; 2011:1-30.
141. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev. Vet. Med.* 2000;45(1-2):23-41.
142. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principes et principales applications en biologie clinique. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2005;63(2):145-54.

143. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.* 2007;96(5):644-7.
144. Bender R, Ziegler A, Lange S. Multiple Regression - Artikel Nr.13 der Statistik-Serie in der DMW - Multiple Regression. *Dtsch. Medizinische Wochenschrift* 2007;132(Suppl 1):e30-2.
145. Bender R, Ziegler A, Lange S. Logistische Regression - Artikel Nr.14 der Statistik-Serie in der DMW - Logistic Regression. *Dtsch med Wochenschrift* 2007;132(Suppl 1):e33-5.
146. Diaz-Bone R, Künemund H. *Einführung in Die Binäre Logistische Regression*. Mitteilungen aus dem Schwerpunktbereich Methodenlehre - Institut für Soziologie - Abteilung Methodenlehre und Statistik - Freie Universität Berlin; Heft 56, 1-26 (2003).
147. Behnke J. Interpretation der Koeffizienten der logistischen Regression. In: Behnke J, ed. *Logistische Regressionsanalyse: Eine Einführung*. 1. Auflage, Wiesbaden, Deutschland: Springer VS; 2015:67-98.
148. Bortz J, Döring N. Populationsbeschreibende Untersuchungen. In: Bortz J, Döring N, eds. *Forschungsmethoden Und Evaluation Für Human- Und Sozialwissenschaftler*. 4. Auflage, Heidelberg, Deutschland: Springer Medizin Verlag; 2006:393-487.
149. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, et al. Diagnosis of colorectal hepatic metastases: comparison of contrast-enhanced CT, contrast-enhanced US, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI, and gadoteric acid-enhanced MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* 2011;34(2):326-35.
150. Kim KA, Herigault G, Kim M-J, Chung YE, Hong H-S, Choi SY. Three-dimensional contrast-enhanced hepatic MR imaging: comparison between a centric technique and a linear approach with partial Fourier along both slice and phase directions. *J. Magn. Reson. Imaging* 2011;33(1):160-6.
151. Malone D, Zech CJ, Ayuso C, Bartolozzi C, Jonas E, Tanimoto A. Magnetic resonance imaging of the liver: consensus statement from the 1st International Primovist User Meeting. *Eur. Radiol. Suppl.* 2008;18(4):849-864.

152. Chandarana H, Block TK, Rosenkrantz AB, et al. Free-breathing radial 3D fat-suppressed T1-weighted gradient echo sequence: a viable alternative for contrast-enhanced liver imaging in patients unable to suspend respiration. *Invest. Radiol.* 2011;46(10):648-53.
153. Nguyen TD, Spincemaille P, Cham MD, Weinsaft JW, Prince MR, Wang Y. Free-breathing 3-dimensional steady-state free precession coronary magnetic resonance angiography: comparison of four navigator gating techniques. *Magn. Reson. Imaging* 2009;27(6):807-14.
154. Hirokawa Y, Isoda H, Maetani YS, Arizono S, Shimada K, Togashi K. MRI artifact reduction and quality improvement in the upper abdomen with PROPELLER and prospective acquisition correction (PACE) technique. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2008;191(4):1154-8.
155. Wang H, Marchal G, Ni Y. Multiparametric MRI biomarkers for measuring vascular disrupting effect on cancer. *World J. Radiol.* 2011;3(1):1-16.
156. Bellon EM, Haacke EM, Coleman PE, Sacco DC, Steiger DA, Gangarosa RE. MR artifacts: a review. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1986;147(6):1271-81.
157. Völzke H. Multicausality in fatty liver disease: is there a rationale to distinguish between alcoholic and non-alcoholic origin? *World J. Gastroenterol.* 2012;18(27):3492-501.
158. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114(4):842-845.
159. Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013;1281(1):106-22.
160. Robinson PJA. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging. *Eur. Radiol.* 2009;19(7):1752-62.
161. Van Vledder MG, Torbenson MS, Pawlik TM, et al. The effect of steatosis on echogenicity of colorectal liver metastases on intraoperative ultrasonography. *Arch. Surg.* 2010;145(7):661-7.

162. Lee SW, Park SH, Kim KW, et al. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. *Radiology* 2007;244(2):479-85.
163. Angliviél B, Benoist S, Penna C, et al. Impact of chemotherapy on the accuracy of computed tomography scan for the evaluation of colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2009;16(5):1247-53.
164. De Kerviler E, Leroy-Willig A, Clément O, Frija J. Fat suppression techniques in MRI: an update. *Biomed. Pharmacother.* 1998;52(2):69-75.
165. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics* 2009;29(6):1797-810.
166. Eggers H, Börnert P. Chemical shift encoding-based water-fat separation methods. *J. Magn. Reson. Imaging* 2014;40(2):251-268.
167. Pokharel SS, Macura KJ, Kamel IR, Zaheer A. Current MR imaging lipid detection techniques for diagnosis of lesions in the abdomen and pelvis. *Radiographics* 2013;33(3):681-702.
168. Delfaut EM, Beltran J, Johnson G, Rousseau J, Marchandise X, Cotten A. Fat suppression in MR imaging: techniques and pitfalls. *Radiographics* 1999;19(2):373-82.
169. Vogl TJ, Kümmel S, Hammerstingl R, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology* 1996;200(1):59-67.
170. Löwenthal D, Zeile M, Lim WY, et al. Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. *Eur. Radiol.* 2011;21(4):832-40.
171. Choi J-Y, Choi J-S, Kim M-J, et al. Detection of hepatic hypovascular metastases: 3D gradient echo MRI using a hepatobiliary contrast agent. *J. Magn. Reson. Imaging* 2010;31(3):571-8.
172. Springer F, Machann J, Claussen CD, Schick F, Schwenzer NF. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J. Gastroenterol.* 2010;16(13):1560-6.

173. Reeder SB, Sirlin CB. Quantification of liver fat with magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2010;18(3):337-57.
174. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J. Hepatol.* 2009;51(3):433-45.
175. Ligabue G, Besutti G, Scaglioni R, Stentarelli C, Guaraldi G. MR quantitative biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease: technical evolutions and future trends. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2013;3(4):192-5.
176. Reeder SB, McKenzie CA, Pineda AR, et al. Water-fat separation with IDEAL gradient-echo imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2007;25(3):644-52.
177. Liu C-Y, McKenzie CA, Yu H, Brittain JH, Reeder SB. Fat quantification with IDEAL gradient echo imaging: correction of bias from T(1) and noise. *Magn. Reson. Med.* 2007;58(2):354-64.
178. Fabbrini E, Conte C, Magkos F. Methods for assessing intrahepatic fat content and steatosis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2009;12(5):474-81.
179. Merkle EM, Nelson RC. Dual gradient-echo in-phase and opposed-phase hepatic MR imaging: a useful tool for evaluating more than fatty infiltration or fatty sparing. *Radiographics* 2006;26(5):1409-18.
180. Earls JP, Krinsky GA. Abdominal and pelvic applications of opposed-phase MR imaging. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1997;169(4):1071-7.
181. Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, et al. MR imaging of adrenal masses: value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1995;164(3):637-42.
182. Narayana PA, Brey WW, Kulkarni M V, Sievenpiper CL. Compensation for surface coil sensitivity variation in magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Imaging* 1988;6(3):271-4.
183. Schick F, Machann J, Brechtel K, et al. MRI of muscular fat. *Magn. Reson. Med.* 2002;47(4):720-7.

184. Balassy C, Feier D, Peck-Radosavljevic M, et al. Susceptibility-weighted MR imaging in the grading of liver fibrosis: a feasibility study. *Radiology* 2014;270(1):149-58.
185. Huppertz A, Breuer J, Fels LM, et al. Evaluation of possible drug-drug interaction between gadoxetic acid and erythromycin as an inhibitor of organic anion transporting peptides (OATP). *J. Magn. Reson. Imaging* 2011;33(2):409-16.
186. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13(1):51-64.
187. Lam VWT, Spiro C, Laurence JM, et al. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 2012;19(4):1292-301.
188. Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, et al. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J. Surg.* 2008;32(1):93-103.
189. Seifert JK, Böttger TC, Weigel TF, Gönner U, Junginger T. Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2000;47(31):239-46.
190. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.* 1999;230(3):309-18; discussion 318-21.
191. Stewart GD, O'Suilleabháin CB, Madhavan KK, Wigmore SJ, Parks RW, Garden OJ. The extent of resection influences outcome following hepatectomy for colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004;30(4):370-6.
192. Mujagić Z, Mujagic H, Prnjavorac B. The relationship between circulating carcinoembryonic antigen (CEA) levels and parameters of primary tumor and metastases in breast cancer patients. *Med. Arh.* 2004;58(1):23-6.

193. Ishizuka D, Shirai Y, Sakai Y, Hatakeyama K. Colorectal carcinoma liver metastases: clinical significance of preoperative measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels. *Int. J. Colorectal Dis.* 2001;16(1):32-37.
194. Penna C, Nordlinger B. Surgery of liver metastases from colorectal cancer: new promises. *Br. Med. Bull.* 2002;64(1):127-40.
195. Titu L V, Breen DJ, Nicholson AA, Hartley J, Monson JRT. Is routine magnetic resonance imaging justified for the early detection of resectable liver metastases from colorectal cancer? *Dis. Colon Rectum* 2006;49(6):810-5.
196. Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230(1):266-75.
197. Adson MA. Resection of liver metastases--when is it worthwhile? *World J. Surg.* 1987;11(4):511-20.
198. Cruite I, Schroeder M, Merkle EM, Sirlin CB. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 2, protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2010;195(1):29-41.
199. Tschirch FTC, Struwe A, Petrowsky H, Kakales I, Marincek B, Weishaupt D. Contrast-enhanced MR cholangiography with Gd-EOB-DTPA in patients with liver cirrhosis: visualization of the biliary ducts in comparison with patients with normal liver parenchyma. *Eur. Radiol.* 2008;18(8):1577-86.
200. Verloh N, Haimerl M, Zeman F, et al. Assessing liver function by liver enhancement during the hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI at 3 Tesla. *Eur. Radiol.* 2014;24(5):1013-9.
201. Shimizu J, Dono K, Gotoh M, et al. Evaluation of regional liver function by gadolinium-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. *Dig. Dis. Sci.* 1999;44(7):1330-7.
202. Kim T, Murakami T, Hasuike Y, et al. Experimental hepatic dysfunction: evaluation by MRI with Gd-EOB-DTPA. *J. Magn. Reson. Imaging* 1997;7(4):683-8.

203. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, et al. Liver parenchymal enhancement of hepatocyte-phase images in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: which biological markers of the liver function affect the enhancement? *J. Magn. Reson. Imaging* 2009;30(5):1042-6.
204. Higaki A, Tamada T, Sone T, et al. Potential clinical factors affecting hepatobiliary enhancement at Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. *Magn. Reson. Imaging* 2012;30(5):689-93.
205. Kawamitsu H, Kaji Y, Ohara T, Sugimura K. Feasibility of quantitative intrahepatic lipid imaging applied to the magnetic resonance dual gradient echo sequence. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2003;2(1):47-50.
206. Katsube T, Okada M, Kumano S, et al. Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest. Radiol.* 2011;46(4):277-83.
207. Kamimura K, Fukukura Y, Yoneyama T, et al. Quantitative evaluation of liver function with T1 relaxation time index on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI: Comparison with signal intensity-based indices. *J. Magn. Reson. Imaging* 2014;40(4):884-889.
208. Low RN. Abdominal MRI advances in the detection of liver tumours and characterisation. *Lancet Oncol.* 2007;8(6):525-35.
209. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur. J. Radiol.* 2003;45(3):169-84.
210. Kele PG, van der Jagt EJ. Diffusion weighted imaging in the liver. *World J. Gastroenterol.* 2010;16(13):1567-76.
211. Albiin N, Mri NC. MRI of Focal Liver Lesions. *Curr. Med. Imaging Rev.* 2012;8(2):107-116.
212. Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, et al. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics* 2011;31(6):1773-91.
213. Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, et al. Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2006;239(1):122-30.

214. Hardie AD, Naik M, Hecht EM, et al. Diagnosis of liver metastases: value of diffusion-weighted MRI compared with gadolinium-enhanced MRI. *Eur. Radiol.* 2010;20(6):1431-41.
215. Kenis C, Deckers F, De Foer B, Van Mieghem F, Van Laere S, Pouillon M. Diagnosis of liver metastases: can diffusion-weighted imaging (DWI) be used as a stand alone sequence? *Eur. J. Radiol.* 2012;81(5):1016-23.
216. Bruegel M, Gaa J, Waldt S, et al. Diagnosis of hepatic metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echo-planar MRI and five t2-weighted turbo spin-echo sequences. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2008;191(5):1421-9.
217. Donati OF, Fischer MA, Chuck N, Hunziker R, Weishaupt D, Reiner CS. Accuracy and confidence of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI and diffusion-weighted imaging alone and in combination for the diagnosis of liver metastases. *Eur. J. Radiol.* 2013;82(5):822-8.
218. Kim MJ, Mitchell DG, Ito K, Kim PN. Hepatic MR imaging: comparison of 2D and 3D gradient echo techniques. *Abdom. Imaging* 2001;26(3):269-76.
219. Bashir MR, Husarik DB, Ziemlewicz TJ, Gupta RT, Boll DT, Merkle EM. Liver MRI in the hepatocyte phase with gadolinium-EOB-DTPA: does increasing the flip angle improve conspicuity and detection rate of hypointense lesions? *J. Magn. Reson. Imaging* 2012;35(3):611-6.
220. Kim S, Mussi TC, Lee LJ, Mausner E V, Cho KC, Rosenkrantz AB. Effect of flip angle for optimization of image quality of gadoxetate disodium-enhanced biliary imaging at 1.5 T. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2013;200(1):90-6.

Lebenslauf

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

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

Danksagung

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Timm Denecke für die Überlassung des Themas, sowie seine Geduld, hervorragende Betreuung und Beistand über den gesamten Zeitraum der Promotion.

Bei Herrn Dr. med. Jan-Holger Rothe möchte ich mich für die Motivierung und seine Anregungen bedanken.

Herrn Dr. med. Ingo Steffen möchte ich, für seine Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit, danken.

Abschließend möchte ich meinen Eltern für ihre kontinuierliche Unterstützung bedanken, die mir die Promotion ermöglichte. Vielen Dank.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thomas Weissmann versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Einfluss einer Lebersteatose auf die Detektionsleistung mit Gd-EOB-DTPA in der Magnetresonanztomografie“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Thomas Weissmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Does hepatic steatosis influence the detection rate of metastases in hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI with conventional 3D-T1-weighted fat-saturated sequences? J.H. Rothe, T. Denecke, T. Weissmann, C. Grieser, B. Hamm, W. Brenner, I.G. Steffen; Berlin / DE ECR2015-Vienna- "Kongress-Abstract"

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Literaturrecherche

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden

Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin