

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation eines bildgestützten Leberfunktionstests mittels
MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel bei der
präoperativen Pfortaderembolisation**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Philip Raabe
aus Berlin

Datum der Promotion:
07.12.2018

Inhalt

Zusammenfassung	V
Abstract	VII
1 Einleitung	1
1.1 Rolle der bildgestützten Funktionsdiagnostik der Leber	1
1.1.1 Magnetresonanztomographie der Leber	1
1.1.2 Kontrastmittel in der MRT-Bildgebung der Leber	2
1.1.3 Aktueller Stand der MRT-gestützten Leberfunktionsmessung	5
1.1.4 Nuklearmedizinisch-gestützte Leberfunktionstests	5
1.1.5 Vergleich bildgestützter Leberfunktionstests	6
1.2 Dynamische Tests zur Erfassung der Leberfunktion	7
1.3 Laborwerte in der Leberdiagnostik	8
1.4 Tumore der Gallengänge, der Gallenblase und der Leber	10
1.4.1 Benigne Lebertumore	10
1.4.2 Maligne Lebertumore	10
1.4.3 Benigne Tumore der Gallenwege und der Gallenblase	12
1.4.4 Maligne Tumore der Gallenwege und der Gallenblase	12
1.5 Therapie von Tumoren der Gallengänge, der Gallenblase und der Leber	14
1.5.1 Hepatobiliäre Chirurgie	14
1.5.2 Pfortaderembolisation	14
1.6 Herleitung der Fragestellung	16
2 Material und Methoden	17
2.1 Studiendesign	17
2.2 Rechtlicher Rahmen	17
2.3 Patienten	17
2.3.1 Einschlusskriterien	17
2.3.2 Ausschlusskriterien	17
2.4 Zeitlicher Ablauf der Studie	18
2.5 MRT-Methodik	18
2.5.1 Untersuchungsablauf	18

2.5.2	MRT-Gerät	18
2.5.3	MRT-Sequenzen	19
2.6	Analyse der Bilder	20
2.6.1	Messung der Signalintensität	21
2.6.2	Berechnung des Relativen Enhancements	22
2.6.3	Volumetrie	22
2.6.4	Berechnung der Kinetic Growth Rate	23
2.6.5	Berechnung des Hepatocellular Uptake Index	24
2.6.6	Berechnung der Fat Signal Fraction	24
2.7	Laborwerte	24
2.8	LiMAx	25
2.9	Pfortaderembolisation	25
2.10	Operation	26
2.11	Statistik	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Signalintensität	30
3.1.1	Nativ	30
3.1.2	Hepatobiliär	31
3.2	Relatives Enhancement	32
3.3	Volumen	33
3.4	Kinetic Growth Rate	34
3.5	Hepatocellular Uptake Index (HUI)	36
3.5.1	SI der Milz	36
3.5.2	HUI	36
3.6	RE und HUI der Patienten mit Hyperbilirubinämie	38
3.7	Fat Signal Fraction	40
3.8	Patientenalter	41
3.9	Laborwerte	43
3.9.1	Gesamt-Bilirubin	43
3.9.2	Albumin	46
3.9.3	Quick-Wert	46
3.10	LiMAx	48

4	Diskussion	51
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	51
4.2	Beurteilung der Methoden	53
4.3	Beurteilung der Ergebnisse	55
4.3.1	Signalintensität	55
4.3.2	Relatives Enhancement	55
4.3.3	Volumetrie	56
4.3.4	Kinetic Growth Rate	56
4.3.5	Hepatocellular Uptake Index	57
4.3.6	Fat Signal Fraction	57
4.3.7	Alter	58
4.3.8	Laborwerte	58
4.3.9	LiMAx	59
4.4	Limitationen dieser Studie	60
4.5	Schlussfolgerungen und Ausblick	62
5	Anhang	63
5.1	Abkürzungsverzeichnis	63
5.2	Abbildungsverzeichnis	65
5.3	Tabellenverzeichnis	65
5.4	Diagrammverzeichnis	66
5.5	Literaturverzeichnis	67
	Eidesstattliche Versicherung	IX
	Lebenslauf	X
	Publikationen	XI
	Danksagung	XII

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Geisel D, Raabe P, Lüdemann L, Malinowski M, Stockmann M, Seehofer D, Pratschke J, Hamm B, Denecke T. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for monitoring future liver remnant function after portal vein embolization and extended hemihepatectomy: A prospective trial. Eur Radiol. 2016 Dec 13. [Epub ahead of print]

Zusammenfassung

Ziele: Eine exakte Bestimmung der Leberfunktion hat insbesondere in der Leberchirurgie eine große Bedeutung. Durch einen bildgestützten Leberfunktionstest ist eine Darstellung der Leberfunktion mit anatomischer Zuordnung möglich. Die Pfortaderembolisation (PVE) bietet hierzu auf Grund der artifiziell induzierten Heterogenität der Leberfunktion ein geeignetes in-vivo Modell. In dieser Studie sollte daher prospektiv untersucht werden, ob mittels Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylen-Triamin-Pentaacetat-Säure (Gd-EOB-DTPA)-gestützter Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen die Entwicklung der Funktion des rechten (RLL) und des linken Leberlappens (LLL) nach PVE und Operation (OP) dargestellt werden kann.

Methoden: Bei 37 Patienten wurde eine erweiterte Hemihepatektomie rechts mit vorgeschalteter PVE vier Wochen vor der OP durchgeführt. MRT-Untersuchungen mit Gd-EOB-DTPA wurden einen Tag vor der PVE, 14 und 28 Tage nach der PVE sowie 10 Tage nach der OP durchgeführt. Zu jedem MRT-Untersuchungszeitpunkt wurden das Volumen sowie die Signalintensität (SI) des RLL sowie des LLL ermittelt und hieraus das relative Enhancement (RE), der Hepatocellular Uptake Index (HUI), die Fat Signal Fraction (FSF) sowie die Kinetic Growth Rate (KGR) berechnet. Zu den vier Zeitpunkten wurde zusätzlich das Serum-Gesamt-Bilirubin, das Serum-Albumin, der Quick-Wert sowie der Liver Maximum function capacity-Test (LiMAX) erhoben.

Ergebnisse: Das RE des LLL zeigte einen signifikanten Anstieg nach der PVE von $0,58 \pm 0,21$ auf $0,68 \pm 0,19$ ($p < 0,05$) und einen signifikanten Abfall nach der OP auf $0,48 \pm 0,19$ ($p < 0,05$). Der HUI des LLL zeigte einen signifikanten Anstieg nach der PVE ($p < 0,05$) und einen Abfall nach der OP auf $490,5 \pm 323,4$, jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). Die KGR zeigte den größten Wert in den ersten zwei Wochen nach der PVE mit $14,06 \pm 9,82\%/Woche$. Der HUI und das RE des LLL korrelierten negativ mit dem

Gesamt-Bilirubin zum Zeitpunkt der PVE ($r^2 = -0,655$ und $r^2 = -0,535$; $p < 0,05$). Der HUI und das RE des LLL korrelierten mit den erhobenen LiMax-Werten zum Zeitpunkt vor der PVE ($r^2 = 0,399$ und $r^2 = 0,380$; $p < 0,05$)

Beurteilung: Die MRT mit dem hepatozytenspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA könnte eine Messung der sich ändernden Leberfunktion nach der PVE und OP erlauben. Als potentiell geeignete Parameter konnten sowohl der HUI als auch das RE den Verlauf der Leberfunktion nach der PVE und OP darstellen und wiesen eine signifikante Korrelation zu konventionellen Laborparametern und dem LiMax-Test auf. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der mittels MRT gemessene Funktionszuwachs des nicht-embolisierten Anteils der Leber in den ersten zwei Wochen nach der PVE am größten ist, was ein Argument für die frühere Durchführung der OP nach der PVE darstellt.

Abstract

Objective: A precise evaluation of liver function is essential to minimize risk of post surgical liver failure. Image-based measurement of liver function compared to conventional methods might be able to allow segmental measurement of liver function. Portal vein embolization (PVE) suits as an ideal in-vivo model due to its artificially induced heterogeneity of liver function. In this study we prospectively evaluated whether the changes of function of the right (RLL) and left liver lobe (LLL) after PVE and surgery can be displayed using gadolinium-ethoxybenzyl-diethylen-triamine-pentaacetate-acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging (MRI).

Methods: 37 patients underwent extended hemihepatectomy of the right liver as well as portal vein embolization (PVE) four weeks prior to surgery. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI examinations were performed directly before PVE, 14 and 28 days after PVE and 10 days after surgery. For each timepoint volume and signal intensity (SI) of RLL and LLL were measured and relative enhancement (RE), hepatocellular uptake index (HUI), fat signal fraction (FSF) as well as kinetic growth rate (KGR) were calculated for RLL and LLL respectively. Additionally serum bilirubin, serum albumin, prothrombin time and maximum liver function capacity- test (LiMAx) were determined for each timepoint.

Results: RE of LLL showed a significant increase after PVE from $0,58 \pm 0,21$ to $0,68 \pm 0,19$ ($p < 0,05$) and a significant decrease after surgery to $0,48 \pm 0,19$ ($p < 0,05$). HUI of LLL showed a significant increase after PVE ($p < 0,05$) and a decrease after surgery to $490,5 \pm 323,4$, which was not significant though ($p > 0,05$). KGR showed the biggest increase in the first two weeks after PVE with $14,06 \pm 9,82\%/week$. HUI and RE correlated negatively with serum bilirubin before PVE ($r^2 = -0,655$ and $r^2 = -0,535$; $p < 0,05$). HUI and RE correlated with LiMAx before PVE ($r^2 = 0,399$ and $r^2 = 0,380$; $p < 0,05$)

Conclusion: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI may display the changes of liver function after PVE and surgery. As suitable MRI parameters RE and HUI were able to display the course of liver function after PVE and surgery and correlated with conventional liver function tests like serum bilirubin or the relatively new LiMAx-test, which could only display the loss of function after liver surgery. Additionally it could be demonstrated that

the most significant increase in liver function happened in the first two weeks after PVE. This indicates that an early surgery after PVE might be feasible.

1 Einleitung

1.1 Rolle der bildgestützten Funktionsdiagnostik der Leber

Eine möglichst präzise Bestimmung der Leberfunktion ist ein wichtiger Bestandteil zur Verlaufsbeobachtung nach Lebertransplantation, bei chronischen Lebererkrankungen, sowie zur Evaluation vor Leberteilresektionen (1). Auf Grund der sich stetig verbessernden onkologischen, anästhesiologischen und chirurgischen Verfahren wird dabei eine immer größere Radikalität in der Leberchirurgie ermöglicht. Ein größeres Operationsausmaß führt dabei jedoch zu einem erhöhten Risiko für ein postoperatives Leberversagen (2-4). Zur Abschätzung des postoperativen Risikos kommen dabei Scores wie der Child–Turcotte–Pugh (CTP)-Score oder Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score, globale Leberfunktionstests wie der noch recht neue LiMax-Test, der Indocyaningrün (ICG)-Test und Labortests wie die Bestimmung des Serum-Bilirubins zum Tragen (5,6). Zusätzlich hat sich die präoperative Messung des Volumens des voraussichtlich zurückbleibenden Leberanteils mittels Computertomographie (CT) oder MRT als sinnvoll erwiesen (7-9). Neuere Arbeiten konnten jedoch zeigen, dass diese globalen Verfahren Unterschiede in der Funktion zwischen einzelnen Anteilen der Leber naturgemäß nicht zuverlässig darstellen können (10,11). Zur genauen Darstellung der Funktion einzelner Anteile der Leber steht zum heutigen Zeitpunkt neben nuklearmedizinischen Verfahren unter Nutzung von Tracern wie ^{99m}Tc -Galaktosyl und ^{99m}Tc -Mebrofenin auch die kontrastmittelgestützte MRT zur Verfügung, welche jedoch als noch relativ junges Verfahren einer weiteren Validierung bedarf (1).

1.1.1 Magnetresonanztomographie der Leber

Die MRT beruht auf dem Prinzip, dass jedes Proton im menschlichen Körper auf Grund seines Eigendrehimpulses (Kernspin) ein magnetisches Dipolmoment bildet. Mit Hilfe eines Impulses durch ein starkes Magnetfeld können die Dipole durch die Energieübertragung in eine gemeinsame Richtung ausgelenkt werden. Bei Abschalten des Impulses kann die wieder freigewordene Energie in Form eines magnetischen Pulses dann gemessen und zur Bildgebung genutzt werden (12). Die unterschiedlichen Signalintensitäten werden durch die Gewebeparameter, die Sequenzparameter sowie

die Sequenztypen hervorgerufen. Die Gewebeparameter beinhalten die longitudinale Relaxationszeit T1, die transversale Relaxationszeit T2 und die Protonendichte. Zu den Sequenzparametern gehören die Repetitionszeit (TR) sowie die Echozeit (TE) (12).

Zur Darstellung der Leber werden dann T1-gewichtete (T1w) sowie T2-gewichtete (T2w) Sequenzen in transversaler Ebene durchgeführt. Zusätzliche sagittale und koronare Aufnahmen können insbesondere zur Beurteilung von weit kranial oder weit apikal gelegenen Läsionen hilfreich sein. Um Artefakte auf Grund von Atem – und Gefäßbewegungen zu vermeiden, werden die Aufnahmen während einer Atemanhaltephase oder atemgetriggert mittels schneller Gradientenecho (GRE)-Sequenzen durchgeführt (12). Durch eine Verkleinerung des Flipwinkels (FW) wie bei Fast Low Angle Shot (FLASH)-Sequenzen oder durch Nutzung von 3D-GRE-Sequenzen wie z.B. Volume Interpolated Breathhold Examination (VIBE)- Sequenzen ist eine weitere Verkürzung der Akquisitionszeit möglich, was insbesondere für eine dynamische Bildgebung bei Nutzung von Kontrastmitteln (KM) eine große Rolle spielt (1,13). T1w-FLASH-Doppelecho-Sequenzen bieten zudem die Möglichkeit einer nichtinvasiven Abschätzung der Leberverfettung (14).

1.1.2 Kontrastmittel in der MRT-Bildgebung der Leber

MRT-Kontrastmittel (MRT-KM) werden oral oder intravenös verabreicht, wobei die intravenösen KM weiter in die paramagnetischen und superparamagnetischen KM eingeteilt werden können. Während die superparamagnetischen KM (z.B. superparamagnetisches Eisenoxid) die Signalintensität über eine Verringerung der T2-Relaxationszeit verändern, wirken paramagnetische KM über eine Veränderung der T1-Relaxationszeit (12).

Mit Hilfe von MRT-KM ist sowohl eine verbesserte Detektion von Läsionen der Leber als auch eine bessere Differenzierung von Leberraumforderungen möglich (15-18). Die für die MRT-Bildgebung der Leber relevanten Kontrastmittel können in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- 1) Unspezifische KM, welche sich in den Gefäßen sowie in den extrazellulären Kompartimenten der Leber anreichern.
- 2) Leberspezifische KM, welche auch von den Hepatozyten selbst aufgenommen werden.

Von den unspezifischen KM seien hier Gd-DTPA (Gadopentate-Dimeglumin, Magnevist®, Bayer Healthcare, Berlin, Deutschland), Gd-DTPA-BMA (Gadodiamid, Omniscan®, GE Healthcare, Little Chalfont, Großbritannien), Gd-HP-DO3A (Gadoteridol, ProHance®, Bracco, Mailand, Italien), Gd-DTPA-BMEA (Gadversetamid, Optimark®, Mallinckrodt, Dublin, Irland), Gd-DOTA (Gadoterat-Meglumin, Dotarem®, Guerbet, Paris, Frankreich), Gd-BT-DO3A (Gadobutrol, Gadovist®, Bayer Healthcare, Berlin, Deutschland) genannt (19).

Von den drei jemals zugelassenen leberspezifischen KM sind nur noch zwei auf dem Markt erhältlich. Sie basieren auf Mangan oder Gadolinium und besitzen allesamt paramagnetische Eigenschaften. Die auf Gadolinium basierenden KM bieten neben der Darstellung der hepatobiliären Phase zusätzlich die Möglichkeit einer dynamischen Untersuchung (20).

Mn-DPDP:

Mn-DPDP (Mangafodipir) erhielt 1997 als erstes paramagnetisches hepatobiliäres KM die Zulassung in Europa. Es wurde unter dem Handelsnamen Teslascan® von GE Healthcare (Little Chalfont, Großbritannien) in den USA bis 2003 und in Europa bis 2010 vertrieben. Es basiert nicht wie die beiden anderen leberspezifischen KM auf Gadolinium sondern auf Mangan und kann auf Grund seiner Gabe als langsame Infusion nicht für eine dynamische Bildgebung genutzt werden. Zusätzlich zu der Vitamin B6-Rezeptor gesteuerten Aufnahme in Hepatozyten reichert es sich zu kleinen Anteilen auch in den Nieren, Nebennieren sowie im Pankreas an (20).

Gd-EOB-DTPA:

Gd-EOB-DTPA (Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylen-Triamin-Pentaacetat-Säure, SHL 569 B) ist in Deutschland unter dem Handelsnamen Primovist® (in den USA Eovist®) von Bayer Healthcare (Berlin, Deutschland) seit 2005 zugelassen. Es handelt sich dabei um ein lineares Gadolinium-Chelat mit einem Molekulargewicht von 726 Dalton, einer Osmolalität von 0,89 osmol/kg bei 37° Celsius, einer Viskosität von 1,22 mPas, sowie einer 10%igen Plasmaproteinbindung (21). Bei Patienten mit einer regelrechten Leber- bzw. Nierenfunktion wird es zu 50% hepatobiliär sowie zu 50% renal ausgeschieden. Dementsprechend kann es auf Grund seiner Anreicherung in Hepatozyten insbesondere in der hepatobiliären Phase zusätzliche Informationen über den Zustand

der Leber erbringen (20). Die Aufnahme in die Leberzellen aus dem sinusoidalen Raum erfolgt dabei über organische anionentransportierende Polypeptide Typ 1B1/B3 (OATP 1B1/B3), die Abgabe in die Gallengänge über Multidrug Resistance-Related Proteine Typ 2 (MRP2) (22). Beide Transportsysteme werden in unterschiedlicher Ausprägung auch von Lebertumoren exprimiert, sodass Lebertumore mit einer höheren Sensitivität sowohl entdeckt als auch differenziert werden können (23,24). Studien an Ratten- sowie menschlichen Embryozellen zeigten eine Abschwächung der Signalintensität in der MRT-Leberbildgebung bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin welches über dieselben Transportsysteme verstoffwechselt wird (25,26). Eine Studie an Menschen ergab jedoch keine veränderte Gd-EOB-DTPA-MRT-Signalintensität bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin (27).

Gd-EOB-DTPA wird allgemein als gut verträglich beschrieben und die dokumentierten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Geschmacksveränderungen sowie Schmerzen an der Injektionsstelle entsprechen in ihrer Häufigkeit und Ausprägung denen anderer nicht-spezifischer Gadolinium-Chelate (28). Bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) geringer als 30 ml/min/1,73m², sollte eine Benutzung von Gd-EOB-DTPA nur bei absoluter Notwendigkeit und dann unter Einbehaltung einer maximalen Dosis von 0,025 mmol/kg erfolgen (29).

Gd-EOB-DTPA wird intravenös in einer Dosierung von 0,1ml/kg bzw. 0,025 mmol/kg verabreicht. Die Gabe erfolgt dabei als Bolus mit anschließender Spülung der Kanüle mittels Natrium-Clorid(NaCl)-Lösung (30).

Gd-EOB-BOPTA:

Gd-EOB-BOPTA (Gadobenat-Dimeglumin) ist in Deutschland seit 1998 unter dem Namen MultiHance® von Bracco (Mailand, Italien) zugelassen. Es wird zu 3-5% hepatobiliär, sowie zu 95% renal ausgeschieden. Wie Gd-EOB-DTPA kann es als Bolus verabreicht werden jedoch mit einer höheren Dosierung von 0,1 mmol/kg. Der Transportmechanismus sowie das Nebenwirkungsprofil sind dem von Gd-EOB-DTPA nahezu identisch (20). Es konnte zwar gezeigt werden, dass Gd-EOB-BOPTA im Vergleich zu Gd-EOB-DTPA zu einem stärkeren Enhancement der zu- und abführenden hepatischen Gefäße bei gleichwertigem Enhancement des Leberparenchyms führt. Jedoch nur bei einer doppelt so hohen Dosierung wie zur Leberbildgebung vom Hersteller vorgesehen, was wiederum ein erhöhtes Risiko für

eine nephrogene systemische Fibrose mit sich bringen könnte (31). Auf Grund der im Vergleich zu Gd-EOB-DTPA ähnlichen Eigenschaften bei jedoch deutlich geringerer hepatobiliären Ausscheidung ist Gd-EOB-BOPTA für bildgestützte Leberfunktionstests zum heutigen Zeitpunkt als wenig relevant einzustufen (1).

1.1.3 Aktueller Stand der MRT-gestützten Leberfunktionsmessung

Als mögliches Verfahren zur MRT-gestützten Leberfunktionsmessung hat sich neben der Messung der biliären Signalintensität vor allem die Auswertung des KM-Verhaltens des Leberparenchyms über die Zeit als sinnvoll erwiesen (1).

Studien unter Auswertung dieses Relativen Enhancements (RE) konnten sowohl eine Korrelation zwischen dem RE und Überleben nach Lebertransplantation als auch eine Korrelation zwischen dem RE und postoperativen Leberversagen nach Leberteilresektion aufzeigen (32,33).

Zur weiteren Optimierung des Verfahrens führten Yamada et al den Hepatocellular Uptake Index (HUI) ein, welcher zusätzlich eine Abbildung des Lebervolumens sowie eine Korrektur mittels Enhancement der Milz beinhaltet (34). Bereits durchgeführte Studien von Yamada et al. sowie Yoneyama et al. unter Auswertung des HUI konnten eine Korrelation zwischen Leberfunktion (dargestellt mittels ICG-Clearance-Rate) und dem HUI aufzeigen (34,35).

1.1.4 Nuklearmedizinisch-gestützte Leberfunktionstests

Bei nuklearmedizinischen Verfahren wird nach intravenöser Gabe eines Tracers die Radioaktivität mit Hilfe von rotierenden Gamma-Kameras gemessen (12). Zur Darstellung der Leberfunktion stehen hierfür verschiedene auf ^{99m}Technetium basierende Tracer zur Verfügung. Das derzeit nur in Japan verfügbare ^{99m}Tc-Galaktosyl (GSA) bindet dabei an den hepatozytenspezifischen Asialoglykoprotein-Rezeptor, während ^{99m}Tc-Mebrofenin über OATP1B1/B3-Transporter in die Hepatozyten aufgenommen und über die MRP 2 in die Galle ausgeschieden wird (36,37). Unabhängig vom Tracer kann dann die Bildakquisition entweder planar oder dreidimensional mittels Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) erfolgen (1).

1.1.5 Vergleich bildgestützter Leberfunktionstests

Vorteile der nuklearmedizinischen Methoden bestehen in dem fehlenden Hintergrundrauschen sowie in einer bereits in Studien nachgewiesenen Möglichkeit zur Abschätzung der postoperativen Leberfunktion (1,10,38). Vorteile einer MRT-gestützten Leberfunktionsmessung sind die fehlende Strahlenbelastung, eine höhere zeitliche und räumliche Auflösung, sowie eine unkomplizierte und damit auch günstige Einbindung in die ohnehin meist stattfindende präoperative Bildgebung (1,13,39). Neben nuklearmedizinischen Methoden sind jedoch zum heutigen Zeitpunkt nur Labormethoden zur Schätzung der postoperativen Mortalität bzw. des postoperativen Leberversagens ausreichend validiert (4-6).

1.2 Dynamische Tests zur Erfassung der Leberfunktion

Dynamische Tests messen die Funktion der Leber, bestimmte Metabolite zu verstoffwechseln und haben den Vorteil, in relativ kurzer Zeit eine Aussage über das Ausmaß einer Leberfunktionsstörung machen zu können. Drei Gruppen können hier unterschieden werden (40):

- 1) Tests, bei denen die Clearance eines Metaboliten überprüft wird, zum Beispiel von Indocyaningrün (ICG), Coffein oder Bromosulfophtalein.
- 2) Tests, bei denen die Elimination eines Stoffes (z.B. Galactose) gemessen wird.
- 3) Tests, bei denen die Neubildung von ^{14}C -Kohlenstoffdioxid (CO_2) aus einem applizierten Metaboliten wie z.B. ^{14}C -Aminopyrin, ^{14}C -Erythromycin, ^{14}C -Methacetin in der Atemluft gemessen wird.

LiMAx-Test:

Beim LiMAx-Test wird nach Messung der normalen $^{13}\text{CO}_2$ Konzentration in der Ausatemluft des Patienten ^{13}C -markiertes Methacetin als Bolusinjektion verabreicht. Methacetin wird ausschließlich über das hepatozytenspezifische Cytochrom-P450 1A2 zu Paracetamol und $^{13}\text{CO}_2$ verstoffwechselt. Die ansteigende Konzentration von $^{13}\text{CO}_2$ kann nach der Bolusgabe in den anschließenden 60 Minuten in der Ausatemluft gemessen werden und damit auf die Leberfunktion zurückgeschlossen werden (6,41).

Vorteile im Vergleich zu anderen metabolischen Leberfunktionstests sind neben der Applikation eines nicht radioaktiven Metaboliten u.a. die Möglichkeit, eine Leberfunktionsmessung direkt am Patientenbett durchführen zu können (41)

1.3 Laborwerte in der Leberdiagnostik

Auf Grund der verschiedenen Funktionen der Leber gibt es eine Reihe von Laborparametern, die zur Diagnostik herangezogen werden können. Zur Messung der Exkretion steht Bilirubin, zur Messung der Synthese Albumin, die Cholinesterase sowie die Thromboplastinzeit (Quick-Wert) zur Verfügung. Das Ausmaß einer Leberschädigung kann weiterhin mittels Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT) als auch Glutamatdehydrogenase (GLDH) evaluiert werden. Als Cholestase-Parameter stehen die Alkalische Phosphatase (AP), sowie die Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) zur Verfügung (40).

Bilirubin:

Beim Abbau von Hämoglobin der Erythrozyten entstehen Globin und Häm, welches nach enzymatischer Umwandlung zu Biliverdin und anschließend Bilirubin an Albumin gebunden (indirektes Bilirubin) zur Leber transportiert wird. Nach Aufnahme in die Hepatozyten und Glucuronidierung des Bilirubins (direktes Bilirubin) erfolgt die Exkretion in die intrahepatischen Gallengänge. Diese Exkretion stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Prozess des gesamten Bilirubinstoffwechsels dar. Eine Erhöhung der Bilirubinkonzentration über 2mg/dl führt zu einem Ikterus mit Gelbfärbung der Skleren und der Haut. Eine Bilirubinkonzentration mit Werten zwischen 1 – 2 mg/dl wird auch als Subikterus bezeichnet. Zur weiteren Unterscheidung zwischen prähepatischem, intrahepatischem und posthepatischem Ikterus kann zusätzlich das direkte Bilirubin bestimmt werden. Die Bilirubinkonzentration kann erhöht sein bei einem gesteigerten Hämabbau z.B. bei verstärkter Hämolyse, bei einer Leberfunktionsstörung mit entsprechender Störung des Bilirubinstoffwechsels sowie bei intra- oder extrahepatischer Cholestase (42). Im Bezug zur Bildgebung mittels Gd-EOB-DTPA sei hier erwähnt, dass Bilirubin über die OATP 1B1/B3 nach Lösung von Albumin in die Hepatozyten aufgenommen wird (22).

Albumin:

Ein weiterer Parameter mit der die Syntheseleistung der Leber gemessen werden kann ist die Albuminkonzentration im Serum, da es wie ein Großteil der restlichen Plasmaproteine in der Leber synthetisiert wird. Albumin bildet den größten Anteil der Plasmaproteine und ist neben seiner physikochemischen Funktion zur Erhaltung des

kolloidosmotischen Drucks vor allem wichtig als unspezifischer Transporter für Bilirubin, langkettige Fettsäuren sowie Hormone und Medikamente (42).

Thromboplastinzeit (Quick-Wert):

Zur Messung der Thromboplastinzeit (TPZ) wird Citrat-antikoaguliertes Plasma des Patienten mit einer Thromboplastinreagenz sowie Calciumionen vermenget. Anschließend wird die Zeit bis zur Ausbildung eines Gerinnsels gemessen. Über eine Referenzkurve kann anschließend der prozentuale Quick-Wert errechnet werden. Zur Standardisierung vor allem bei verlängerter TPZ, wie sie z.B. bei einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten vorliegt, kann zusätzlich die Verrechnung mittels International Sensitivity Index (ISI-Wert) zur International Normalized Ratio (INR) erfolgen. Die TPZ ist abhängig von den Gerinnungsfaktoren II, V, VII, X sowie Fibrinogen. Da diese Proteine alle von der Leber produziert werden, kann damit auf die Lebersyntheseleistung zurückgeschlossen werden (42).

1.4 Tumore der Gallengänge, der Gallenblase und der Leber

1.4.1 Benigne Lebertumore

Bei den gutartigen Lebertumoren lässt sich u.a. zwischen dem Leberhämangiom, der fokalen nodulären Hyperplasie (FNH), dem Leberzelladenom, dem Gallengangsadenom sowie der Gallengangspapillomatose unterscheiden (43).

Fokale noduläre Hyperplasie:

Die FNH ist mit einer Inzidenz von 3-5% die 2. häufigste benigne Tumorentität der Leber (44). Sie beschreibt eine unspezifische Hyperplasie der Leberzellen, welche überwiegend bei Frauen auftritt. Makroskopisch ist meist eine zentrale Narbe mit sternförmigen Septen zu finden, die sich auch in der Kontrastmittelsonographie als Radspeichenmuster darstellen lässt. Therapeutisch ist, bis auf Ausnahmen bei denen auf Grund von Schmerzen oder Kompression umliegender Organe eine chirurgische Resektion von Nöten ist, meist eine konservative Therapie ausreichend (43).

1.4.2 Maligne Lebertumore

Zu den malignen Lebertumoren gehören Lebermetastasen, das hepatozelluläre Karzinom (HCC), sowie die seltenen embryonalen Hepatoblastome und Angiosarkome.

Hepatozelluläres Karzinom:

Während das HCC in Europa mit einer Inzidenz von ca. 5/100000 Einwohner jährlich vorkommt, ist es in tropischen Gebieten mit einer Inzidenz von über 100/100000 Einwohner pro Jahr deutlich häufiger anzutreffen (43). Ätiologisch liegt zu über 90% eine Leberzirrhose vorrangig auf dem Boden einer Hepatitis B oder C zu Grunde. Weitere Gründe der Zirrhose können Alkoholabusus sowie die Hämochromatose sein. Klinisch bleiben die Tumore meist ohne Frühsymptome, können sich dann aber im späteren Verlauf durch Druckschmerz im rechten Oberbauch, einen tastbaren Tumor sowie Aszites oder Kachexie bemerkbar machen (43,45). Zu Beginn der Diagnostik stehen Anamnese (Leberzirrhose), Klinik und die Sonographie im Vordergrund, welche dann durch eine weitere Bildgebung mittels CT oder MRT ergänzt werden. Eine kurative Therapie ist nur mittels einer Leberteilresektion bzw. einer Lebertransplantation entsprechend der Milan-Kriterien möglich (45,46). Um eine kurative Resektion möglich

zu machen bzw. in einer palliativen Therapiesituation, können Verfahren wie die Radiofrequenzablation, die transarterielle Chemoembolisation, die Pfortaderembolisation, lokale Alkoholinjektion sowie die Laser-induzierte interstitielle Thermoerapie eingesetzt werden (43,45,46). Als palliative systemische Therapieoption ist die Gabe von Sorafenib oder Regorafenib in Erwägung zu ziehen. Zur Früherkennung ist bei sämtlichen Patienten mit einer bekannten Leberzirrhose alle sechs Monate eine Sonographie sowie eine AFP-Bestimmung empfohlen (43,46).

Lebermetastasen:

Lebermetastasen bilden mit einem Anteil von 90% die häufigste Form von malignen Lebertumoren (43). Zu 90% wiederum handelt es sich dabei um Metastasen von kolorektalen Karzinomen (CRC) (45).

Das CRC stellt die zweithäufigste krebisbedingte Todesursache bei Männern und Frauen in Deutschland dar. Zum Zeitpunkt der Diagnose besteht bei 25% der Patienten bereits eine hepatische Metastasierung. Neben genetischen Faktoren gelten u.a. eine ballaststoffarme Ernährung, Übergewicht, hoher Zigaretten- und Alkoholkonsum, chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowie ein Alter über 40 Jahre als Risikofaktoren. 70-80% der CRCs entstehen über die sogenannte Adenom-Karzinom-Sequenz. Neben der lymphogenen Metastasierung spielt vor allem die hämatogene Metastasierung über die Vena portae in die Leber eine große Rolle. Es bestehen meist nur uncharakteristische Symptome wobei hier als Beispiel jede Art von Blutbeimengung im Stuhl sowie plötzliche Änderung der Stuhlgewohnheiten genannt seien (43). Für die Diagnostik spielen die digitale rektale Untersuchung sowie die Koloskopie, die gleichzeitig eine Probenentnahme zur histologischen Sicherung ermöglicht, die wichtigste Rolle. Für die Darstellung möglicher Metastasen der Leber haben sich die Sonographie und weiterführend die CT bzw. MRT, jeweils nach Möglichkeit mit zusätzlicher KM-Gabe etabliert. Die Stadieneinteilung erfolgt dann gemäß der Union internationale contre le cancer (UICC) je nach TNM-Klassifikation in die Stadien 0-IVB. Therapeutisch steht die kurative chirurgische Resektion im Vordergrund, welche auch solitäre Lebermetastasen mit einbezieht. Beim Rektumkarzinom ist in höheren Stadien jedoch sowohl eine neoadjuvante als auch adjuvante Radiochemotherapie zusätzlich möglich. Bei stattgehabter neoadjuvanter Radiochemotherapie wird zusätzlich eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Beim Kolonkarzinom kann ab UICC IIa eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden. Als mögliche Schemata stehen u.a.

FOLFOX und XELOX zur Verfügung. Als Screening stehen für nicht-Risikopersonen ab dem 50. Lebensjahr der fäkale Okkultblut-Test zur Verfügung, welcher mittlerweile als immunologischer Test etabliert ist (47). Ab dem 55. Lebensjahr steht die Koloskopie als Screening-Methode zur Verfügung welche auch bei unauffälligem Ergebnis nach 10 Jahren wiederholt werden sollte. Bei Patienten, welche einer Risikogruppe angehören, werden die oben genannten Vorsorgeuntersuchungen bereits früher empfohlen. So soll Angehörigen eines Patienten mit CRC bereits 10 Jahre vor dem Erkrankungsalter des Indexpatienten eine Koloskopie angeboten werden, jedoch spätestens zwischen dem 40. bis 45. Lebensjahr. Bei Patienten mit einer chronischen entzündlichen Darmerkrankung sowie bei Personen mit einer möglichen oder nachgewiesenen Anlage für ein hereditäres kolorektales Karzinom können auch bereits deutlich früher und in engeren Abständen Koloskopien zur Früherkennung durchgeführt werden (48).

1.4.3 Benigne Tumore der Gallenwege und der Gallenblase

Zu den benignen Tumoren der Gallenwege und der Gallenblase zählen Gallenblasenpolypen (Adenome), Papillome sowie Lipome (43,45).

1.4.4 Maligne Tumore der Gallenwege und der Gallenblase

Cholangiozelluläres Karzinom und Klatskin-Tumor:

Bei den insgesamt selten auftretenden cholangiozellulären Karzinomen (CCC) handelt es sich meist um Adenokarzinome, die bei zentraler Lokalisation in der Hepatikusgabel auch als Klatskin-Tumore (Einteilung nach Bismuth und Corlette) bezeichnet werden (45,49). Als Risikofaktoren gelten vorangegangene Choledochussteine und -zysten sowie parasitäre Erkrankungen der Gallenwege. Bei fehlenden Frühsymptomen können sich distale CCCs durch ein Courvoisier-Zeichen (schmerzloser Ikterus und vergrößerte Gallenblase) bemerkbar machen. Erhöhte Cholestaseparameter sowie ein erhöhtes CA 19-9 können ebenfalls auf ein CCC hinweisen. Die Diagnose erfolgt mittels Sonographie sowie MRT und ggf. endoskopisch retrograder Cholangiographie (ERC). Therapeutisch ist immer eine chirurgische R0-Resektion anzustreben was jedoch nur in maximal 50% der Fälle möglich ist. Für die palliative Therapie gibt es die Möglichkeit der Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin, sowie die Radiofrequenzablation und endoskopisch eingesetzte Stents für einen verbesserten Galleabfluss (50).

Gallenblasenkarzinom:

Auch bei den etwas häufigeren aber insgesamt immer noch seltenen Gallenblasenkarzinomen handelt es sich meist um Adenokarzinome welche vorwiegend bei Frauen jenseits des 70. Lebensjahres zu finden sind (45,49). Als Risikofaktoren gelten die Cholelithiasis, die chronische Cholezystitis sowie Gallenblasenpolypen über 1cm Durchmesser. Bei fehlenden Frühsymptomen können ein tastbarer Tumor sowie ein Verschlussikterus in späteren Stadien auftreten. Die Diagnose erfolgt analog zur Diagnose des CCC. Therapeutisch ist meist neben der Cholezystektomie eine erweiterte Resektion des umgebenden Gewebes nötig. Eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie kann bei insgesamt ungenügender Studienlage den Patienten angeboten werden. Bei palliativer Situation besteht die Möglichkeit von lokaler Therapie mittels Radioembolisation oder einer Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin (49).

1.5 Therapie von Tumoren der Gallengänge, der Gallenblase und der Leber

1.5.1 Hepatobiliäre Chirurgie

Zur Behandlung von lebereigenen (z.B. HCC, CCC) bzw. sekundären Lebertumoren (z.B. Metastasen eines CRC) ist die chirurgische Resektion weiterhin die Therapie der Wahl (46,48,51). Dabei stehen bei rechtsseitig bzw. zentral gelegenen Tumoren neben der Resektion einzelner Segmente die Hemihepatektomie rechts sowie die erweiterte Hemihepatektomie rechts bzw. Trisektorektomie als chirurgische Operationstechniken zur Verfügung (52). Während bei der Hemihepatektomie rechts die Lebersegmente 5-8 ggf. unter Mitnahme von Segment 1 reseziert werden, erfolgt bei der erweiterten Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie zusätzlich die Resektion von Segment 4 (siehe Abbildung 1).

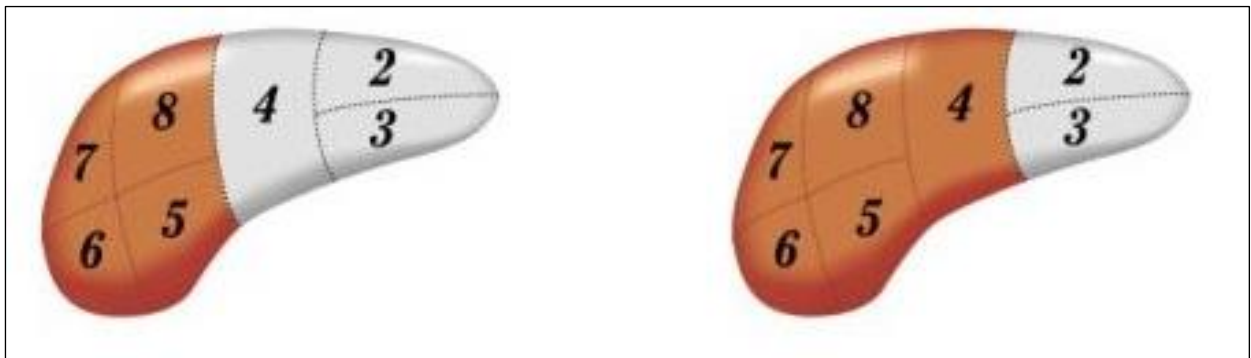


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Resektionsausmaßes (orange markierte Lebersegmente) bei Hemihepatektomie rechts und erweiterter Hemihepatektomie rechts (Abb. nach Belghiti J, Clavien P, Gadzijev E, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. 2000)

1.5.2 Pfortaderembolisation

Bereits 1990 gab es erste Anwendungen der PVE. Sie basiert auf dem Prinzip bei Verschluss von Pfortaderästen eines Leberlappens eine Hypertrophie der Hepatozyten in den übrigen Teilen des Organs zu bewirken (53). Dabei führt bereits ein 10%iger Leberparenchymschaden zu einer wachstumsfaktorinduzierten Hypertrophie und Hyperplasie der Hepatozyten in der gesamten Leber (54). Technisch erfolgt der Zugang meist ipsilateral durch den zu embolisierenden Anteil der Leber, wobei auch ein kontralateraler, ein transmesokolischer oder ein transjugulärer Zugangsweg möglich ist. Zur Embolisation stehen dann u.a. Polyvinylalkohol-Partikel (PVA), Gelatine, n-Butyl-2-Cyanosacrylat (NBCA) sowie Fibrinkleber zur Verfügung (9). Mit Hilfe von zusätzlichen Gefäßplugs bzw. Coils und einen dadurch herbeigeführten Verschluss der

Pfortaderhauptstämme, kann die Hypertrophierate sogar weiter erhöht werden (55,56). Die PVE ermöglicht eine präoperative Hyperplasie und Hypertrophie der Anteile der Leber welche nach Resektion verbleiben sollen. Dadurch können Patienten operiert werden, die ohne eine PVE auf Grund eines zu hohen Risikos für ein postoperatives Leberversagen nicht operabel wären (9,57). Ob Patienten für eine PVE geeignet sind, wird derzeit mittels bildgestützter Volumetrie ermittelt. Bei Patienten mit regelrechter Leberfunktion ist ab einem zu erwartenden postoperativ verbleibenden Lebervolumen von unter 20%, bei Leberzirrhose schon bei einem zu erwartenden postoperativen verbleibenden Lebervolumen von unter 40% eine PVE indiziert (8,54).

1.6 Herleitung der Fragestellung

Bisher durchgeführte Studien zur Validierung von Gd-EOB-DTPA-gestützten MRT-Untersuchungen zur Darstellung der Leberfunktion verglichen erhobene MRT-Parameter meist mit globalen Leberfunktionstests wie z.B. ICG-Test, CTP-Score oder MELD-Score (34,35,58-61). Diese erlauben jedoch nur eine globale Schätzung der Leberfunktion und setzen damit eine homogene Verteilung der Funktion der gesamten Leber voraus, wie sie jedoch z.B. nach einer PVE nicht vorhanden ist (10,11). Die PVE bietet mit der artifiziell induzierten Heterogenität der Leberfunktion ein optimales Modell um unterschiedliche Entwicklungen der Leberfunktion intraindividuell zu testen und stellt gleichzeitig auch einen primären Anwendungsfall des bildgestützten Leberfunktionstests dar. Zum heutigen Zeitpunkt gibt es nur sehr wenige Studien, die sich dieses Modells bedienen. Diese Studien weisen zudem nur sehr geringe Fallzahlen und keine Auswertung der postoperativ erhobenen MRT-Parameter aus (11,60). Des Weiteren existieren eine ganze Reihe verschiedener Parameter, welche aus den MRT-Daten gewonnen werden können. Eine abschließende Beurteilung, welcher dieser Parameter eine bestmögliche Darstellung der Leberfunktion ermöglicht, steht zum heutigen Zeitpunkt noch aus (62).

In dieser Arbeit sollen nun folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Kann mit Hilfe von Gd-EOB-DTPA-gestützten MRT-Untersuchungen die Entwicklung der Leberfunktion nach PVE und chirurgischer Resektion beurteilt werden?
- Welche aus den MRT-Untersuchungen gewonnenen Parameter sind am besten geeignet, um mögliche Unterschiede der Leberfunktion darzustellen?
- Inwiefern korrelieren diese Parameter mit konventionellen Markern zur Darstellung der Leberfunktion?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Das Studiendesign entsprach einem prospektiven, nicht-randomisierten, interindividuellen Vergleich von 37 Patienten. Die Patienten waren dabei Teilnehmer der an der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführten PVE-Studie.

2.2 Rechtlicher Rahmen

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Sämtliche Tumorpatienten wurden in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt, in welchem die Indikation zur PVE sowie zur Hemihepatektomie rechts bzw. erweiterten Hemihepatektomie rechts bestätigt wurde. Alle Patienten wurden über den Ablauf und die Risiken der PVE, der Leberoperation, der MRT-Untersuchungen sowie der Gd-EOB-DTPA-Gaben aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

2.3 Patienten

2.3.1 Einschlusskriterien

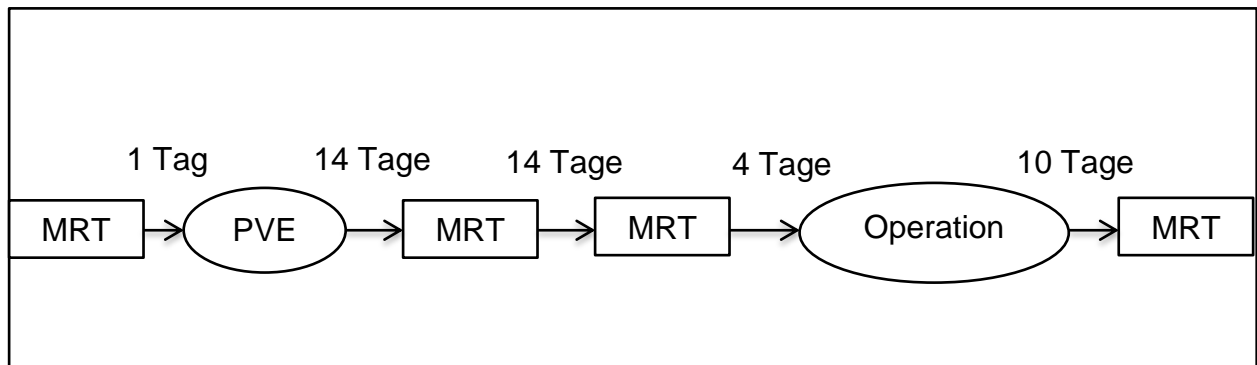
Eingeschlossen wurden Patienten innerhalb des Zeitraumes von März 2012 bis Dezember 2014 mit Vorliegen einer Indikation zur erweiterten Leberteilektomie rechts (Hemihepatektomie rechts, erweiterte Hemihepatektomie rechts bzw. Trisektorektomie) und vorangehender PVE.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene allergische Reaktion auf Kontrastmittel, Schwangerschaft sowie Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung.

Als absolute Kontraindikation zählten dabei nicht-MRT-geeignete implantierte Herzschrittmacher bzw. Defibrillatoren und Cochleaimplantate. Ferromagnetische Metallsplitter, Piercings, Gefäßclips oder Tattoos in ungünstiger Lage sowie Klaustrophobie zählten als relative Kontraindikationen.

2.4 Zeitlicher Ablauf der Studie



2.5 MRT-Methodik

2.5.1 Untersuchungsablauf

Nach Aufklärung erhielt ein jeder Patient zur Applikation des KM eine Venenverweilkanüle (BD Venflon® Pro, BD Vialon, Schweden) in einer Unterarm- oder Ellenbogenvene. Die Lagerung innerhalb des MRT-Gerätes erfolgte auf dem Rücken. Zur Ableitung der ateminduzierten Bewegung der Bauchdecke wurde ein entsprechender Gurt angelegt. Die Injektorspritzen wurden mit den benötigten Mengen KM sowie 0,9%er-NaCl-Lösung befüllt und mit der Venenverweilkanüle verbunden. Die Patienten erhielten außerdem einen Gehörschutz sowie einen Notfall-Ball, welcher bei Druck eine Sprachverbindung zum sich außerhalb des Untersuchungsraums befindlichen Personal ermöglichte.

Nach Durchführung der nativen Aufnahmen erfolgte die Kontrastmittelgabe mit nachträglicher Spülung des Injektionsschlauches. Anschließend erfolgte die Durchführung der dynamischen Aufnahmen sowie der Aufnahmen der hepatobiliären Phase nach 20 Minuten.

Nach der Untersuchung blieben die Patienten für 60-90 Minuten unter Beobachtung um bei einer möglichen verzögerten allergischen Reaktion schnell intervenieren zu können.

2.5.2 MRT-Gerät

Sämtliche Untersuchungen wurden an einem MRT-Gerät mit folgenden Spezifikationen durchgeführt:

Tabelle 1: Spezifikationen des MRT-Gerätes

Gerätetyp	Siemens Magnetom® Avanto
Feldstärke in Tesla	1,5
Gradientensystem	Q-engine (33 mT/m @ 125 T/m/s) SQ-engine (45 mT/m @ 200 T/m/s)
Software	Syngo MR B17
Spule	8-Kanal-Oberflächen-Abdomenspule

2.5.3 MRT-Sequenzen

Zu Beginn der Untersuchung erfolgte eine Localizer-Sequenz in allen drei Ebenen, gefolgt von einer nativen (prä-KM) T1-FLASH-Doppelecho-Sequenz sowie einer nativen T1-VIBE-Sequenz mit einem Flipwinkel von 10° (30° im Verlauf der Studie, siehe Tabelle 2). Nach intravenöser Applikation einer gewichtsadaptierten Dosis (0,1ml/kg Körpergewicht) Primovist® als Bolus erfolgte dann eine koronare TWIST-Angiographie des Oberbauches, eine T2-PACE-Sequenz, eine T2-HASTE-Sequenz sowie axiale DWI/ADC-Sequenzen (siehe Tabelle 3). Die Gd-EOB-DTPA-Dosis lag dabei entsprechend dem Körpergewicht bei 5-10ml. Zur Beurteilung der hepatobiliären Phase erfolgte 20 Minuten nach Gd-EOB-DTPA-Gabe eine axiale T1-FLASH-Sequenz mit Fettsättigung sowie post-KM T1-VIBE-Sequenzen (siehe Tabelle 4)

Tabelle 2: prä-KM Sequenzen

Name	Localizer	T1-FLASH-Doppelecho	T1-VIBE nativ
TR	15	230	4,26
TE	5	4,84/2,16	1,89
FLIP-Winkel	40	70	10/30
Schichtdicke	10	6	3
Matrix	256x256	256x115	256x127
Akquisition	1	1	1
Ebene	axial, sagittal, koronar	axial	axial

Tabelle 3: post-KM-Sequenzen

Name	TWIST-Angiographie	T2-PACE	T2-HASTE	DWI/ADC
TR	2,33	4914	2000	2400
TE	0,84	80	85	70
Flip-Winkel	30	154	148	90
Schichtdicke	2,5	6	6	5
Matrix	256x256	320x192	320x256	192x108
Akquisition	30	1	1	1
Ebene	koronar	axial	axial	axial

Tabelle 4: Sequenzen der hepatobiliären Phase

Name	T1-FLASH mit Fettsättigung	20min Primo T1-VIBE FW 10	20min Primo T1-VIBE FW 30
TR	120	4,26	4,26
TE	7,47	1,8	1,8
Flip-Winkel	70	10	30
Schichtdicke	6	3	3
Matrix	256x154	256x127	256x127
Akquisition	1	1	1
Ebene	axial	axial	axial

2.6 Analyse der Bilder

Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte an einer im üblichen klinischen Alltag verwendeten Workstation. Zur Messung der Signalintensität wurde das Programm Centricity RIS-i5 (GE Healthcare, Barington, USA), für die Volumetrie das Programm Visage Software 7.1 (Visage, Richmond, Australien) verwendet.

2.6.1 Messung der Signalintensität

Die Messung der Signalintensität (SI) wurde in der T1-VIBE-Sequenz mit einem FW von 10° in der hepatobiliären Phase zum Zeitpunkt 14 Tage nach PVE (14d-post-PVE) begonnen. Unter Vermeidung von größeren ($>1\text{cm}$ Durchmesser) Gefäßen, Gallengängen und Tumormassen wurde mit Hilfe von drei möglichst großen Regions of interest (ROI) die Signalintensität sowohl des RLL als auch des LLL bestimmt. Die Unterscheidung zwischen dem RLL und dem LLL wurde dabei anhand der Demarkationslinie getroffen, welche durch die unterschiedliche Anreicherung von Gd-EOB-DTPA gut abzugrenzen war. Aus den SI der drei ROIs wurde dann jeweils der Mittelwert gebildet. Zusätzlich wurde mit Hilfe einer möglichst großen und zentral platzierten ROI die SI des Milzparenchyms bestimmt (siehe Abbildung 2). Sämtliche Messungen wurden dann in den korrespondierenden Positionen in der nativen T1-VIBE-Sequenz wiederholt. Das gesamte Procedere wurde dann auch für die Aufnahmen zum Zeitpunkt vor der PVE (prä-PVE) sowie zum Zeitpunkt 28 Tage nach der PVE (28d-post-PVE) durchgeführt. Für den Zeitpunkt 10 Tage nach Operation (10d-post-OP) wurden die Messungen wie oben beschrieben nur für den verbliebenen Leberanteil sowie die Milz durchgeführt.



Abbildung 2: Exemplarische Darstellung der Platzierung der ROIs im rechten und linken Leberlappen sowie in der Milz zur Messung der Signalintensität 14 Tage nach PVE, axiale T1-VIBE-Sequenz mit FW 30° in der hepatobiliären Phase

2.6.2 Berechnung des Relativen Enhancements

Das RE wurde für den RLL und den LLL zu den Zeitpunkten prä-PVE, 14d-post-PVE und 28d-post-PVE sowie für den LLL zum 10d-post-OP Zeitpunkt entsprechend der nachfolgenden Formel berechnet:

$$RE = (SI_{\text{hepatobiliär}} - SI_{\text{nativ}}) / SI_{\text{nativ}}$$

$SI_{\text{hepatobiliär}}$ und SI_{nativ} entsprachen dabei der gemessenen SI in der hepatobiliären sowie in der nativen Phase.

2.6.3 Volumetrie

Die Messung der Volumina wurde in der T1-VIBE-Sequenz mit einem Flipwinkel von 30° in der hepatobiliären Phase zum Zeitpunkt 14d-post-PVE begonnen. Unter Vermeidung von größeren (>1cm Durchmesser) Gefäßen, Gallengängen und Tumormassen wurden in jeder axialen Schicht der Aufnahme die Grenzen der gesamten Leber sowie des LLL nachgezeichnet. Die Unterscheidung des RLL und des LLL wurde dabei anhand einer Ausgleichsgeraden entlang der Demarkationslinie gemacht, welche durch die unterschiedliche Anreicherung von Gd-EOB-DTPA gut abzugrenzen war (siehe Abbildung 3).

Mittels Transfer dieser Demarkationslinie wurde dann das gesamte Procedere in den korrespondierenden Positionen in den Aufnahmen zu den prä-PVE und 28d-post-PVE Zeitpunkten durchgeführt. In den 10d-post-OP Aufnahmen wurden nur die Grenzen des verbliebenen Leberanteiles nachgezeichnet.

Bei nur schlecht möglicher Abgrenzung der Lebergrenzen z.B. auf Grund von Bewegungsartefakten wurde teilweise die Volumenmessung in der T1-VIBE –Sequenz mit einem Flipwinkel von 10° in der hepatobiliären Phase durchgeführt.

Bei größeren intrahepatischen Tumormassen oder Leberzysten wurden deren Volumina gesondert gemessen und anschließend vom Gesamtvolumen abgezogen.

Das Volumen des RLL wurde abschließend durch die Differenz von totalem Lebervolumen und Volumen des LLL berechnet.

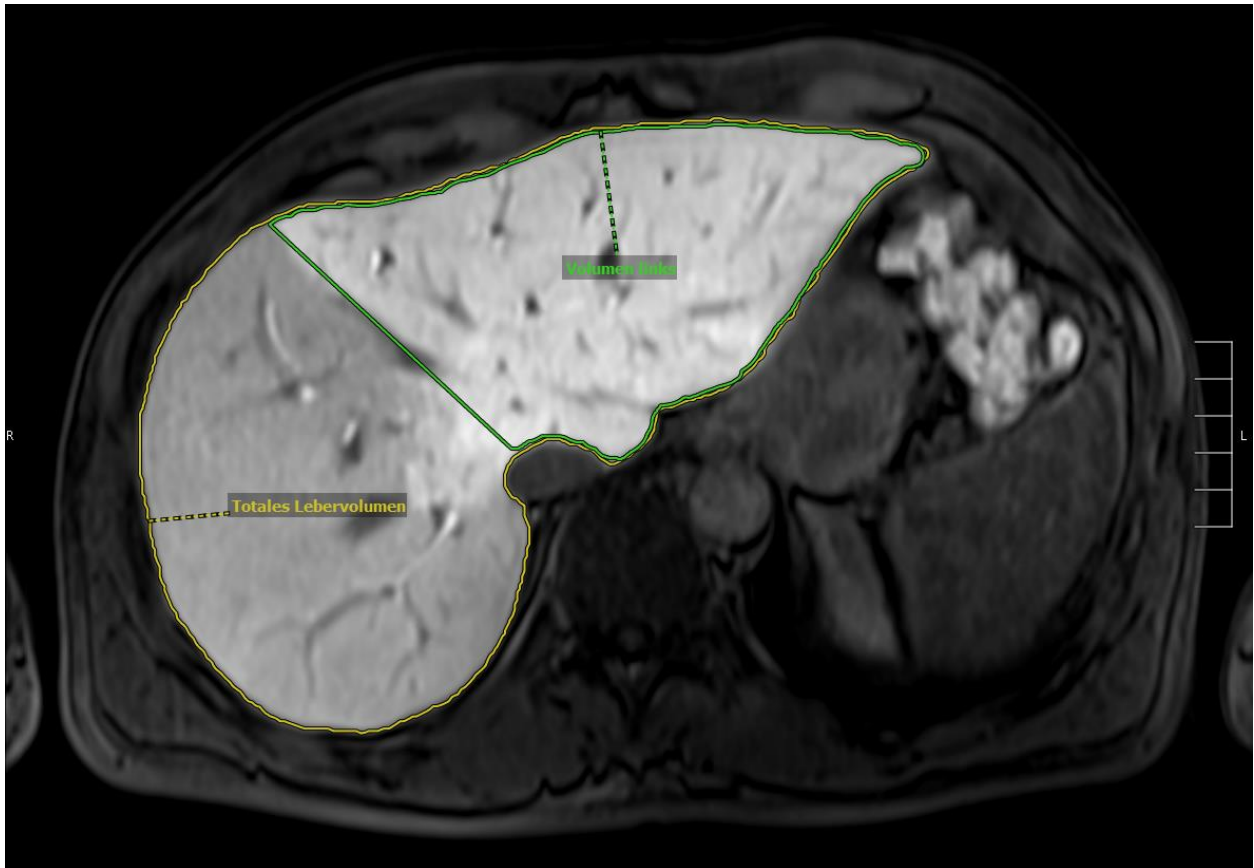


Abbildung 3: Exemplarische Darstellung der Messung des Volumens von der gesamten Leber (gelb) und dem linken Leberlappen (grün) 14 Tage nach PVE, axiale T1-VIBE-Sequenz mit FW 30° in der hepatobiliären Phase

2.6.4 Berechnung der Kinetic Growth Rate

Die KGR wurde für die Intervalle PVE/14d-post-PVE, PVE/28d-post-PVE und 14d-post-PVE/28d-post-PVE nach Shindoh et al. entsprechend der nachfolgenden Formel berechnet (63):

$$KGR = DH / t_{Diff}$$

T_{Diff} angegeben in Wochen beschreibt die Zeitdifferenz zwischen dem entsprechenden post-PVE und dem PVE Zeitpunkt bzw. dem 28d-post-PVE und 14d-post-PVE Zeitpunkt.

DH bezeichnet den Grad der Hypertrophie des linken Leberlappens in diesem Zeitraum angegeben in Prozent und berechnet sich wie folgt:

$$DH = (V_{linkspost} - V_{linksprä}) / V_{linksprä} \times 100$$

$V_{\text{linkspost}}$ steht dabei für das gemessene Volumen des LLL zum entsprechenden später gelegenen Zeitpunkt des beobachteten Intervalls. $V_{\text{linksprä}}$ beschreibt das gemessene Volumen des LLL zum entsprechenden früher gelegenen Zeitpunkt des beobachteten Intervalls.

2.6.5 Berechnung des Hepatocellular Uptake Index

Der HUI wurde für den RLL und den LLL zu den Zeitpunkten prä-PVE, 14d und 28d-post-PVE sowie für den LLL zum 10d-post-OP Zeitpunkt nach Yamada et al. entsprechend der nachfolgenden Formel berechnet (34):

$$\text{HUI} = V_L [(SI_L/SI_{\text{Milz}})-1]$$

V_L entspricht dabei dem Volumen des entsprechenden Leberlappens, während SI_L der SI des zugehörigen Leberlappens in der hepatobiliären Phase entspricht. SI_{Milz} gibt die SI der Milz in der hepatobiliären Phase wieder.

2.6.6 Berechnung der Fat Signal Fraction

Die FSF wurde für den RLL und den LLL zum prä-PVE Zeitpunkt nach Yoshimitsu et al. entsprechend der nachfolgenden Formel berechnet (14):

$$\text{FSF} = [(SI_{\text{IP}} - SI_{\text{OP}}) / 2 \times SI_{\text{IP}}] \times 100$$

Dabei repräsentiert SI_{IP} die gemessene SI in der T1w-FLASH-Doppelecho-Sequenz in der „Inphase“ und SI_{OP} die gemessene SI in der T1w-FLASH-Doppelecho-Sequenz in der „Opposed Phase“.

2.7 Laborwerte

Folgende Laborwerte zur Darstellung der Leberfunktion wurden retrospektiv erhoben:

- 1) Gesamt-Bilirubin in mg/dl
- 2) Albumin in g/l
- 3) Thromboplastinzeit bzw. Quick-Wert in %

Die Blutentnahme erfolgte jeweils zu den vier Zeitpunkten der MRT-Untersuchungen. Die Blutentnahme für den prä-PVE Zeitpunkt durfte dabei maximal vier Wochen vor der PVE liegen.

2.8 LiMAx

Zu allen vier Zeitpunkten wurde zusätzlich der LiMAx erhoben. Die Durchführung erfolgte wie folgt:

Nach einer dreistündigen Nahrungskarenz erfolgte eine Positionierung des Patienten in horizontaler Lage. Die Patienten erhielten einen intravenösen Zugang in einer Unterarm- oder Cubitalvene und wurden mittels einer speziellen Atemmaske an das Infrarot-Messgerät (FANci2-db16, Fischer Analysen Instrumente, Leipzig, Germany) angeschlossen. In den ersten zehn Minuten erfolgte eine Ermittlung des Baseline $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses zur Berechnung der Delta-over-baseline (DOB). Dann erfolgte die Gabe eines ^{13}C -markierten Methacetin-Bolus über den intravenösen Zugang in einer Dosierung von 2mg/kg Körpergewicht gefolgt von einer Spülung mit 20ml NaCl-Lösung. Über die nächsten 60 Minuten wurde anschließend die Ausatemluft mittels 40 Messungen analysiert und der LiMAx nach folgender Formel berechnet:

$$\text{LiMAx} = (\text{DOB}_{\text{max}} \times R_{\text{PDB}} \times P \times M) / \text{Körpergewicht}$$

DOB_{max} entspricht dabei der maximal gemessenen DOB, R_{PDB} entspricht der Pee Dee Belemnite Konstante von 0,011237, P entspricht der gemessenen CO_2 Produktion und M entspricht der molaren Masse von ^{13}C -Methacetin.

2.9 Pfortaderembolisation

Nach Lagerung des Patienten erfolgte eine sonographisch-gesteuerte Punktion (Cook NEFF-Set) eines Astes der rechten anteromedialen Venae portae sowie die Positionierung einer Schleuse. Anschließend wurde eine direkte Übersichtportographie in posterior-anterior. und rechts-anterior-oblique-Projektion durchgeführt. Nach Einbringen eines SIM-1-Katheters erfolgte eine selektive Embolisation der rechtsseitigen Pfortaderäste mit Partikeln (Contour 500-700 μm) bis zur vollständigen Stase rechts. Zusätzlich erfolgte ein Verschluss des rechten Pfortaderhauptstammes mit Coils und/oder eines Gefäßpropfens (Amplatzer Vascular Plug). Abschließend

wurde die Schleuse wieder entfernt sowie der entstandene Kanal mittels Gewebekleber verschlossen. Zur Kontrolle von eventuellen Komplikationen wie z.B. Nachblutungen erfolgte vor Rückverlegung auf Station eine Beobachtungsphase nach Durchführung der PVE.

2.10 Operation

Soweit sich in den vorangegangenen Untersuchungen keine Kontraindikationen insbesondere in Form einer extrahepatischen Fernmetastasierung gezeigt hatten, erhielt jeder Patient eine Operation zur Resektion des Tumorgewebes. Je nach Tumorausmaß wurde eine Hemihepatektomie rechts oder eine erweiterte Hemihepatektomie rechts bzw. Trisektorektomie durchgeführt.

2.11 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk, USA). Unterschiede zwischen den SI, den Volumina, den RE, den HUI, den KGR, Gesamt-Bilirubin, Albumin, Quick-Wert und den LiMAx-Werten zu den jeweiligen Zeitpunkten wurde mittels ANOVA für Messwiederholungen untersucht. Unterschiede zwischen dem LLL und dem RLL in Bezug auf die verschiedenen Parameter wurden mittels t-Test für verbundene Variablen bei Normalverteilung und Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei nicht vorhandener Normalverteilung untersucht. Zur Korrelationsanalyse wurde der t-Test nach Pearson verwendet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Soweit nicht anders vermerkt sind alle quantitativen Messergebnisse als Durchschnitt \pm Standardabweichung angegeben.

3 Ergebnisse

Ursprünglich trafen für 41 Patienten die oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien zu. Ein Patient zog noch vor Beginn weiterer Untersuchungen seine Einverständniserklärung zurück. Bei 3 weiteren Patienten zeigte sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Studie eine Fernmetastasierung, sodass auf weitere MRT-Untersuchungen sowie eine Operation verzichtet wurde. Die weiteren Untersuchungen sowie Therapien bezogen sich demnach auf 37 Patienten mit den nachfolgenden Eigenschaften (siehe Tabelle 5 und 6).

Tabelle 5: Patientenkollektiv

Anzahl der Patienten	37
Altersdurchschnitt in Jahren	62 ± 10,8
Geschlecht	m: 15
m: männlich; w: weiblich	w: 22

Tabelle 6: Tumorentitäten der Patienten

Tumor	Anzahl der Patienten
Klatskin-Tumor	13
CRC-Metastasen	11
CCC	6
Gallenblasenkarzinom	5
HCC	1
FNH	1

Für einen Patienten lag keine MRT-Untersuchung zum 14d-post-PVE Zeitpunkt vor. Bei sechs Patienten lag keine MRT-Untersuchung zum 28d-post-PVE Zeitpunkt vor. Von zehn Patienten lagen keine Aufnahmen zum 10d-post-OP Zeitpunkt vor (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Gründe für fehlende MRT-Untersuchungen zum 10d-post-OP Zeitpunkt

Grund	Anzahl der Patienten
Extrahepatische Erkrankung und damit Kontraindikation für Leberteileresektion	6
Patient noch auf Intensivstation	4

Von 22 Patienten lagen Aufnahmen zu allen vier Zeitpunkten vor und es standen insgesamt 131 MRT-Untersuchungen zur Auswertung zur Verfügung.

Keiner der Patienten hatte klinische oder radiologische Anzeichen einer Leberzirrhose oder einer Nierenfunktionsstörung definiert als Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min.

Zwischen der PVE und der Operation lagen im Mittel $28,6 \pm 6,6$ Tage, zwischen der MRT zum 28d-post-PVE Zeitpunkt und der Operation lagen im Mittel $4,0 \pm 5,2$ Tage.

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der erhobenen Parameter aus den gewonnenen MRT-Daten

Tabelle 8: Übersicht der erhobenen Parameter aus den MRT-Daten

Zeitpunkt	RLL			LLL			
	Prä-PVE	14d-post-PVE	28d-post-PVE	Prä-PVE	14d-post-PVE	28d-post-PVE	10d-post-OP
SI nativ	247 ± 43,1	249 ± 41,2	260 ± 39,4	200 ± 35,7	198 ± 31,3	207 ± 35,3	191 ± 39,6
SI hepato-biliär	388 ± 80,7	355 ± 53,6	362 ± 54,8	314 ± 64,8	330 ± 64,5	341 ± 70,5	278 ± 70,4
RE	0,58 ± 0,24	0,41 ± 0,14	0,43 ± 0,11	0,58 ± 0,21	0,64 ± 0,16	0,68 ± 0,19	0,48 ± 0,19
Volumen (cm³)	1040 ± 343,6	889 ± 281,8	826 ± 250,4	642 ± 168,9	792 ± 191,5	838 ± 189,7	1062 ± 197,9
HUI	952 ± 264,8	676 ± 227,4	631 ± 235,4	380 ± 176,8	515 ± 258,2	554 ± 250,1	491 ± 323,4

Die Darstellung der Leber in der hepatobiliären Phase zu den vier Zeitpunkten und die Portalgefäße vor und nach Embolisation zeigten sich wie folgt:

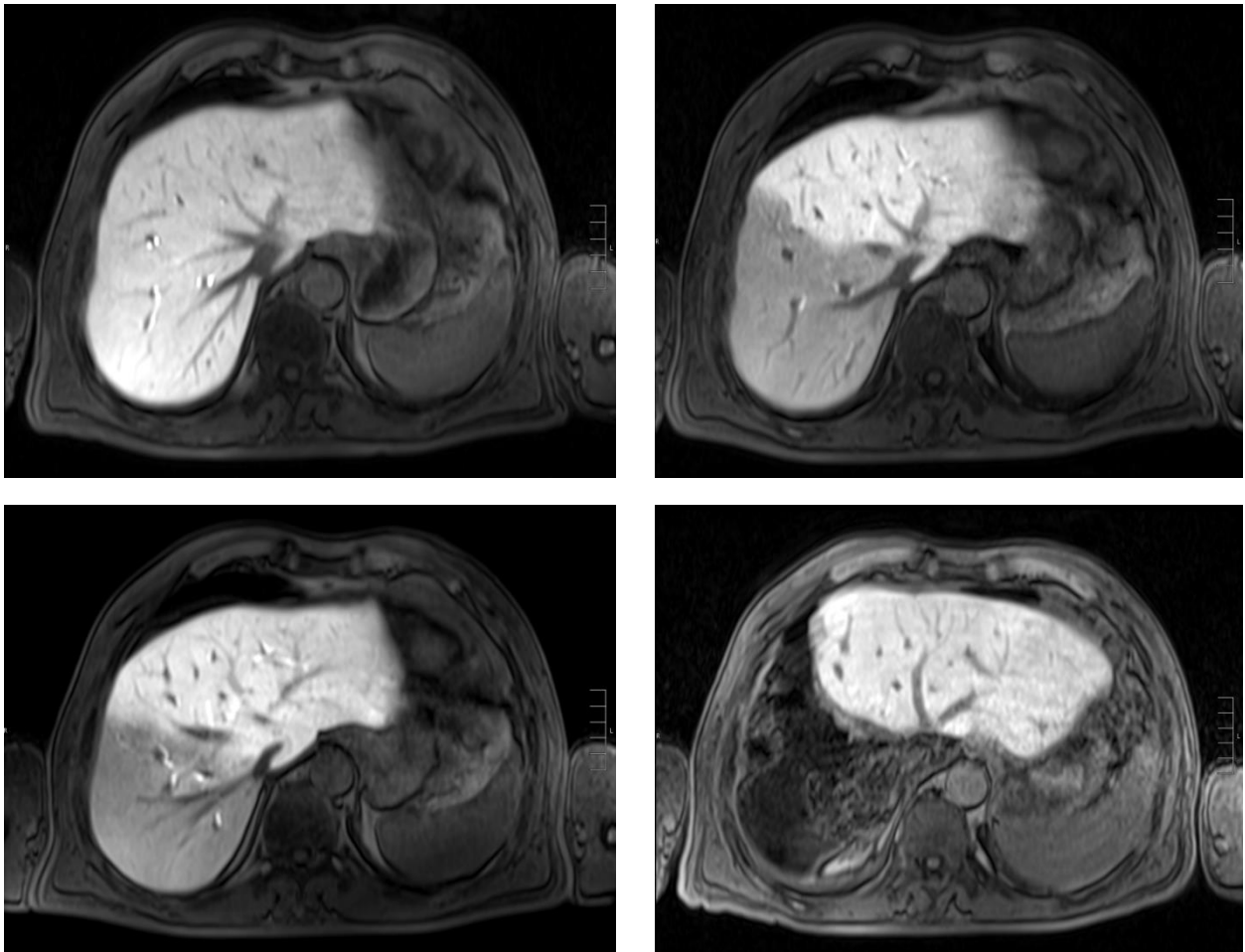


Abbildung 4: Axiale T1-VIBE-Sequenz mit FW 30° der Leber in der hepatobiliären Phase vor PVE (oben links), 14 Tage nach PVE (oben rechts), 28 Tage nach PVE (unten links) und 10 Tage nach OP (unten rechts)

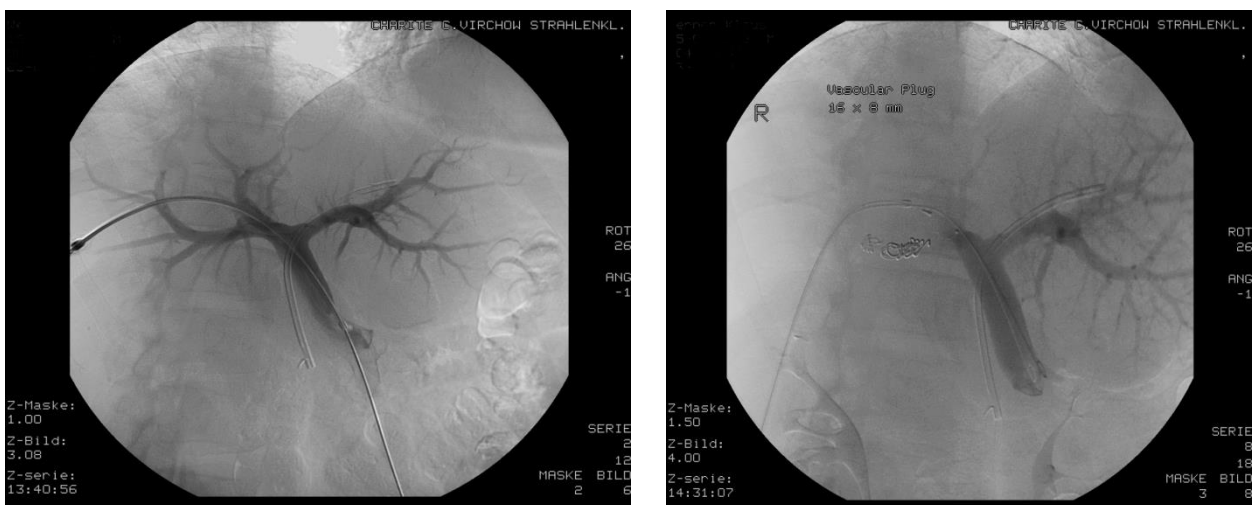


Abbildung 5: Portographie vor (links) und nach (rechts) Embolisation in anterior-posterior Projektion

3.1 Signalintensität

3.1.1 Nativ

Diagramm 1 zeigt die native SI des RLL und des LLL zu den vier Zeitpunkten. Die SI des RLL in der nativen Phase war zu allen Zeitpunkten signifikant größer als die SI des LLL in der nativen Phase ($p < 0,05$).

Es bestand kein signifikanter Unterschied der SI des RLL oder des LLL zu den verschiedenen Zeitpunkten ($p > 0,05$).

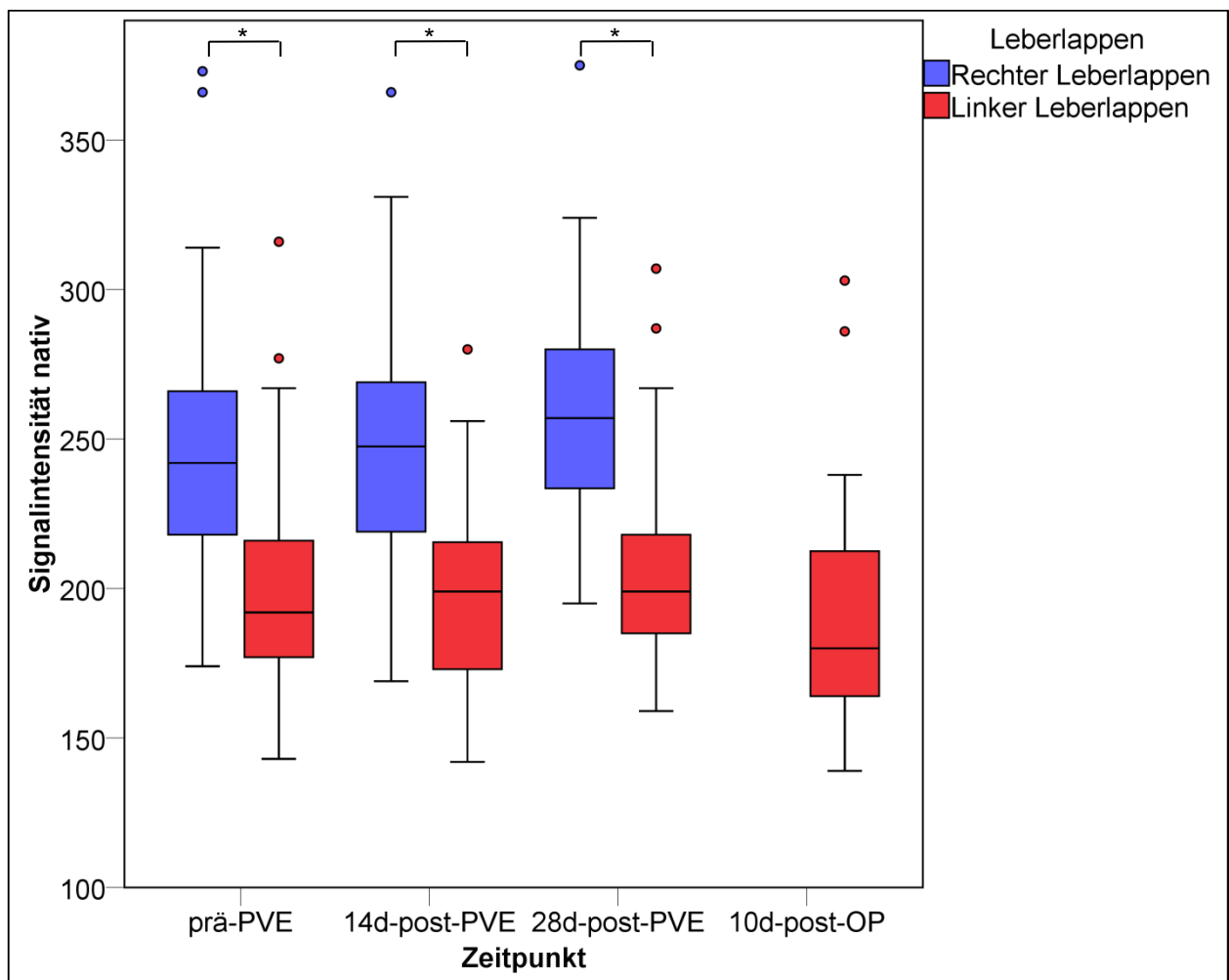


Diagramm 1: SI des RLL und des LLL in der nativen Phase zu den Zeitpunkten prä-PVE, 14d-post-PVE, 28d-post-PVE und 10d-post-OP (* = $p < 0,05$)

3.1.2 Hepatobiliär

Diagramm 2 zeigt die SI in der hepatobiliären Phase des RLL und des LLL zu den vier Zeitpunkten. Die SI des RLL in der hepatobiliären Phase war zu allen Zeitpunkten signifikant größer als die SI des LLL in der hepatobiliären Phase ($p < 0,05$).

Bis auf einen signifikanten Abfall der SI des RLL zwischen dem prä-PVE und 14d-post-PVE Zeitpunkt ($p < 0,05$) bestand kein signifikanter Unterschied in der SI des RLL zu den verschiedenen Zeitpunkten ($p > 0,05$).

Mit Ausnahme eines signifikanten Abfalls der SI des LLL zum Zeitpunkt 10d-post-OP im Vergleich zu den Zeitpunkten 14d und 28d-post-PVE ($p < 0,05$) bestand kein signifikanter Unterschied der SI des LLL in der hepatobiliären Phase zu den verschiedenen Zeitpunkten ($p > 0,05$).

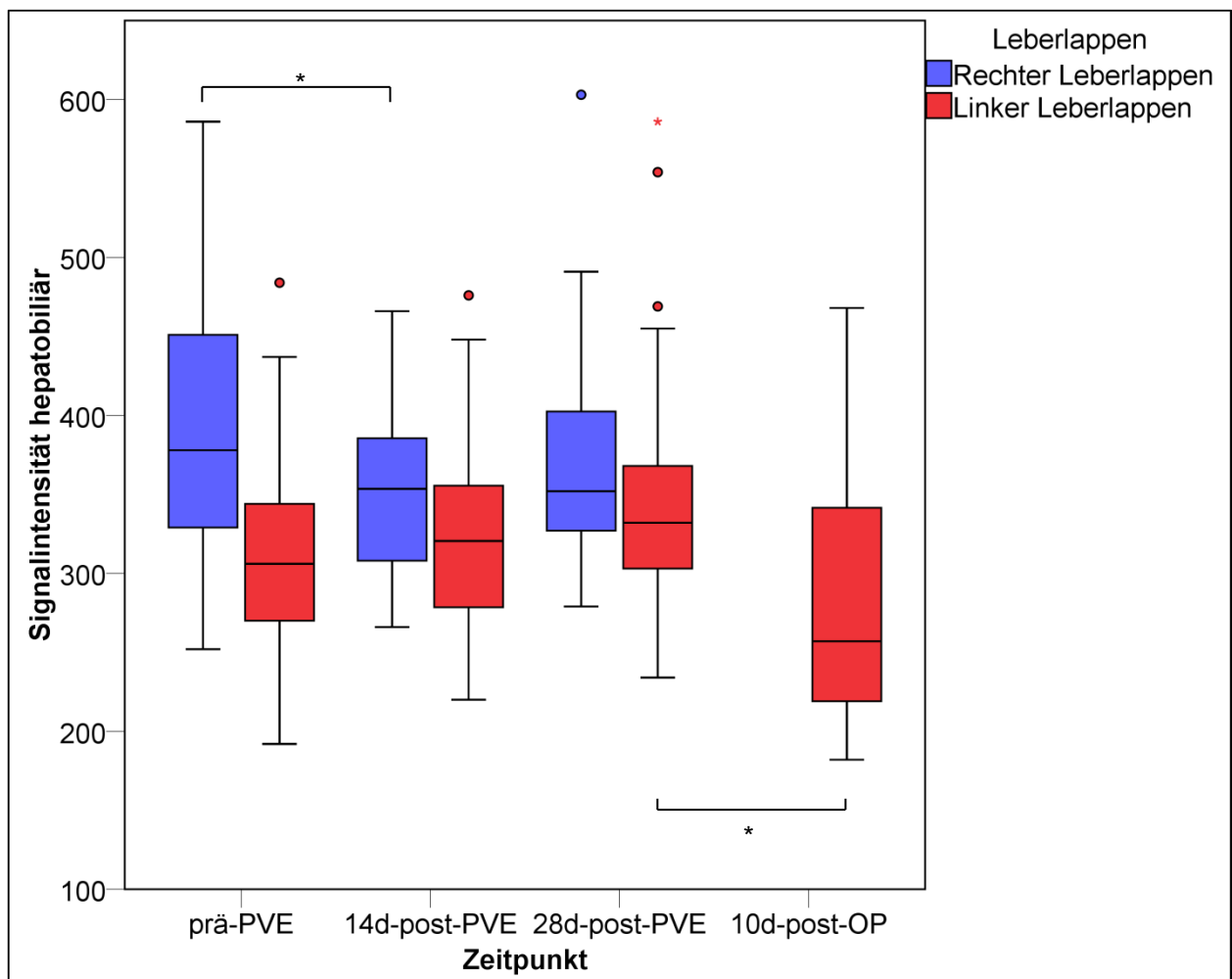


Diagramm 2: SI des RLL und des LLL in der hepatobiliären Phase zu den Zeitpunkten prä-PVE, 14d-post-PVE, 28d-post-PVE und 10d-post-OP (* = $p < 0,05$)

3.2 Relatives Enhancement

Diagramm 3 zeigt das RE des RLL und des LLL zu den vier Zeitpunkten. Es bestand kein signifikanter Unterschied des RE des RLL und des LLL zum prä-PVE Zeitpunkt ($p > 0,05$). Nach PVE war das RE des RLL zu beiden Zeitpunkten signifikant niedriger als das RE des LLL ($p < 0,05$).

Das RE des RLL zeigte einen signifikanten Abfall vom Zeitpunkt prä-PVE zu 14d-post-PVE sowie vom Zeitpunkt prä-PVE zu 28d-post-PVE ($p < 0,05$). Zwischen dem Zeitpunkt 14d-post-PVE und 28d-post-PVE ergab sich ein signifikanter Anstieg des RE des RLL ($p < 0,05$).

Das RE des LLL zeigte einen signifikanten Anstieg vom Zeitpunkt prä-PVE zu 14d-post-PVE sowie vom Zeitpunkt prä-PVE zu 28d-post-PVE ($p < 0,05$). Zwischen dem Zeitpunkt 14d-post-PVE und 28d-post-PVE ergab sich zwar ein Anstieg des RE des LLL, jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Das RE des LLL zum Zeitpunkt 10d-post-OP war signifikant geringer als zu sämtlichen vorangegangenen Zeitpunkten ($p < 0,05$).

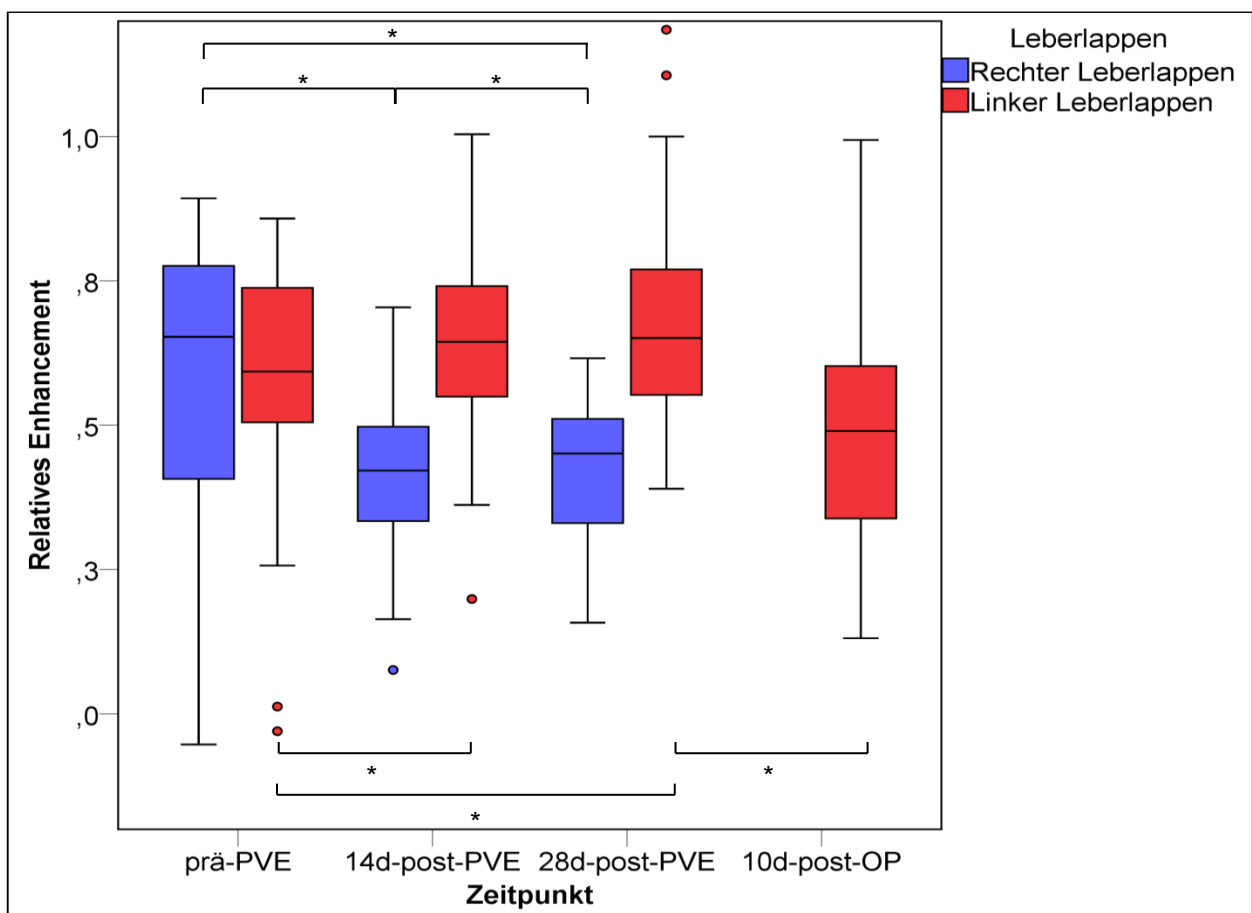


Diagramm 3: RE des RLL und des LLL zu den Zeitpunkten prä-PVE, 14d-post-PVE, 28d-post-PVE und 10d-post-OP

(* = $p < 0,05$)

3.3 Volumen

Diagramm 4 zeigt das Volumen des RLL und des LLL zu den vier Zeitpunkten. Es zeigte sich eine signifikante Größenzunahme des LLL über alle vier Zeitpunkte ($p < 0,05$), sowie eine signifikante Größenabnahme des RLL über alle vier Zeitpunkte ($p < 0,05$). Vor der PVE war das Volumen des RLL noch signifikant größer als das Volumen des LLL ($p < 0,05$). Nach der PVE bestand kein signifikanter Unterschied mehr im Volumen der beiden Leberlappen ($p > 0,05$).

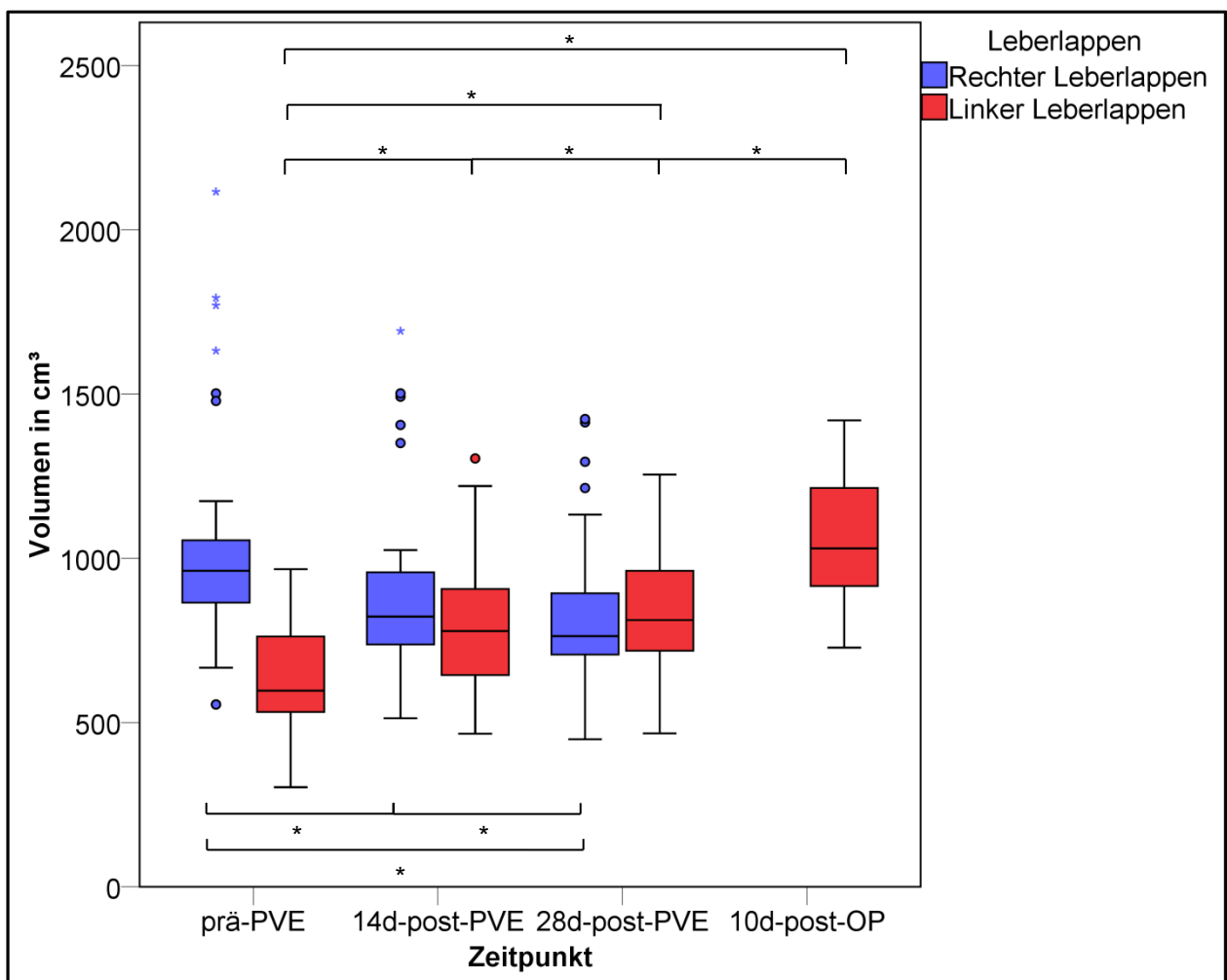


Diagramm 4: Volumen des RLL und des LLL zu den Zeitpunkten prä-PVE, 14d-post-PVE, 28d-post-PVE und 10d-post-OP (* = $p < 0,05$)

3.4 Kinetic Growth Rate

Das Diagramm 5 zeigt die KGR für die drei vorhandenen Messintervalle. Die KGR für das Intervall von prä-PVE zu 14d-post-PVE betrug $14,06 \pm 9,82\%/Woche$, für das Intervall prä-PVE zu 28d-post-PVE $8,85 \pm 4,95\%/Woche$ und für das Intervall von 14d-post-PVE zu 28d-post-PVE nur $3,65 \pm 3,56\%/Woche$.

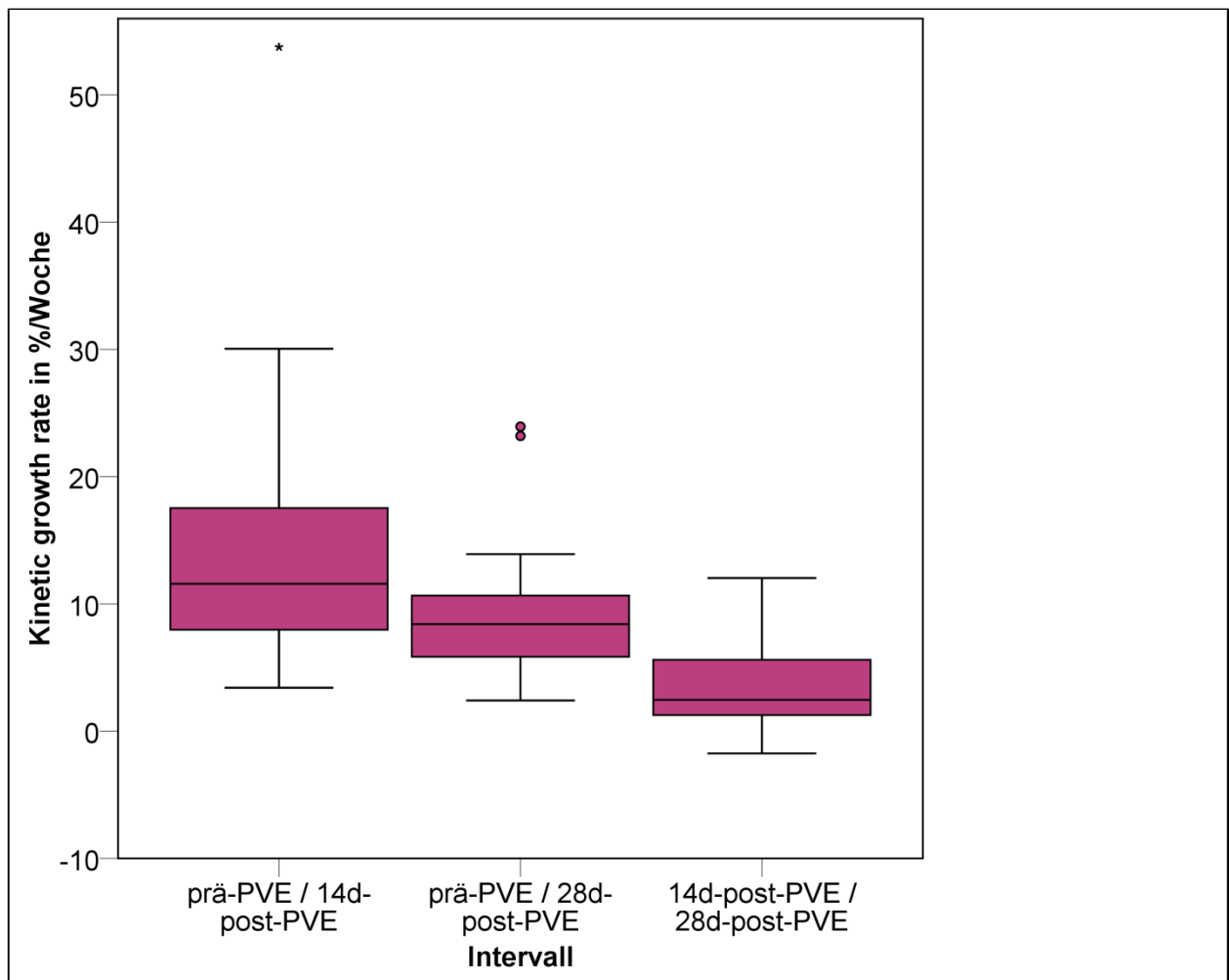


Diagramm 5: Kinetic Growth Rate für die Intervalle prä-PVE zu 14d-post-PVE, prä-PVE zu 28d-post-PVE sowie 14d-post-PVE zu 28d-post-PVE

Wie in Diagramm 6 und 7 dargestellt korrelierte die KGR im Intervall prä-PVE/14d-post-PVE und prä-PVE/28-post-PVE jeweils negativ mit dem gemessenen Volumen des LLL zum prä-PVE-Zeitpunkt ($r^2 = -0,47$ und $-0,62$; $p < 0,05$). Die KGR in sämtlichen Intervallen korrelierte weder mit dem RE noch mit dem HUI oder einem der erhobenen Laborparameter zum Zeitpunkt der PVE.

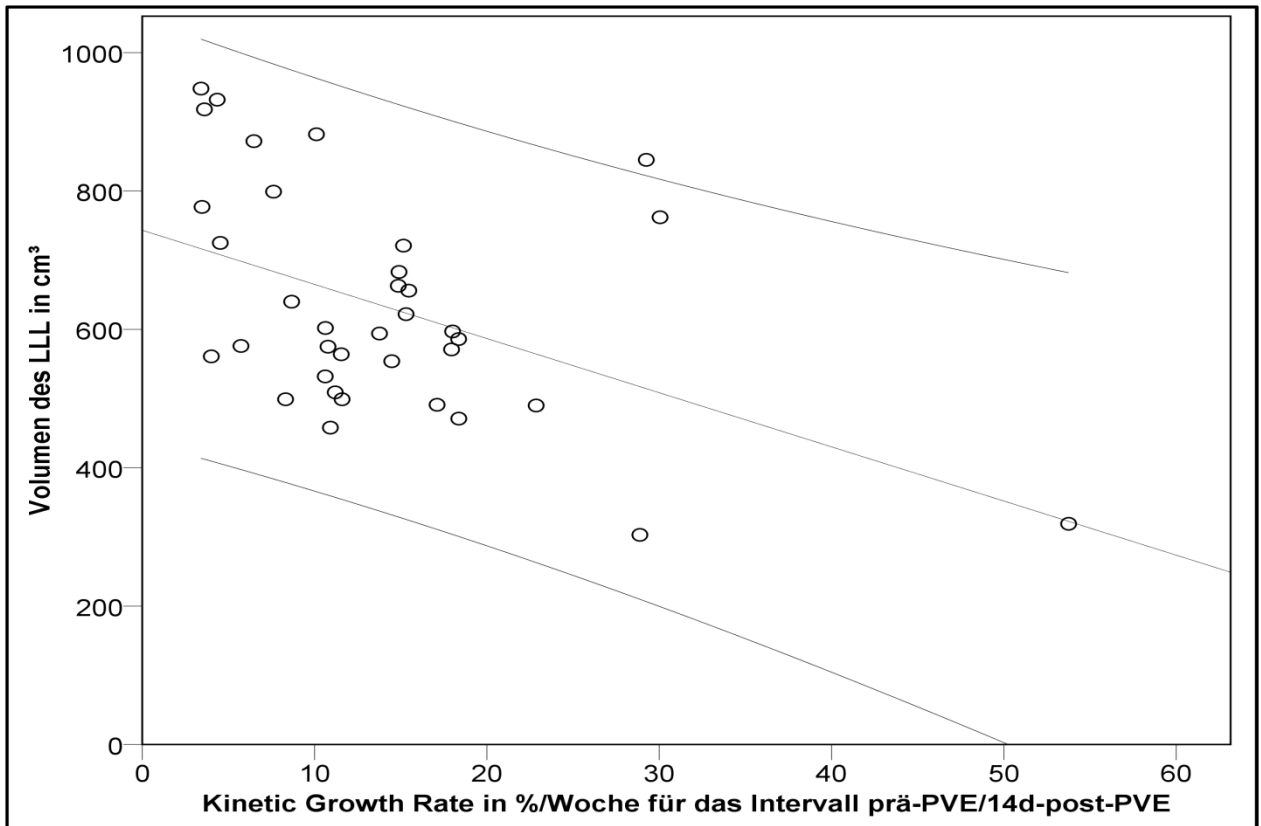


Diagramm 6: Korrelation zwischen der KGR im Intervall prä-PVE/14d-post-PVE und dem Volumen des LLL zum Zeitpunkt prä-PVE

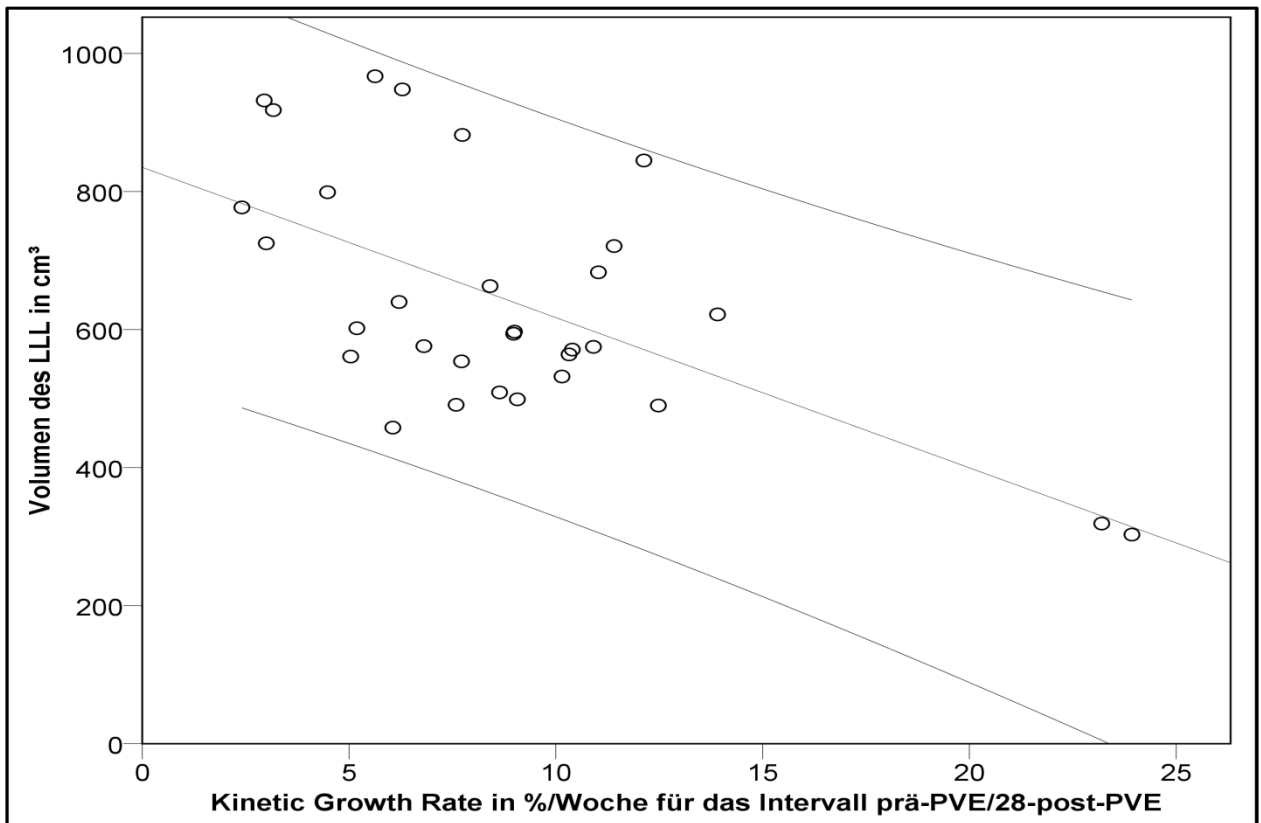


Diagramm 7: Korrelation zwischen der KGR im Intervall prä-PVE/28d-post-PVE und dem Volumen des LLL zum Zeitpunkt prä-PVE

3.5 Hepatocellular Uptake Index (HUI)

3.5.1 SI der Milz

Die SI der Milz in der hepatobiliären Phase zur Berechnung des HUI betrug zum Zeitpunkt prä-PVE 198 ± 36 , zum Zeitpunkt 14d-post-PVE 199 ± 30 , zum Zeitpunkt 28d-post-PVE 210 ± 39 und zum Zeitpunkt 10d-post-OP 194 ± 38 (siehe Diagramm 8).

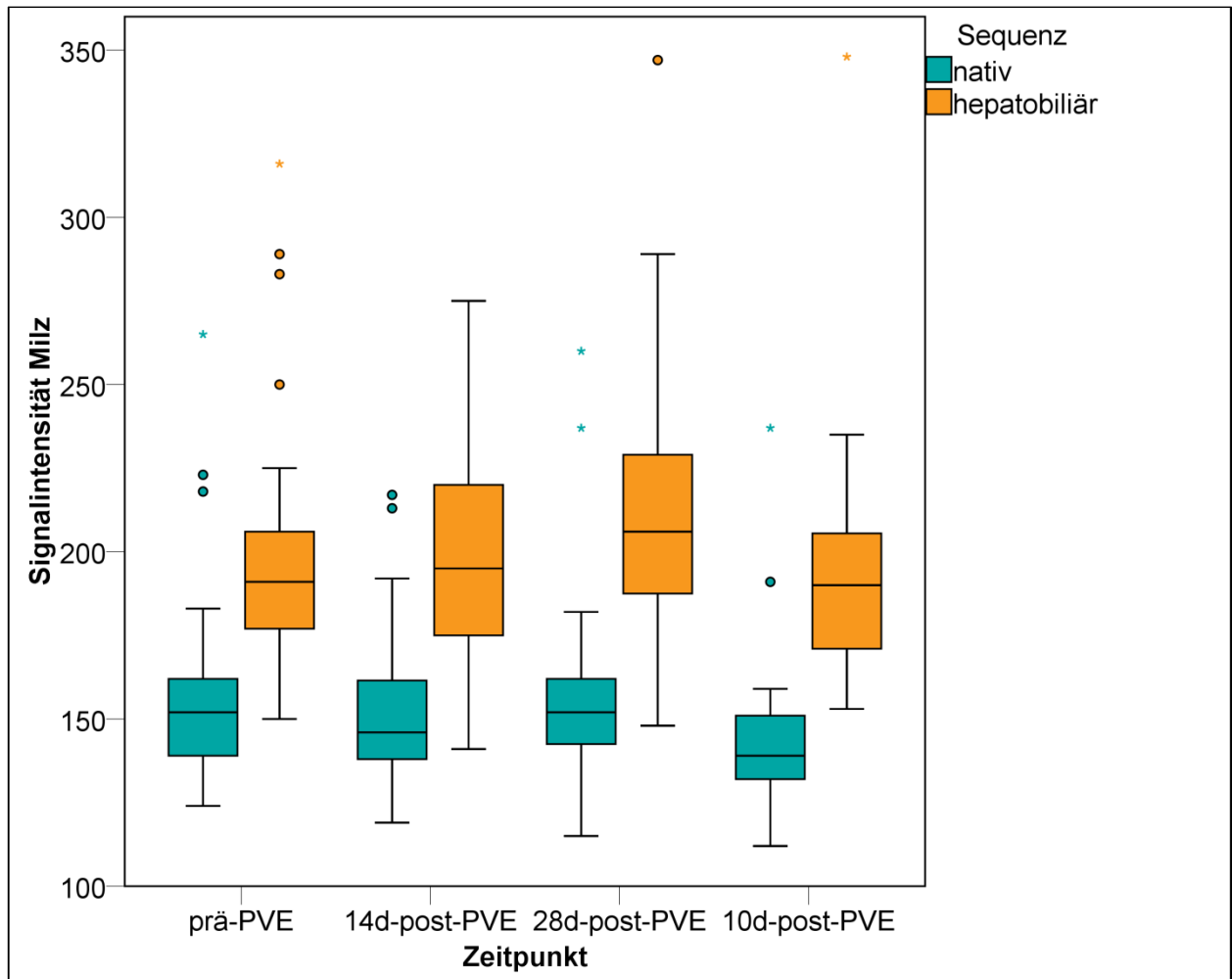


Diagramm 8: SI der Milz in der nativen und der hepatobiliären Phase zu den Zeitpunkten prä-PVE, 14d-post-PVE, 28d-post-PVE und 10d-post-OP

3.5.2 HUI

Diagramm 9 zeigt den Verlauf des HUI des RLL und des LLL über alle vier Zeitpunkte. Der HUI des RLL war zu den Zeitpunkten prä-PVE und 14d-post-PVE signifikant größer als der HUI des LLL. Zum Zeitpunkt 28d-post-PVE bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den HUI des RLL und des LLL.

Der HUI des RLL zeigte einen signifikanten Abfall vom Zeitpunkt prä-PVE zu 14d-post-PVE sowie vom Zeitpunkt prä-PVE zu 28d-post-PVE ($p < 0,05$). Zwischen dem Zeitpunkt 14d-post-PVE und 28d-post-PVE ergab sich zwar ein Abfall des HUI des RLL, jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$).

Der HUI des LLL zeigte einen signifikanten Anstieg vom Zeitpunkt prä-PVE zu 14d-post-PVE sowie vom Zeitpunkt prä-PVE zum Zeitpunkt 28d-post-PVE ($p < 0,05$). Zwischen dem Zeitpunkt 14d-post-PVE und 28d-post-PVE ergab sich zwar ein Anstieg des HUI des LLL, jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Der HUI des LLL zum 10d-post-OP Zeitpunkt war geringer als zu den Zeitpunkten vor der OP, jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$).

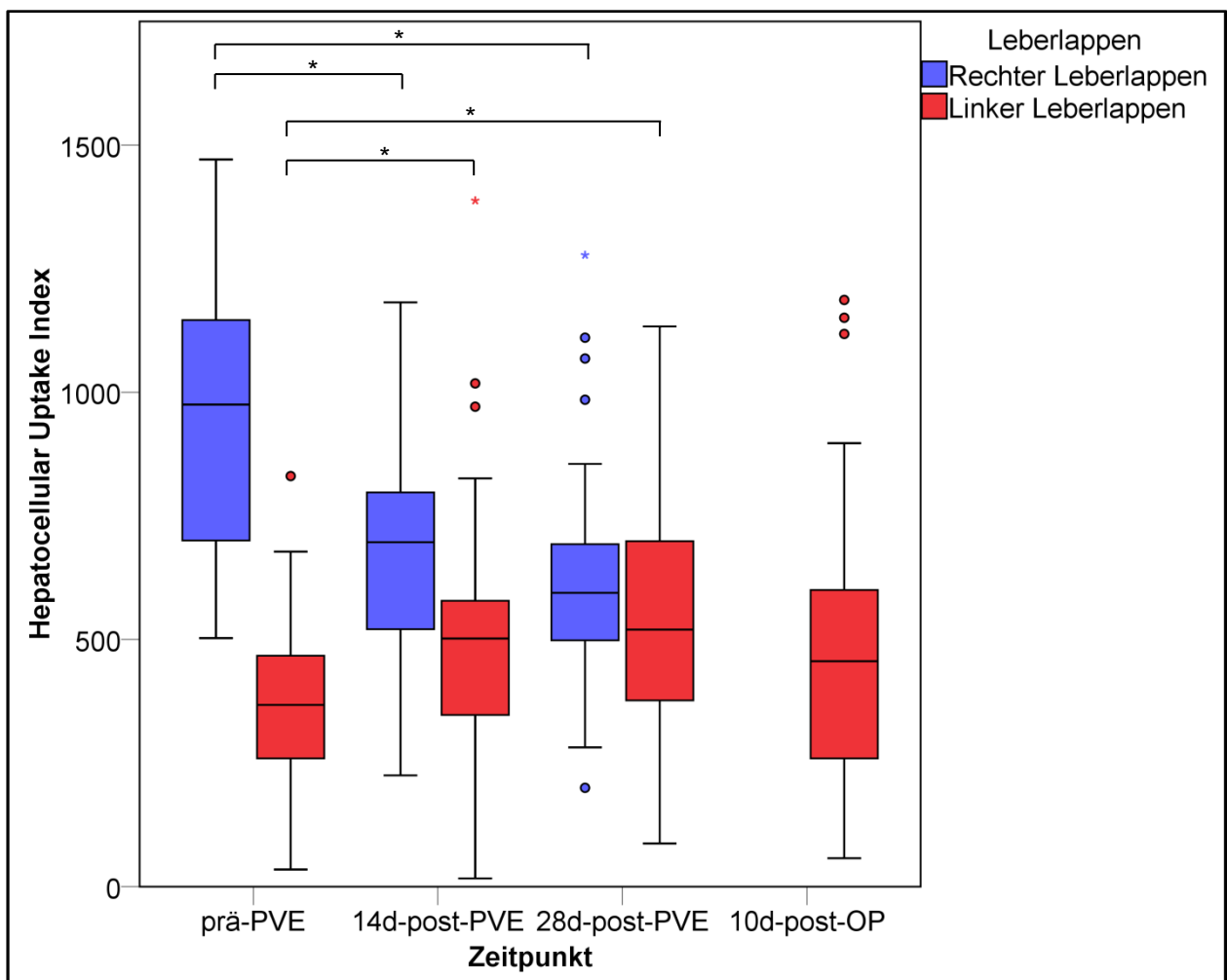


Diagramm 9: HUI des RLL und des LLL zu den Zeitpunkten prä-PVE, 14d-post-PVE, 28d-post-PVE und 10d-post-OP (* = $p < 0,05$)

3.6 RE und HUI der Patienten mit Hyperbilirubinämie

Diagramm 10 zeigt das RE für Patienten mit Hyperbilirubinämie. Es zeigte sich eine ähnliche Charakteristik wie bei der gesamten Studienpopulation mit einem Anstieg des RE des LLL nach der PVE sowie vom Zeitpunkt 14d-post-PVE zum Zeitpunkt 28d post-PVE, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p>0,05$). Nach der OP zeigte sich ein signifikanter Abfall des RE des LLL im Vergleich zum Zeitpunkt 28d-post-PVE ($p<0,05$).

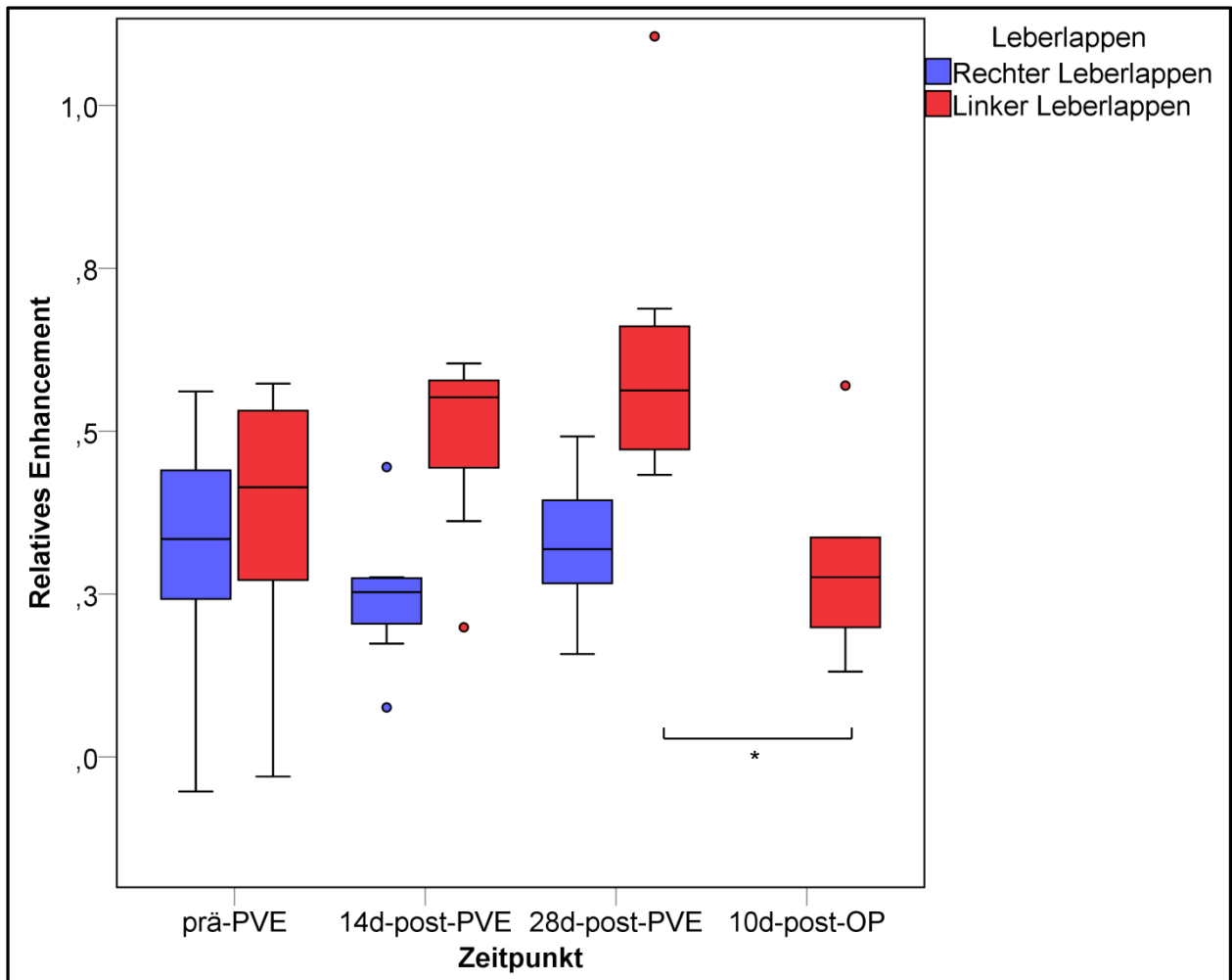


Diagramm 10: RE des RLL und des LLL der Patienten mit Hyperbilirubinämie zu den Zeitpunkten prä-PVE, 14d-post-PVE, 28d-post-PVE und 10d-post-OP (* = $p<0,05$)

Diagramm 11 zeigt den HUI für Patienten mit Hyperbilirubinämie. Auch hier zeigte sich eine ähnliche Charakteristik im Vergleich zu der gesamten Studienpopulation mit Anstieg des HUI des LLL nach der PVE und nach der OP, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p>0,05$).

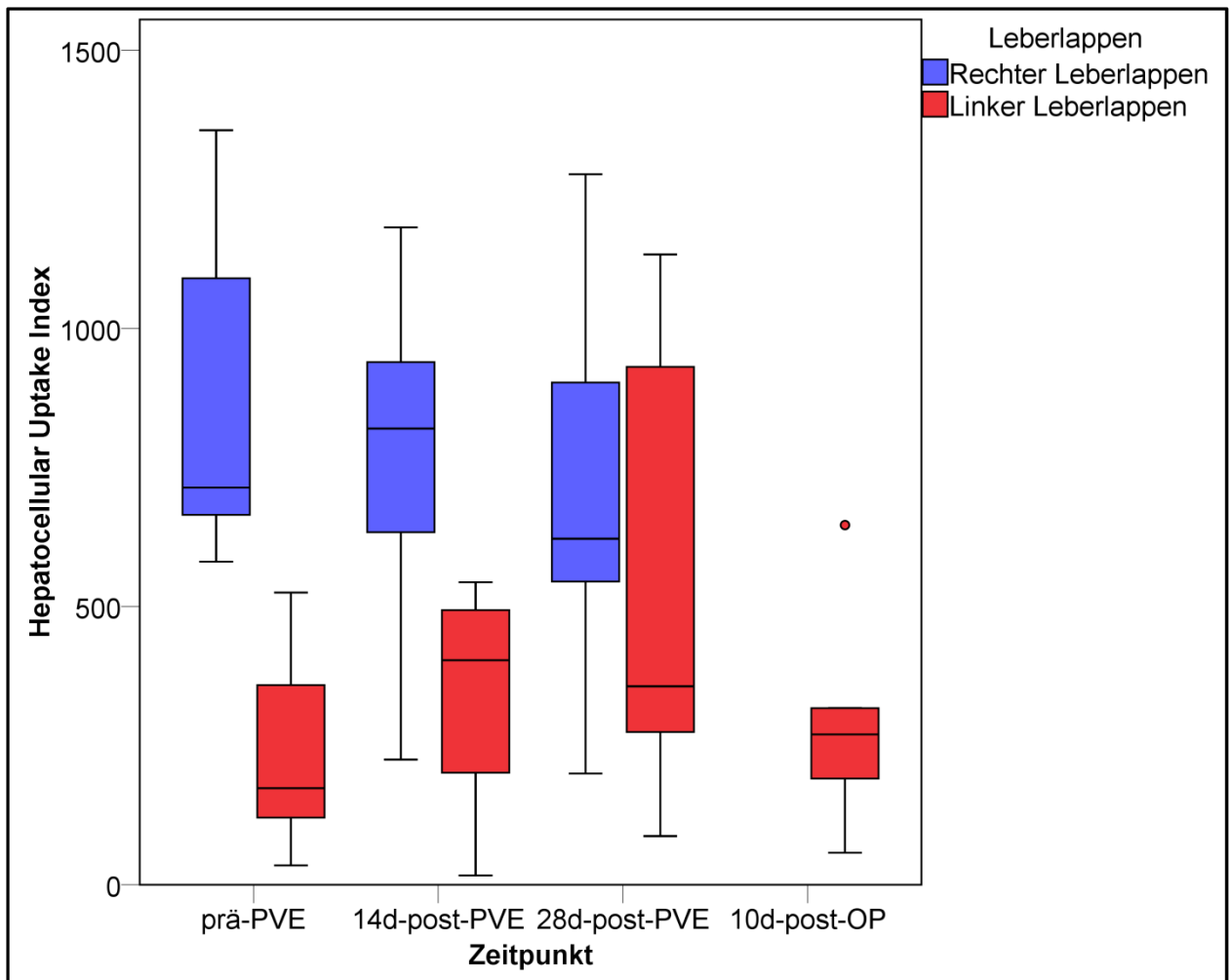


Diagramm 11: HUI des RLL und des LLL der Patienten mit Hyperbilirubinämie zu den Zeitpunkten prä-PVE, 14d-post-PVE, 28d-post-PVE und 10d-post-OP

3.7 Fat Signal Fraction

Die FSF betrug vor der PVE $3,15 \pm 7,74\%$ für den RLL, $2,72 \pm 6,31\%$ für den LLL und $2,93 \pm 6,70\%$ für die gesamte Leber (siehe Diagramm 12). Es bestand keine Korrelation zwischen der FSF und der KGR für alle Intervalle. Weiterhin bestand keine Korrelation zwischen der FSF und dem RE oder der FSF und dem HUI zu allen vier Zeitpunkten.

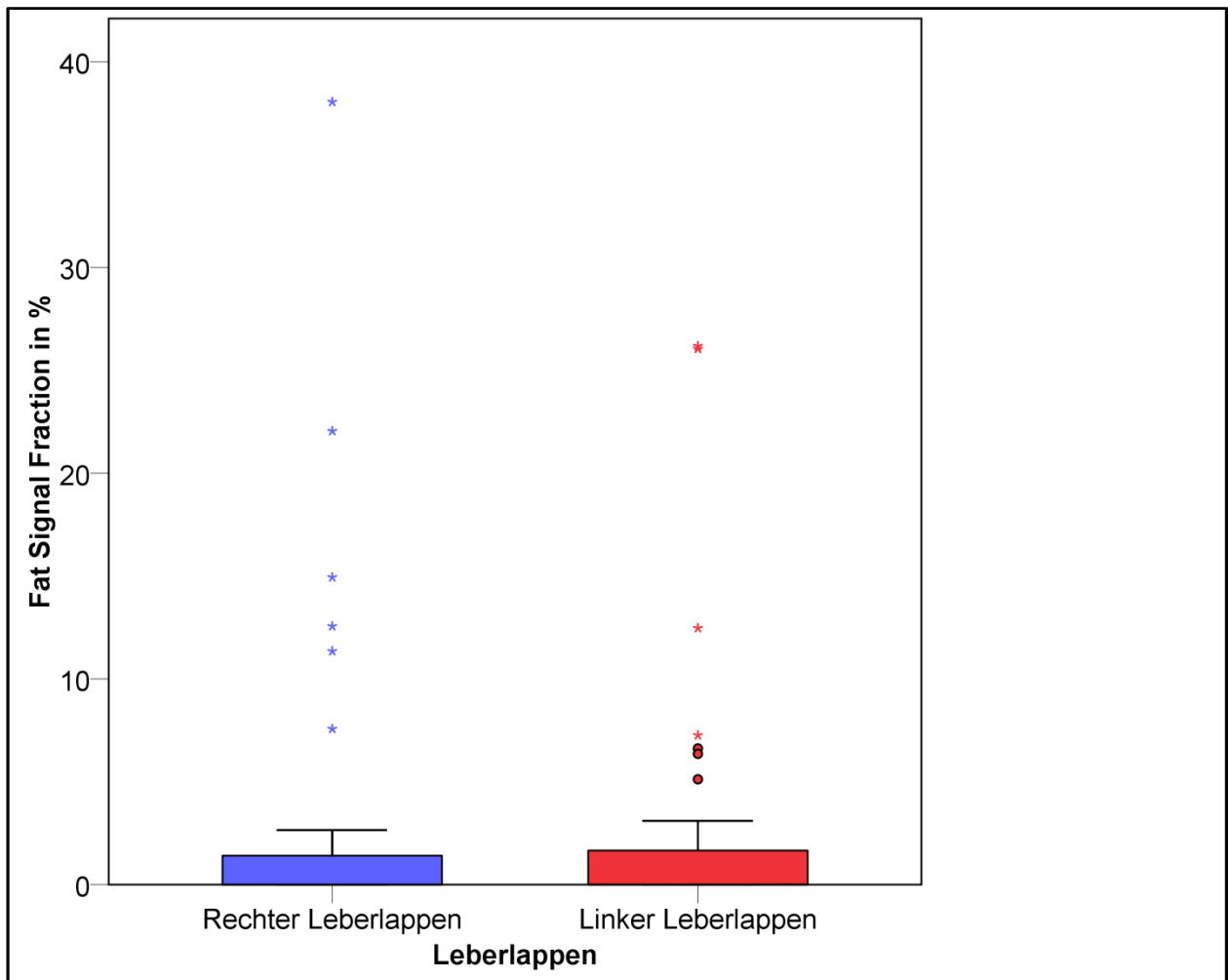


Diagramm 12: FSF des RLL und des LLL zum Zeitpunkt prä-PVE

3.8 Patientenalter

Das Alter der Patienten korrelierte negativ mit dem RE des RLL zum 14d-post-PVE Zeitpunkt ($r^2 = -0,343$; $p < 0,05$), sowie mit dem RE des LLL zum Zeitpunkt 10d-post-OP ($r^2 = -0,557$; $p < 0,05$; siehe Diagramm 13).

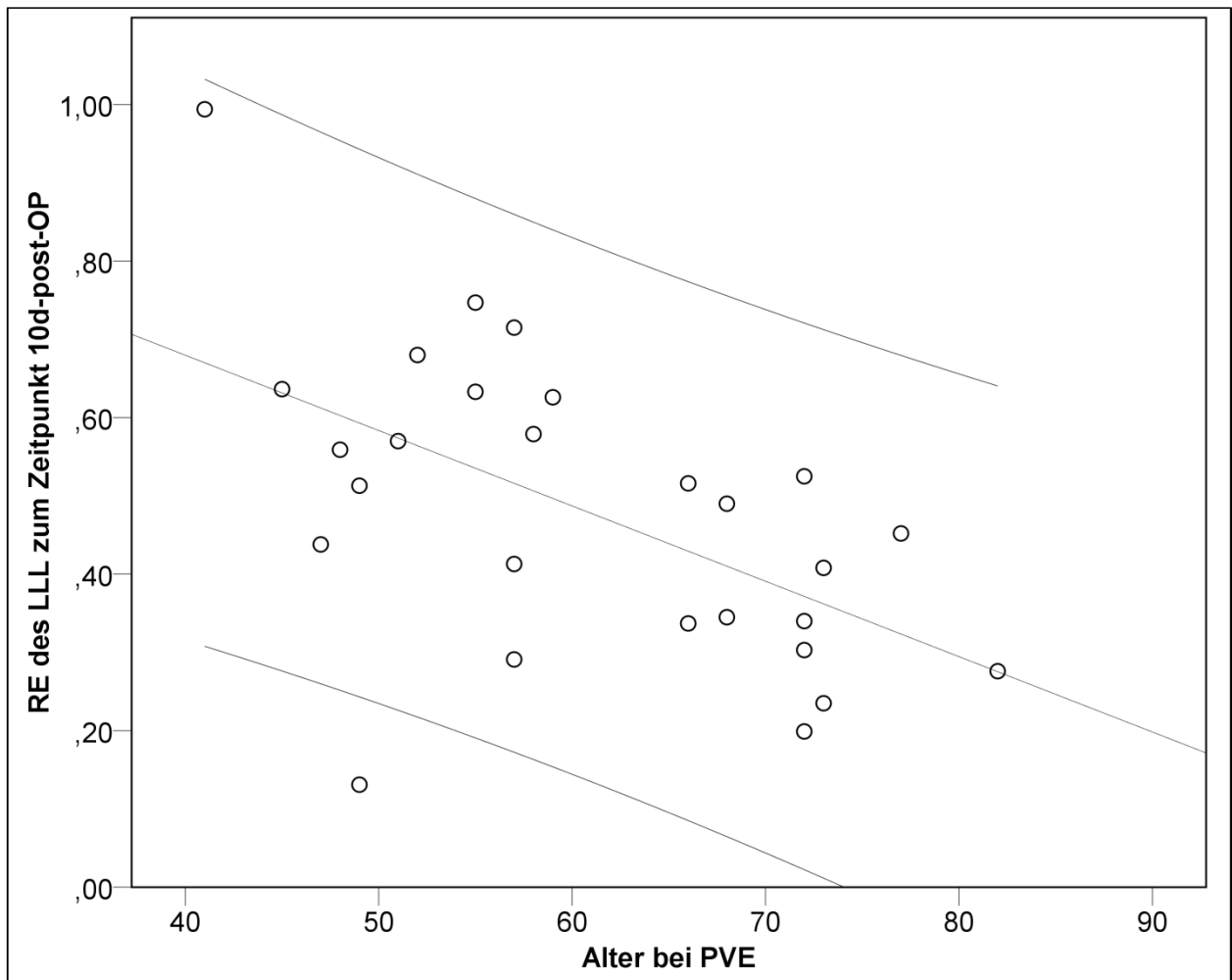


Diagramm 13: Korrelation zwischen Alter und dem RE des LLL zum Zeitpunkt 10d-post-OP

Das Alter der Patienten korrelierte auch negativ mit dem HUI des RLL zu den Zeitpunkten prä-PVE ($r^2 = -0,530$; $p < 0,05$; siehe Diagramm 14) und 14d-post-PVE ($r^2 = -0,624$; $p < 0,05$), sowie mit dem HUI des LLL zu den Zeitpunkten 14d-post-PVE ($r^2 = -0,455$; $p < 0,05$) und 10d-post-OP ($r^2 = -0,500$; $p < 0,05$).

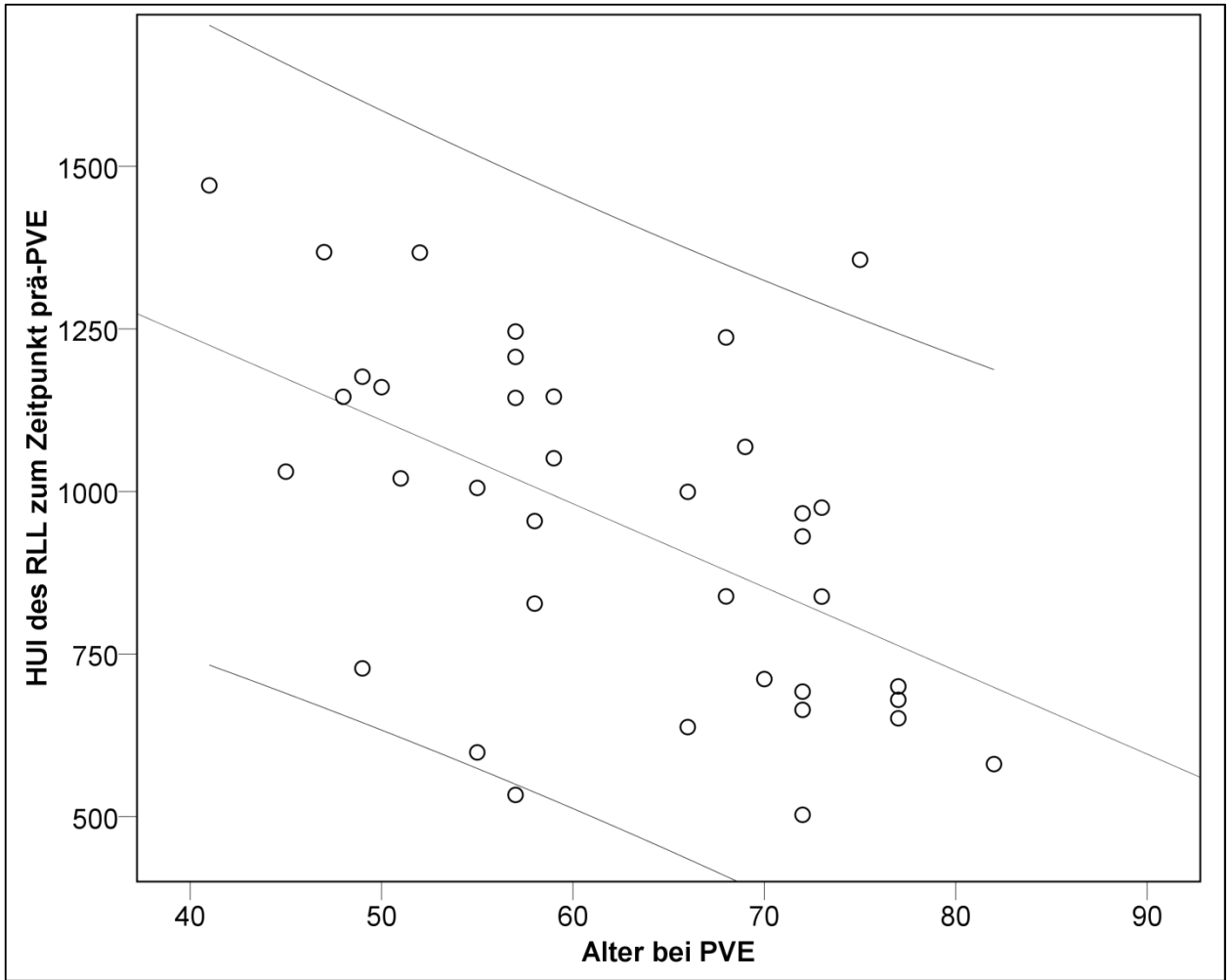


Diagramm 14: Korrelation zwischen Alter und dem HUI des RLL zum Zeitpunkt prä-PVE

3.9 Laborwerte

Tabelle 9: Übersicht der erhobenen Laborwerte zu den vier Messzeitpunkten

Laborwert	Zeitpunkt			
	prä-PVE	14d-post-PVE	28d-post-PVE	10d-post-OP
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	1,18 ± 1,41	0,72 ± 0,77	0,90 ± 0,64	1,27 ± 1,11
Albumin (g/L)	40,27 ± 4,32	37,65 ± 4,53	39,49 ± 4,75	30,71 ± 5,09
Quick-Wert (%)	97,76 ± 15,12	95,00 ± 12,79	97,46 ± 13,23	77,70 ± 12,99

3.9.1 Gesamt-Bilirubin

Bei acht Patienten lag auf Grund eines Verschlussikterus ein erhöhtes Gesamt-Bilirubin mit Werten zwischen 1,4 und 7,4 mg/dl vor. Patienten mit signifikanter Cholestase im linken Leberlappen (n = 13) erhielten vor PVE einen endoskopisch platzierten Stent in den linken Hauptgang.

Bis auf einen signifikanten Anstieg des Gesamt-Bilirubins nach OP im Vergleich zu den Werten zum Zeitpunkt 28d-post-PVE ($p < 0,05$) bestand keine signifikanter Unterschied zu den vier Zeitpunkten ($p > 0,05$).

Zum Zeitpunkt prä-PVE bestand eine negative Korrelation zwischen Gesamt-Bilirubin und dem RE des RLL ($r^2 = -0,676$; $p < 0,05$) und dem RE des LLL ($r^2 = -0,655$; $p < 0,05$; siehe Diagramm 15). Auch zwischen Gesamt-Bilirubin und dem HUI bestand eine negative Korrelation, jedoch nur für den LLL ($r^2 = -0,535$; $p < 0,05$, siehe Diagramm 16).

Auch postoperativ zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Gesamt-Bilirubin und dem RE des LLL ($r^2 = -0,656$; $p < 0,05$; siehe Diagramm 17) und zwischen Gesamt-Bilirubin und dem HUI des LLL ($r^2 = -0,536$; $p < 0,05$; siehe Diagramm 18).

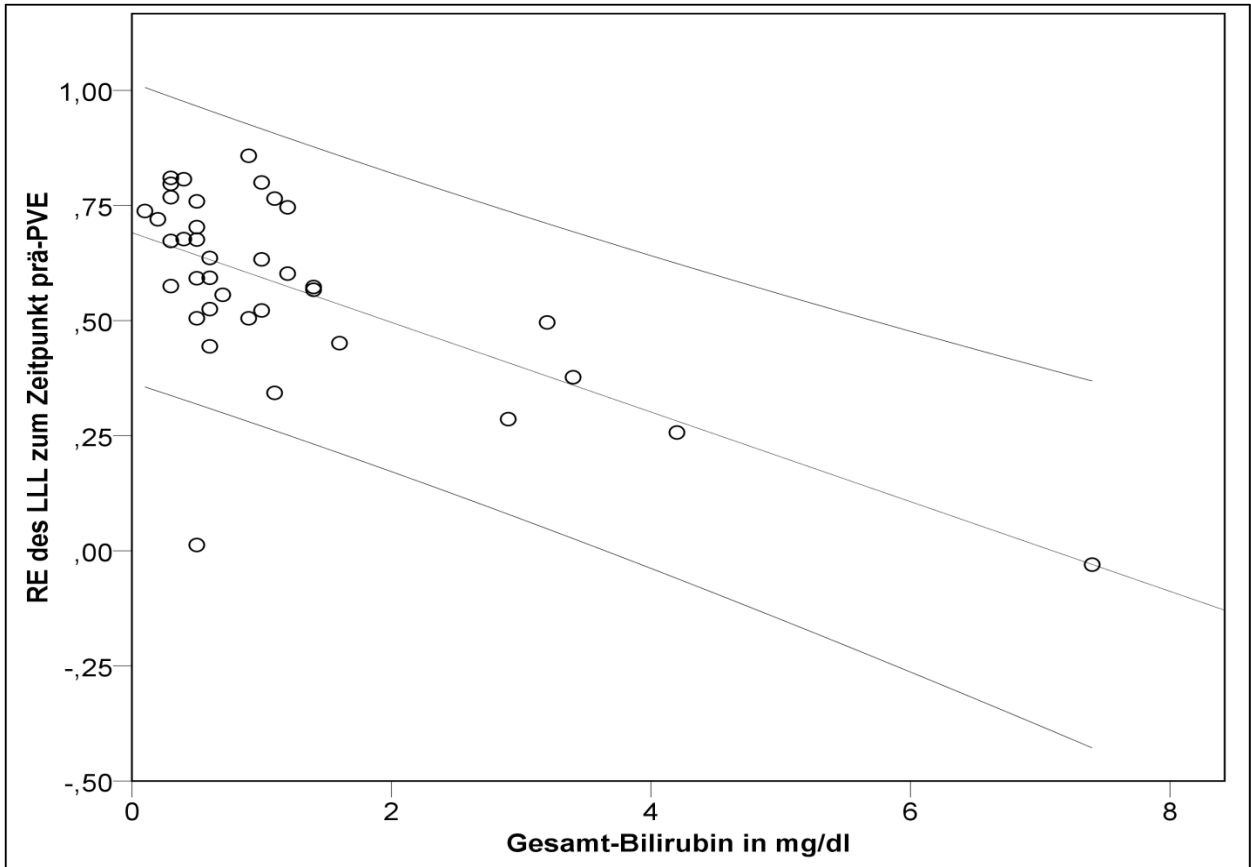


Diagramm 15: Korrelation zwischen Bilirubin und dem RE des LLL zum Zeitpunkt prä-PVE

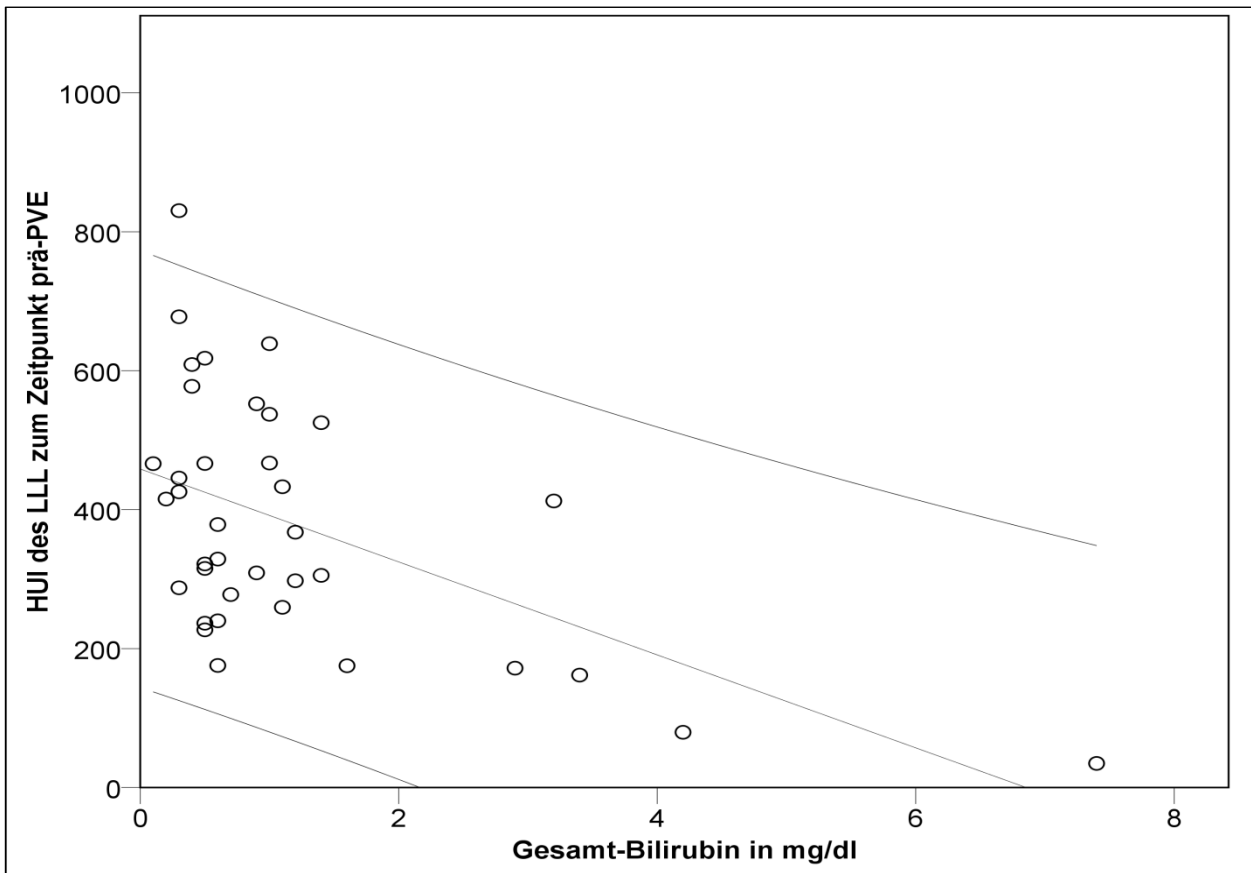


Diagramm 16: Korrelation zwischen Bilirubin und dem HUI des LLL zum Zeitpunkt prä-PVE

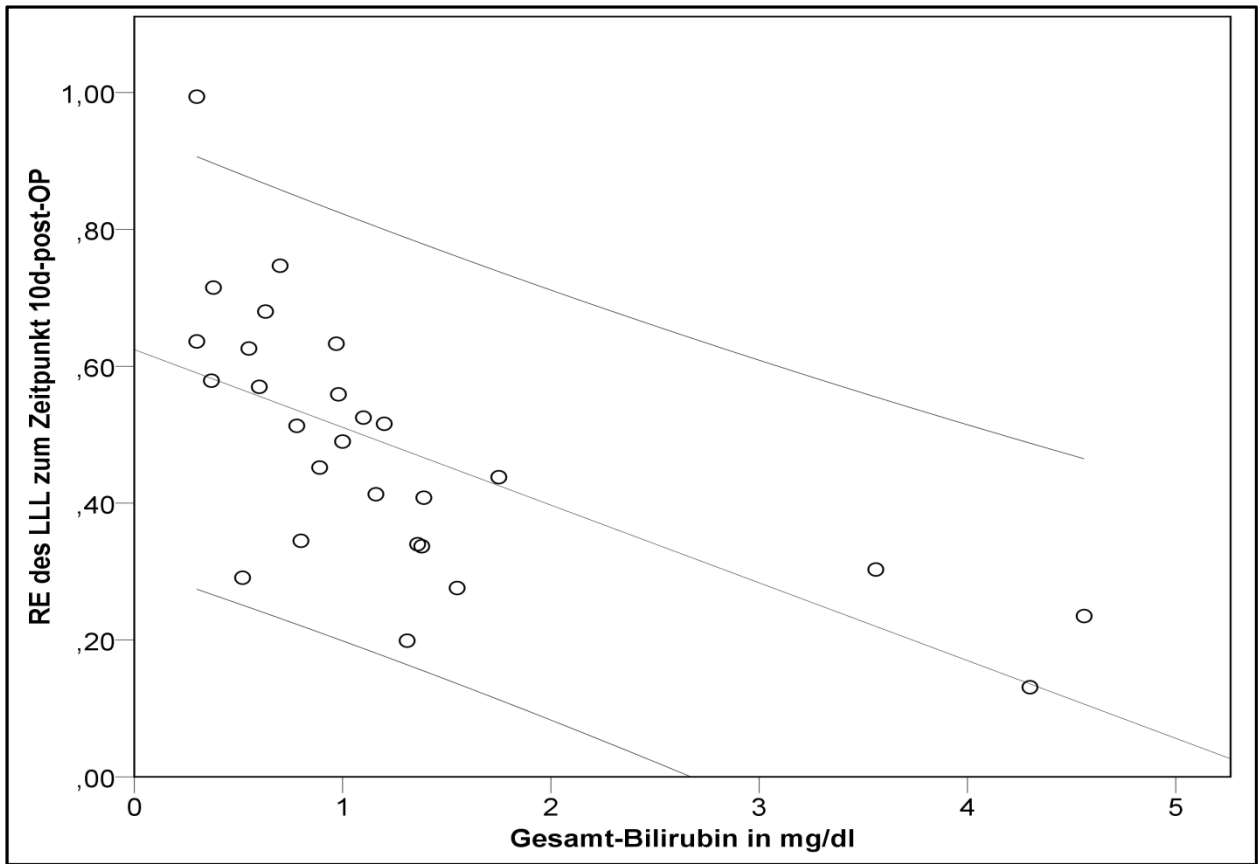


Diagramm 17: Korrelation zwischen Bilirubin und dem RE des LLL zum Zeitpunkt 10d-post-OP

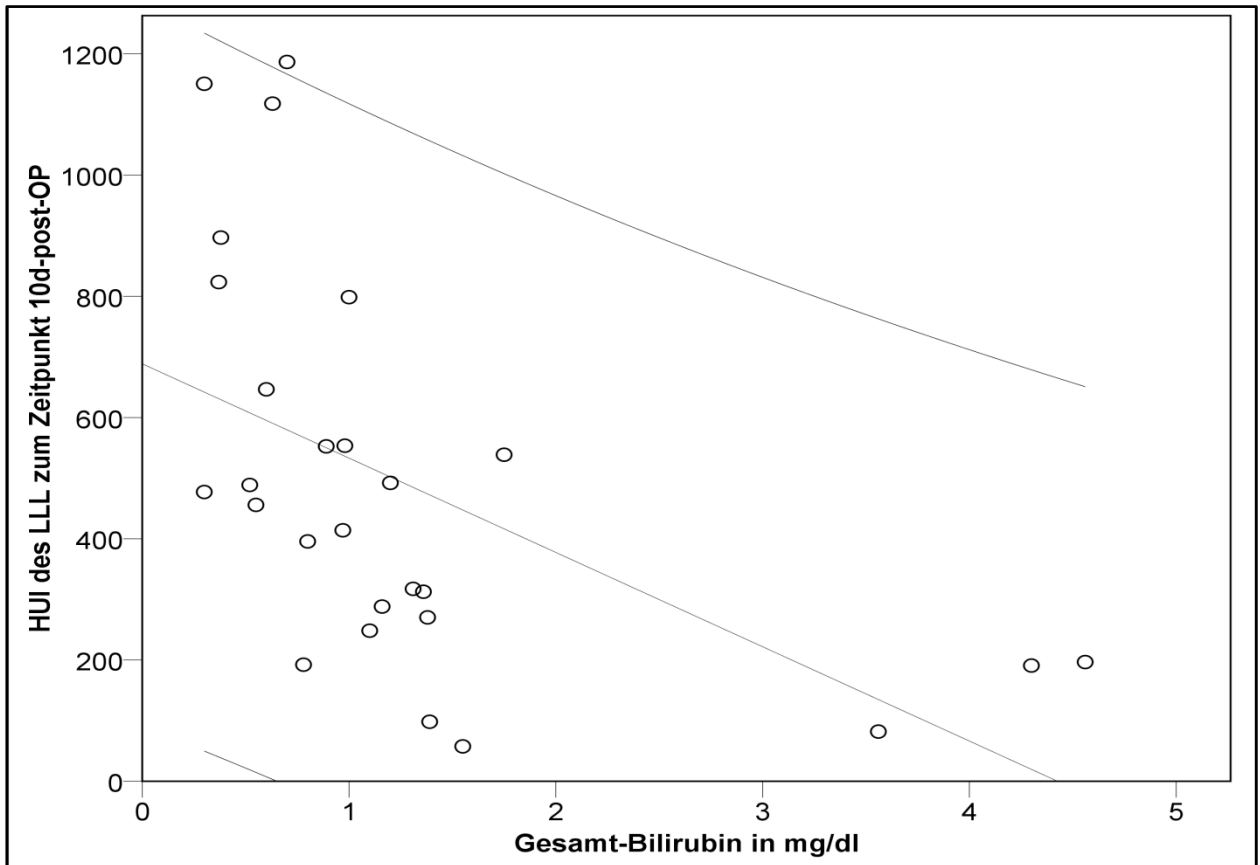


Diagramm 18: Korrelation zwischen Bilirubin und dem HUI des LLL zum Zeitpunkt 10d-post-OP

3.9.2 Albumin

Bis auf einen Abfall der Albumin-Werte nach der OP im Vergleich zu den Werten vor und nach der PVE ($p < 0,05$) bestand kein signifikanter Unterschied der erhobenen Albumin-Werte zu den vier Zeitpunkten ($p > 0,05$).

Außer einer Korrelation zwischen Albumin und dem RE des RLL zum Zeitpunkt prä-PVE ($r^2 = 0,389$; $p < 0,05$; siehe Diagramm 19) bestand keine Korrelation zwischen Albumin und dem RE oder Albumin und dem HUI. Auch nach der PVE und postoperativ bestand keine Korrelation zwischen Albumin und dem RE oder Albumin und dem HUI.

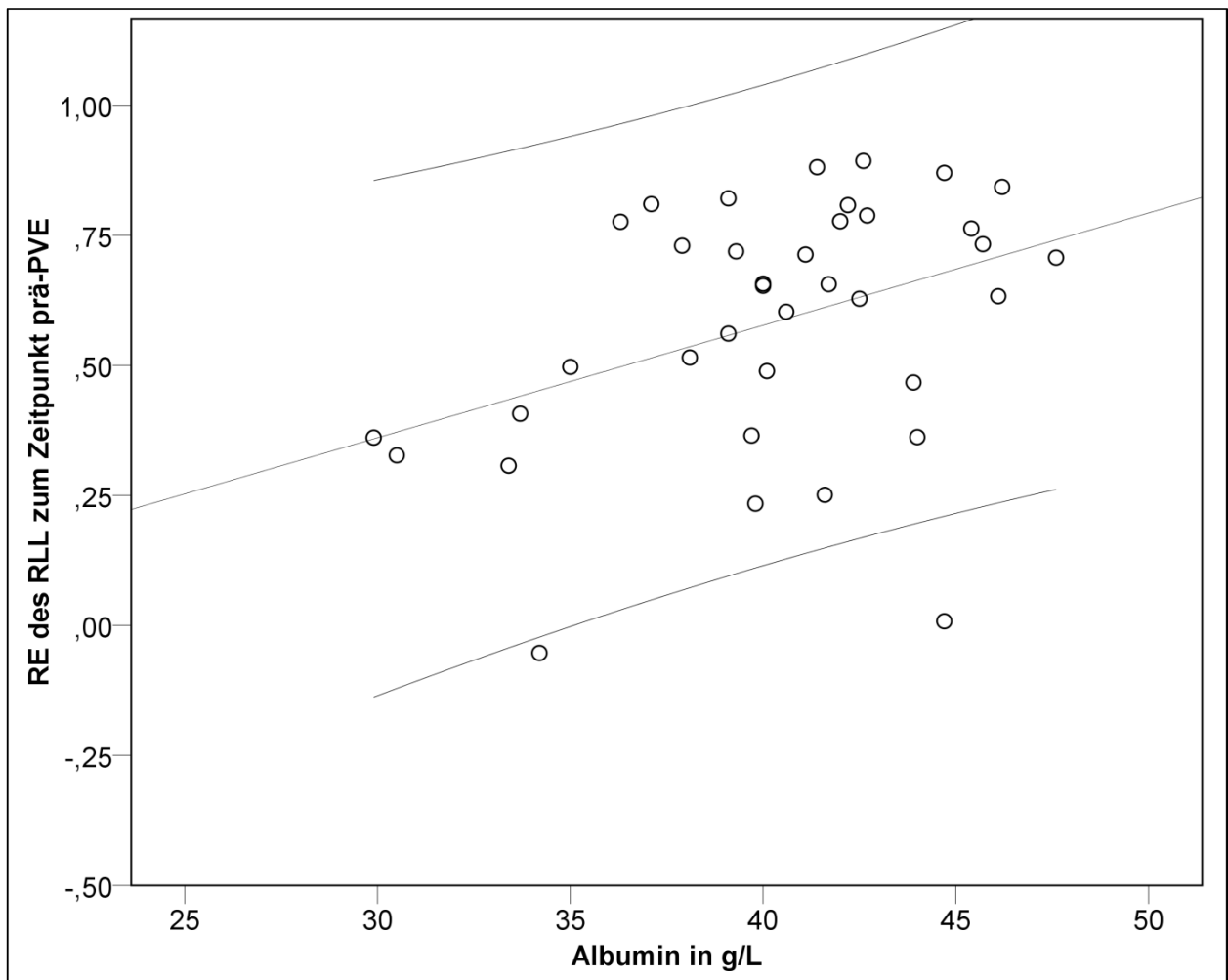


Diagramm 19: Korrelation zwischen Albumin und dem RE des RLL zum Zeitpunkt prä-PVE

3.9.3 Quick-Wert

Bis auf einen signifikanten Abfall der Quick-Werte nach der OP im Vergleich zu den Werten vor und nach der PVE ($p < 0,05$) bestand kein signifikanter Unterschied zu den vier Zeitpunkten ($p > 0,05$).

Es bestand keine Korrelation zwischen Quick-Wert und dem RE oder Quick-Wert und dem HUI zum Zeitpunkt prä-PVE. Nach der PVE zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Quick-Wert und dem RE sowie Quick-Wert und dem HUI des RLL ($r^2 = 0,491$ und $r^2 = 0,431$; $p < 0,05$). Postoperativ korrelierte nur der HUI des LLL mit dem Quick-Wert ($r^2 = 0,426$; $p < 0,05$, siehe Diagramm 20).

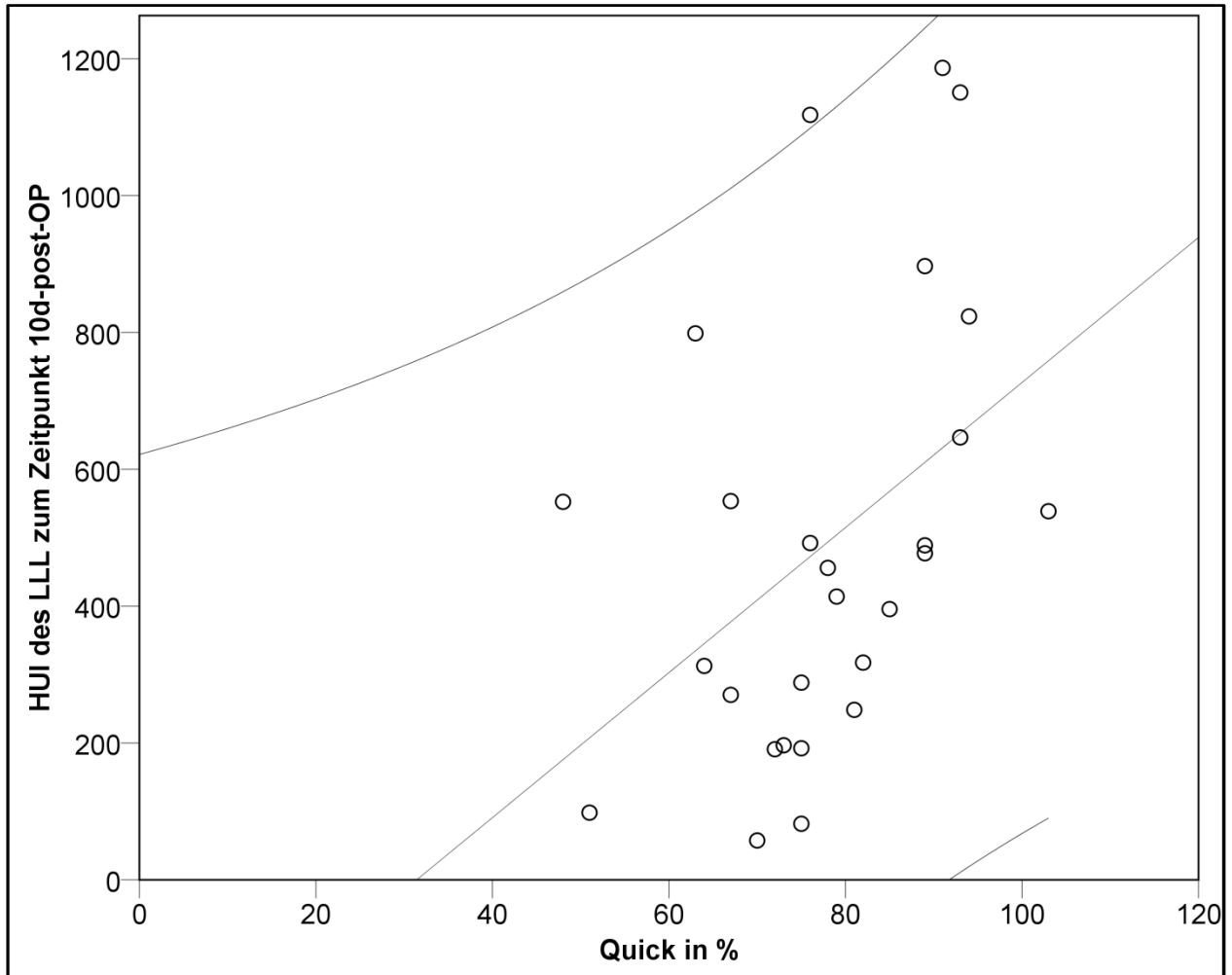


Diagramm 20: Korrelation zwischen Quick und dem HUI des LLL zum Zeitpunkt 10d-post-OP

3.10 LiMAx

Tabelle 10: Übersicht der erhobenen LiMAx-Werte zu den vier Messzeitpunkten

Zeitpunkt	prä-PVE	14d-post-PVE	28d-post-PVE	10d-post-OP
LiMAx-Wert	424 ± 113,6	461 ± 158,9	437 ± 119,7	251 ± 100,7

Bis auf einen signifikanten Abfall der LiMAx-Werte nach der OP im Vergleich zu den Werten vor und nach der PVE ($p < 0,05$) bestand kein signifikanter Unterschied zu den vier Zeitpunkten ($p > 0,05$).

Zum Zeitpunkt prä-PVE bestand eine Korrelation zwischen dem LiMAx-Wert und dem RE des RLL ($r^2 = 0,452$; $p < 0,05$) und des LLL ($r^2 = 0,399$; $p < 0,05$, siehe Diagramm 21). Auch zwischen dem LiMAx-Wert und dem HUI bestand eine Korrelation, jedoch nur für den HUI des LLL ($r^2 = 0,380$; $p < 0,05$, siehe Diagramm 22).

Postoperativ zeigte sich eine Korrelation zwischen dem LiMAx-Wert und dem RE des LLL ($r^2 = 0,488$; $p < 0,05$; siehe Diagramm 23) und zwischen dem LiMAx-Wert und dem HUI des LLL ($r^2 = 0,688$; $p < 0,05$, siehe Diagramm 24).

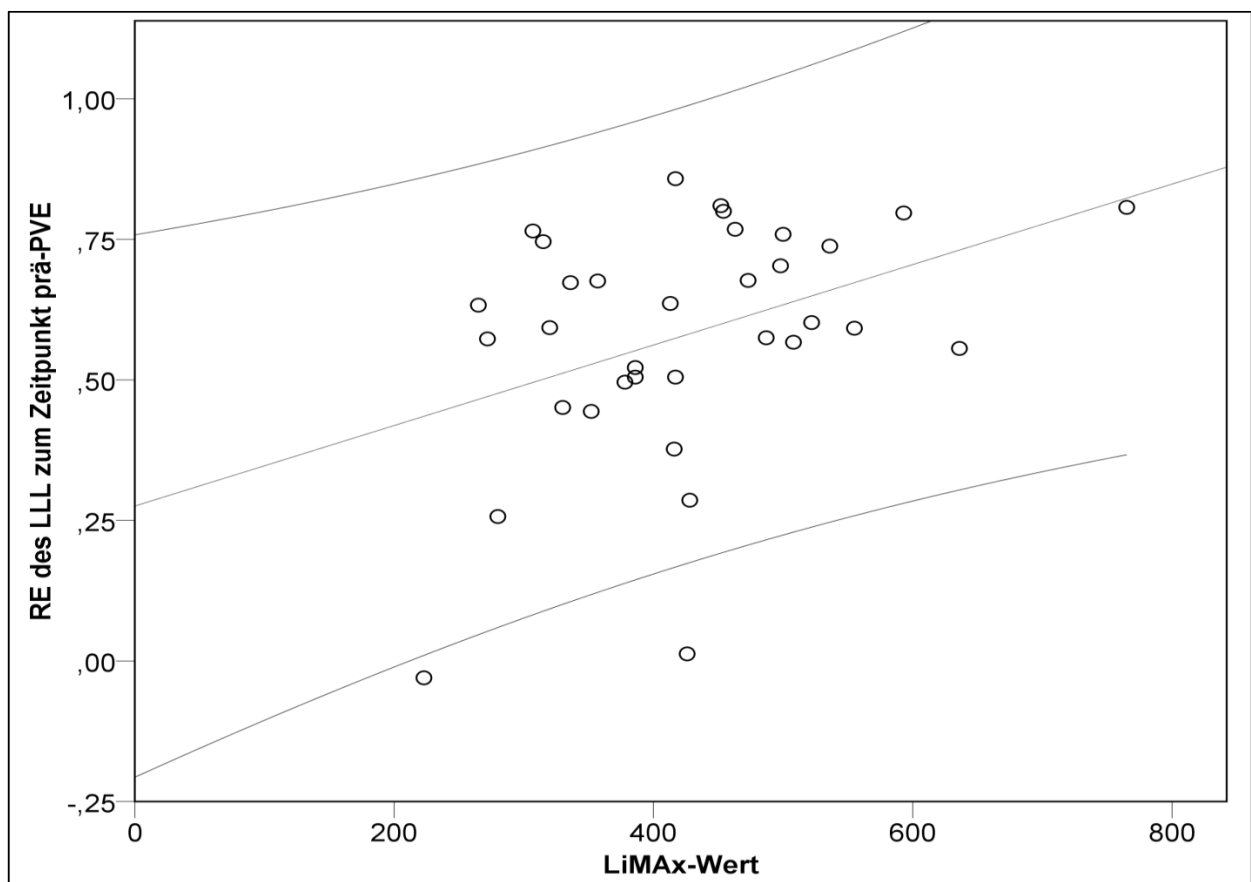


Diagramm 21: Korrelation zwischen LiMAx-Wert und dem RE des LLL zum Zeitpunkt prä-PVE

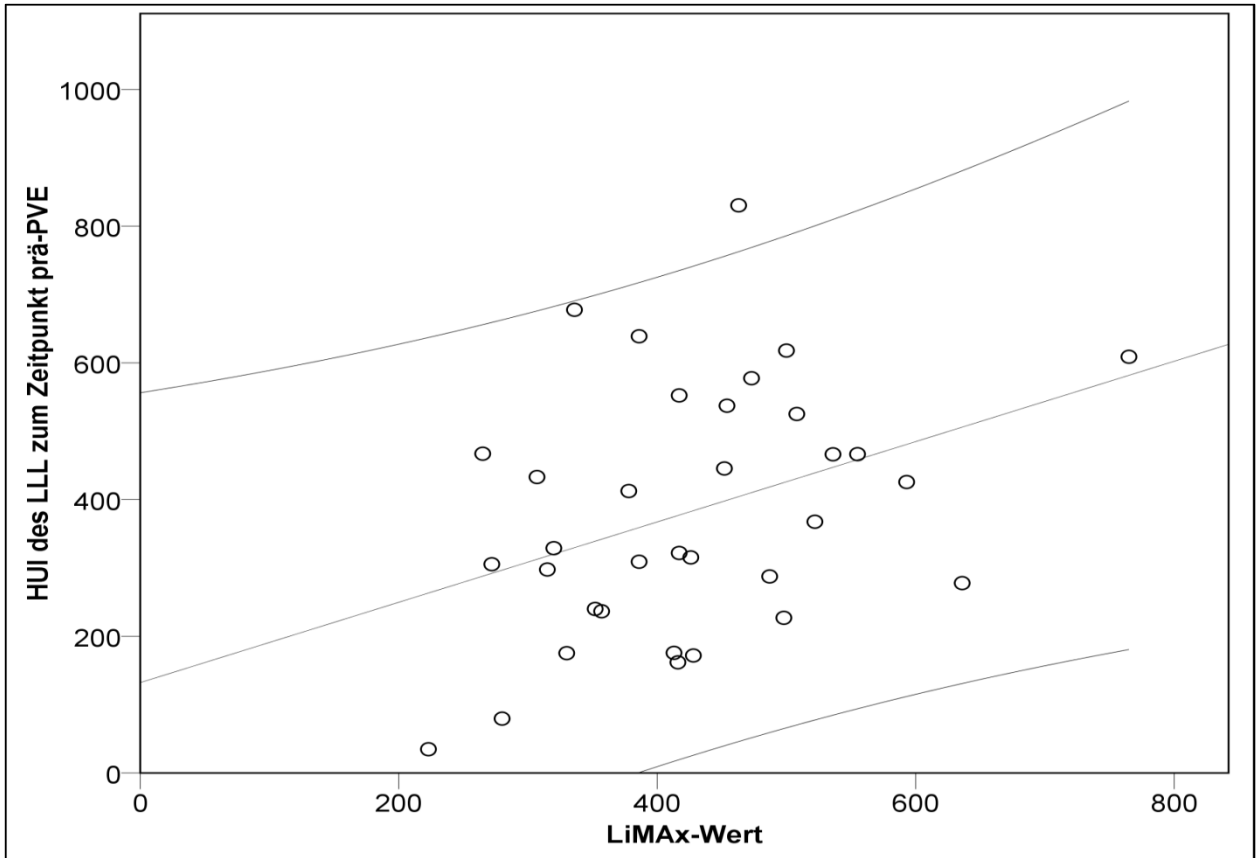


Diagramm 22: Korrelation zwischen LiMAx-Wert und dem HUI des LLL zum Zeitpunkt prä-PVE

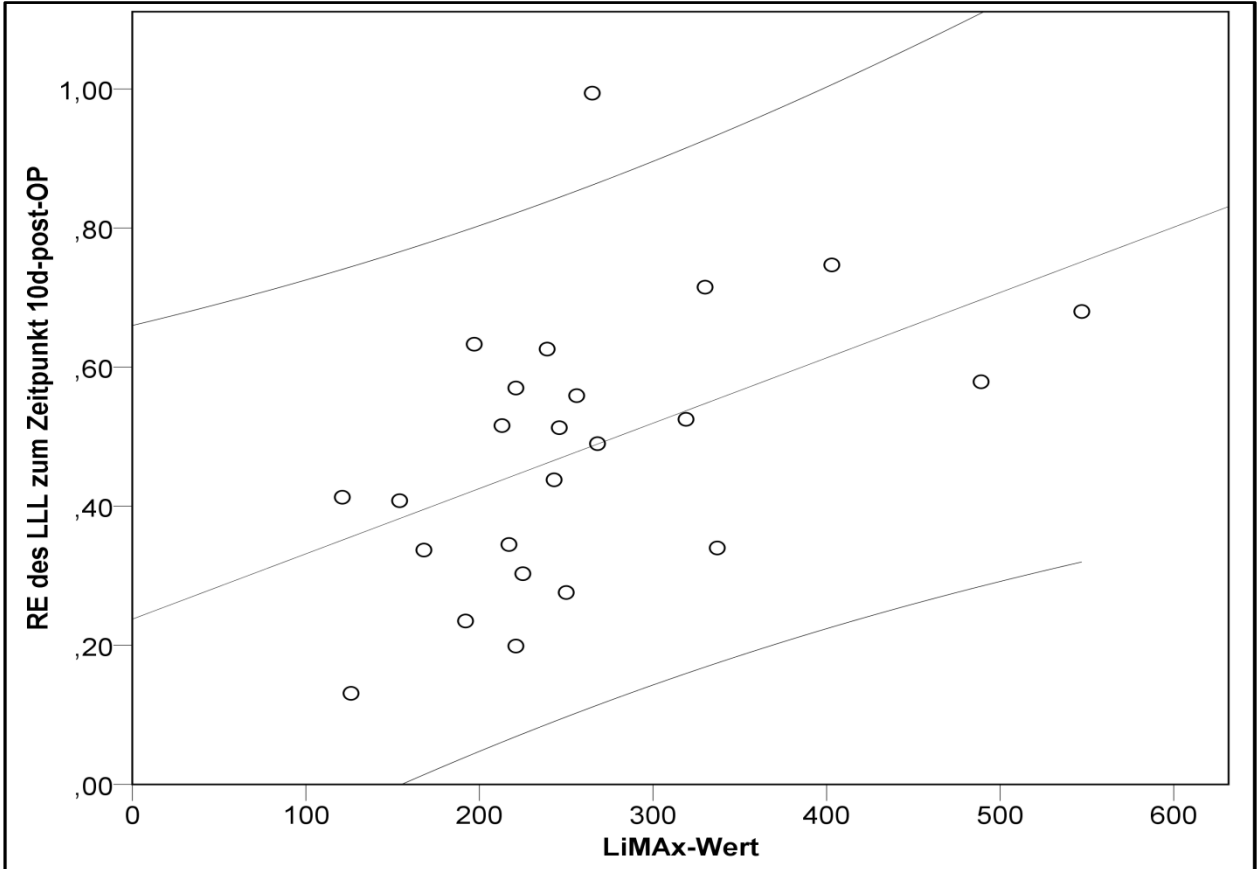


Diagramm 23: Korrelation zwischen LiMAx-Wert und dem RE des LLL zum Zeitpunkt 10d-post OP

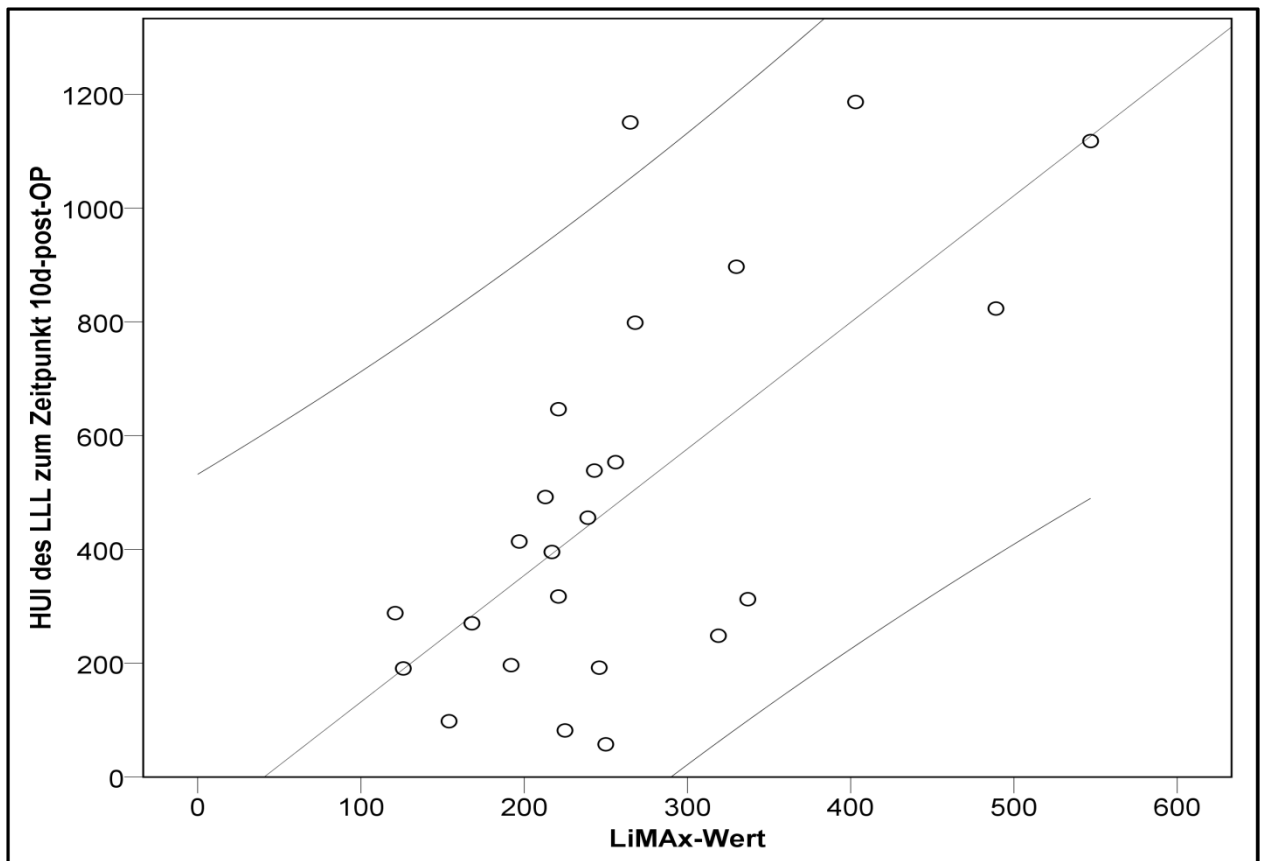


Diagramm 24: Korrelation zwischen LiMAx-Wert und dem HUI des LLL zum Zeitpunkt 10d-post-OP

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob mittels Gd-EOB-DTPA-gestützter MRT eine Darstellung der sich ändernden Leberfunktion nach einer PVE und einer Leberteileresektion möglich ist. Hierzu erhielten 37 Patienten vor einer PVE, 14 und 28 Tage nach der PVE, sowie 10 Tage nach der OP (Hemihepatektomie rechts oder erweiterte Hemihepatektomie rechts) eine MRT mit der Gabe von Gd-EOB-DTPA. Aus den MRT-Daten erfolgte die Messung der SI und des Volumens mit anschließender Berechnung des RE, des HUI, der KGR und der FSF jeweils für den RLL und den LLL. Zusätzlich erfolgte die Erhebung von Laborwerten (Gesamt-Bilirubin, Albumin, Quick-Wert) und LiMAx-Werten.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Während die nativ gemessene SI keine Unterschiede zu den vier Zeitpunkten zeigte, ergab sich für die SI des LLL in der hepatobiliären Phase ein signifikanter Abfall nach der OP. Das RE des RLL zeigte einen Abfall nach der PVE. Das RE des LLL nahm nach der PVE kontinuierlich zu, war nach der OP dann jedoch geringer als zu allen Zeitpunkten zuvor.

Das Volumen des RLL nahm nach der PVE kontinuierlich ab, während das Volumen des LLL sowohl nach der PVE als auch nach der OP einen Anstieg aufwies. Die KGR zeigte den größten Wert für den LLL in den ersten 14 Tagen nach der PVE ohne eine Korrelation zwischen der KGR und dem RE, zwischen der KGR und dem HUI oder zwischen der KGR und den erhobenen Laborparametern aufzuweisen. Der HUI des RLL nahm nach der PVE kontinuierlich ab. Der HUI des LLL nahm nach der PVE zu. Nach der OP zeigte der HUI des LLL einen Abfall, welcher jedoch nicht statistisch signifikant war.

Die FSF korrelierte weder mit der KGR noch mit dem RE oder dem HUI zu allen Zeitpunkten. Das Alter der Patienten korrelierte negativ mit dem RE und dem HUI zu einigen Zeitpunkten.

Bis auf eine signifikante Veränderung nach der OP im Vergleich zu den Werten vor und nach der PVE, zeigte sich keine signifikante Veränderung der Laborparameter über alle vier Zeitpunkte. Das Gesamt-Bilirubin gemessen im Blutserum korrelierte sowohl negativ mit dem RE als auch mit dem HUI des LLL zum Zeitpunkt vor der PVE sowie postoperativ. Albumin und Quick-Wert zeigten zum Zeitpunkt der PVE keine Korrelation mit dem RE oder dem HUI des LLL.

Die erhobenen LiMax-Werte zeigten bis auf einen signifikanten Abfall nach der OP im Vergleich zu den Werten vor und nach der PVE keine signifikante Veränderung über alle vier Zeitpunkte. Die LiMax-Werte korrelierten sowohl mit dem RE als auch mit dem HUI des LLL zum Zeitpunkt der PVE und postoperativ.

4.2 Beurteilung der Methoden

Die vorliegende Studie entsprach einem prospektiven Studiendesign, welches im Rahmen der an der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführten PVE-Studie u.a. gezielt darauf ausgelegt war, mittels Gd-EOB-DTPA-gestützten MRT-Untersuchungen die Darstellung der Leberfunktion nach einer PVE und Leberteilresektion zu überprüfen.

Die PVE bietet mit der therapeutisch induzierten Heterogenität der Leberfunktion ein optimales Modell, um unterschiedliche Entwicklungen der Leberfunktion intraindividuell zu testen. Zum heutigen Zeitpunkt gibt es nur sehr wenige Studien, die sich dieses Modells bedienen. Diese Studien weisen zudem nur sehr geringe Fallzahlen und keine Auswertung der postoperativ erhobenen MRT-Parameter aus (11,60).

Die Durchführung der MRT-Untersuchungen sowie die Erhebung der Laborparameter und LiMAx-Tests erfolgten unabhängig von den die Datenauswertung durchführenden Personen.

Sämtliche zur Auswertung verwendeten MRT-Untersuchungen wurden an demselben Gerät mit, über alle Patienten und alle Zeitpunkte hinweg, denselben MRT-Sequenzen durchgeführt, was eine gute interindividuelle Vergleichbarkeit ermöglicht.

Die Ermittlung des Volumens erfolgte in dieser Arbeit sowohl für das gesamte Lebervolumen als auch für das Volumen des LLL mittels manuellen Nachzeichnens der Grenzen der gesamten Leber bzw. des LLL. Dies ermöglicht zwar ein relativ exaktes Ergebnis, benötigt für die Auswertung jedoch mehr Zeit als die Schätzung nach Formeln z.B. nach Vauthey et al. ($\text{Lebervolumen} = -794.41 \times 1,267.28 \times \text{Körperoberfläche in m}^2$) oder mittels automatisierter Auswertung von MRT-Bilddaten (64). Zum jetzigen Zeitpunkt konnte keine der entwickelten automatischen Volumetrie- Messungen der Leber gleichwertige Ergebnisse wie eine manuelle Volumetrie erzielen, sodass eine manuelle Messung die einzig valide Option bietet. Zur Abschätzung des verbleibenden Lebervolumens nach Operation ist ohnehin eine individuelle Festlegung der Resektionsgrenze durch die Operateure notwendig.

Die Erhebung der Laborwerte erfolgte retrospektiv. Es musste damit auf Laborparameter zurückgegriffen werden, welche bei allen Patienten vorhanden waren. Zur besseren laborchemischen Darstellung der Leberfunktion wäre ein Vergleich der MRT-Parameter mit weiteren Blutwerten sinnvoll. Zur Darstellung der Syntheseleistung wäre hier die Cholinesterase auf Grund der kürzeren Halbwertszeit (ca. 10 Tage) im Vergleich zu Albumin (Halbwertszeit ca. 19-21 Tage) zu nennen (40). Zur Darstellung der Leberzellschädigung wäre zusätzlich die Bestimmung von ASAT, ALAT und GLDH in Erwägung zu ziehen.

Viele Studien, die die Gd-EOB-DTPA-gestützte MRT als Leberfunktionstest evaluieren, ziehen als Vergleichswert den ICG-Test heran (34,35,58-61). In der vorliegenden Studie erfolgte ein Vergleich der MRT-Parameter mit konventionellen Laborparametern und LiMAx-Werten. Während der ICG-Test international insbesondere in experimentellen Studien große Anwendung findet, weist er auf Grund seiner möglichen Beeinflussung durch eine veränderte Leberperfusion oder Cholestase auch Limitationen auf (41). Der LiMAx-Test ist zwar ein neuerer Test, sodass die Studienlage insgesamt noch recht überschaubar ist; in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin wird der Test jedoch bereits seit einigen Jahren zur Beurteilung der Leberfunktion vor und nach Leberoperationen, sowie zur Überwachung der Transplantatfunktion nach Lebertransplantation erfolgreich eingesetzt (6,41,65). Konventionelle laborchemische Parameter der Leberfunktion zeigen Änderungen der Leberfunktion erst mit einer gewissen Latenz bzw. erst bei einer weiter fortgeschrittenen Schädigung, was sich auch in den Ergebnissen der erhobenen Laborparameter der vorliegenden Studie widerspiegelte. Der LiMAx-Test ermöglicht dagegen z.B. schon am ersten postoperativen Tag nach Leberteileresektion eine Vorhersage der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer postoperativen Leberinsuffizienz (6). Im Vergleich zum ICG-Test handelt es sich beim LiMAx-Test nicht um einen Clearance-Test, sondern es wird die Umsetzung des ¹³C-markierten Methacetins gemessen, welches nur von Hepatozyten verstoffwechselt wird. Der LiMAx-Test ermöglicht dabei eine Messung der Leberfunktion sowohl bei ambulant als auch bei stationär geführten Patienten sowie direkt am Patientenbett auf Intensivstationen (41).

4.3 Beurteilung der Ergebnisse

4.3.1 Signalintensität

Schon bei der Messung der SI ohne weitere Berechnungen zeigte sich in der hepatobiliären Phase im Verlauf über die vier Zeitpunkte eine sich von den nativen Untersuchungen unterscheidende Charakteristik. Während die in den nativen Phasen gemessene SI sich über alle vier Mess-Zeitpunkte nicht veränderte, ergab die SI in der hepatobiliären Phase für den RLL abnehmende Werte für die Messungen nach der PVE, welche im Sinne einer möglichen Funktionsverschlechterung interpretiert werden kann. Für den LLL zeigte sich ein Abfall der Werte nach der Operation. Auch dies scheint im Sinne einer möglichen operationsbedingten transienten Funktionsverschlechterung der Leber, wie sie zehn Tage nach einer OP noch vorliegen könnte, plausibel. Die Entwicklung der Leberfunktion des RLL und des LLL nach der PVE konnten sowohl mit nativ als auch hepatobiliär erhobener SI nicht dargestellt werden.

4.3.2 Relatives Enhancement

Das RE zeigte sowohl einen signifikanten Abfall nach der PVE für den RLL als auch einen signifikanten Anstieg nach der PVE für den LLL. Damit ist das RE einer der Parameter, mit dessen Hilfe sich die unterschiedliche Entwicklung der Leberfunktion nach PVE möglicherweise gut darstellen ließe. Dies bestätigt auch Ergebnisse von vorangegangenen ähnlichen Studien von Akiba et al. und Sato et al. mit geringerer Patientenzahl sowie einer bereits statt gefundenen Auswertung einer Teilgruppe der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten (11,60,66).

Die fehlende signifikante Änderung zwischen den Zeitpunkten 28 Tage und 14 Tage nach der PVE ist dabei ein möglicher Hinweis, dass der größte Funktionszuwachs des LLL nach der PVE in den ersten 14 Tagen stattfindet. Dies spräche für die Bevorzugung einer frühen OP nach einer PVE, was sich im Sinne einer möglichst geringen Tumorprogression auch therapeutisch als sinnvoll erweisen könnte. Zusätzlich konnten auch einige Studien zeigen, dass der durch die PVE ausgelöste Wachstumsreiz auch eine Progression von lebereigenen Tumoren sowie Lebermetastasen hervorrufen kann (67-69).

Bislang fehlten Studien mit einer zusätzlichen Auswertung der postoperativen RE-Werte. Der signifikant geringere Wert des RE des LLL nach der OP im Vergleich zu allen Werten davor ist ein weiterer Hinweis, dass mittels des RE eine Darstellung der abnehmenden Leberfunktion möglich scheint. Dies steht auch im Einklang mit den Ergebnissen von Wibmer et al., die zeigen konnten, dass präoperativ ermittelte RE-Werte der gesamten Leber bei Patienten mit postoperativem Leberversagen signifikant geringer waren (33).

Der Verlauf des RE über alle vier Zeitpunkte spricht insgesamt für einen guten Parameter zur Darstellung der Leberfunktion.

4.3.3 Volumetrie

Der Abfall des Volumens des RLL nach der PVE, sowie der Anstieg des Volumens des LLL nach der PVE zeigen, dass die Messung des Volumens durchaus auf die Funktion der Leber zurückschließen lässt. De Graaf et al. konnten jedoch zeigen, dass insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung Volumenmessungen zur Abschätzung des Risikos für ein postoperatives Leberversagen unzureichend sein können (10). Der weitere Anstieg des Lebervolumens des LLL nach der OP zeigt, dass trotz laborchemischer und klinischer Verschlechterung der Leberfunktion ein weiterer Volumenzuwachs stattfindet, was ein weiterer Hinweis darauf ist, dass die alleinige Volumetrie Limitationen aufweist. Gründe für den Anstieg des postoperativen Volumens des LLL könnten neben einer noch vorhandenen postoperativen Schwellung auch die Abweichung der Trennlinie zwischen dem RLL und dem LLL anhand der Demarkationslinie nach der PVE auf der einen und der tatsächlichen operativen Resektionslinie auf der anderen Seite sein.

4.3.4 Kinetic Growth Rate

Shindoh et al. zeigten 2013, dass mittels der KGR eine bessere Vorhersage der postoperativen Mortalität und Morbidität nach Leberresektion möglich sei als durch konventionelle Volumenmessungen der Leber allein (63).

Die in dieser Arbeit aus dem Verlauf des Volumens des LLL berechnete KGR zeigte das größte Wachstum für den LLL in den ersten zwei Wochen nach der PVE mit einer fast viermal so hohen Rate im Vergleich zu den anschließenden zwei Wochen. Dies

liefert neben den Ergebnissen des RE einen weiteren Hinweis, dass der größte Funktionszuwachs des LLL in den ersten zwei Wochen stattfindet und eine frühe OP nach einer PVE möglicherweise zu bevorzugen wäre. Als einzige Vorhersagemöglichkeit zur Abschätzung des Wachstums des LLL nach der PVE zeigte das gemessene Volumen des LLL vor der PVE eine signifikante negative Korrelation mit der KGR. Sämtliche anderen gemessenen oder berechneten Parameter eigneten sich nicht dazu die Wachstumsrate vorherzusagen.

4.3.5 Hepatocellular Uptake Index

Der HUI beinhaltet im Vergleich zum RE zusätzlich eine Abbildung des Lebervolumens sowie eine Korrektur zur extrahepatischen Kontrastmittelfraktion, die mittels des Enhancements der Milz bewerkstelligt wird (34). Wie das RE zeigte auch der HUI einen signifikanten Abfall nach der PVE für den RLL sowie einen signifikanten Anstieg nach der PVE für den LLL. Damit scheint auch der HUI ein möglicher Parameter zur Darstellung der Leberfunktion zu sein. Dies lässt sich mit Ergebnissen von vorangegangenen Studien von Yamada et al. sowie Yoneyama et al. vereinbaren. Beide Studien hatten eine Korrelation zwischen globaler Leberfunktion (dargestellt mittels ICG-Test) und dem HUI darstellen können (34,35).

Im Unterschied zum RE zeigte sich jedoch kein signifikanter Abfall des HUI für die postoperativ erhobenen Werte. Bei Betrachtung der für den HUI zu Grunde liegenden Berechnungsformel ist dies am ehesten auf den postoperativen Volumenzuwachs zurückzuführen, der den Abfall der SI auszugleichen scheint (34). Da sowohl die konventionellen Laborparameter als auch das RE einen signifikanten Abfall zehn Tage nach der OP zeigten, ist von einem Funktionsverlust auszugehen, der sich jedoch nicht mittels HUI darstellen ließ.

Mit Ausnahme der postoperativen Werte spricht der Verlauf des HUI über alle vier Zeitpunkte insgesamt für einen guten Parameter zur Darstellung der Leberfunktion.

4.3.6 Fat Signal Fraction

Yoshimitsu et al. zeigten 2008, dass mittels Auswertung von T1w-Doppelecho-Sequenzen eine nichtinvasive Abschätzung der Leberverfettung möglich ist (14). Ergebnisse einer Studie von Barth et al. mit MRT-Untersuchungem vor und nach einer

PVE zeigten sogar eine negative Korrelation zwischen der FSF und der KGR wohingegen keine Korrelation zwischen der KGR und dem RE sowie zwischen der KGR und dem RE korrigiert mittels Milz-Enhancement vorlag (70). Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, da neben fehlenden Korrelationen zwischen der FSF und dem RE bzw. der FSF und dem HUI auch keine Korrelation zwischen der FSF und der KGR darzustellen war.

4.3.7 Alter

Matoori et al. postulierten, dass das Alter als möglicher Störfaktor eine Leberfunktionsmessung mittels Gd-EOB-DTPA-gestützter MRT verfälschen könnte (71). In der Tat zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Patientenalter und dem HUI als auch zwischen dem Patientenalter und dem RE zu mehreren, jedoch nicht zu allen Messzeitpunkten. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die abnehmende Leberfunktion mit zunehmendem Alter, wie sie auch bei Patienten ohne vorbestehende Leberschädigung vorhanden sein kann (72).

4.3.8 Laborwerte

Bei allen erhobenen Laborparametern zeigte sich eine signifikante Veränderung ausschließlich beim Vergleich von postoperativen mit präoperativen Werten. Die unterschiedliche Entwicklung der Funktion des RLL und des LLL nach der PVE ließ sich nicht abbilden. Dies verdeutlicht die Limitation von Laborparametern nur eine globale Schätzung der Leberfunktion zu ermöglichen.

Auf der anderen Seite zeigten das RE und der HUI des LLL eine negative Korrelation mit dem Gesamt-Bilirubin sowohl vor der PVE als auch nach der OP. Dies ist als weiterer Hinweis zu werten, dass das RE und der HUI eine Darstellung der Leberfunktion ermöglichen könnten. Zwischen dem Quick-Wert und dem HUI zeigte sich jedoch nur postoperativ eine Korrelation, während Albumin weder vor der PVE noch nach der OP eine Korrelation mit dem HUI oder dem RE des LLL aufwies.

Die vorhandene Korrelation zwischen dem Gesamt-Bilirubin und dem RE bzw. dem HUI entspricht den Ergebnissen von Cho et al., Kubota et al., Talakic et al. und Sato et al. (59-61,73). Diese Studien zeigten jedoch alle auch eine Korrelation zwischen erhobenen Albumin-Werten und dem RE, welche sich in der vorliegenden Arbeit nicht

reproduzieren ließ. Sato et al. zeigten zusätzlich eine nicht vorhandene Korrelation zwischen dem INR und dem sogenannten RE-Index, welcher sich aus dem RE multipliziert mit dem Volumen der Leber zusammensetzt (60). Da jedoch keine postoperativen Messungen durchgeführt wurden, ist ein Vergleich mit der in dieser Studie postoperativ aufgezeigten Korrelation zwischen dem HUI des RLL und Quick-Wert nicht möglich.

Hier sei auch darauf hingewiesen, dass die Leberfunktion des untersuchten Patientenkollektivs insgesamt als recht gut einzuschätzen ist, da eine potentiell kurative chirurgische Therapie andernfalls nicht in Betracht gezogen worden wäre. Dementsprechend befinden sich insbesondere die Albumin- und Quick-Werte größtenteils im Normbereich und weisen insgesamt nur geringe Abweichungen auf.

4.3.9 LiMAX

Wie auch die biochemischen Parameter konnte der LiMAX-Test nur die Funktionsverschlechterung nach Leberresektion, nicht jedoch die unterschiedliche Entwicklung der Leberfunktion nach der PVE darstellen. Wie auch bei den Laborparametern verdeutlicht dies die Rolle als globaler Leberfunktionstest.

Das RE und der HUI des LLL zeigten jedoch eine Korrelation mit den LiMAX-Werten sowohl vor der PVE als auch nach der OP, was als weitere Validierung der Darstellung der Leberfunktion mit Hilfe dieser Parameter zu werten ist.

Nach derzeitigem Kenntnisstand existieren keine Studien über den Zusammenhang zwischen bildgestützten Leberfunktionstests und LiMAX-Test, sodass ein dahingehender Vergleich zu den Ergebnissen dieser Arbeit derzeit nicht möglich ist. Eine 2012 veröffentlichte Arbeit zeigte jedoch, dass mittels LiMAX-Test eine bessere Darstellung der Leberfunktion nach Leberteilresektion möglich ist als mittels CT-gestützten Volumetrie-Messungen allein (65).

4.4 Limitationen dieser Studie

Die durchgeführte Studie weist einige Limitationen auf. Die Fallzahl ist mit ursprünglich 37 Patienten zwar durchaus akzeptabel, für alle vier Messpunkte lagen jedoch nur Daten von 22 Patienten vor, was die Aussagekraft einschränkt. Vergleichbare Studien zeigen jedoch aufgrund des relativ geringen Patientenaufkommens kaum höhere Fallzahlen, sodass es wohl auch in Zukunft schwierig sein wird, bedeutend größere Fallzahlen zu erreichen (11,60).

Eine weitere Limitation betrifft die verwendeten MRT-Sequenzen zur Beurteilung der Leberfunktion. Bereits während der Durchführung der Studie zeigte sich eine bessere Abgrenzung der Demarkationslinie zwischen dem RLL und dem LLL nach der PVE und damit auch eine mögliche Verbesserung der Beurteilung der Leberfunktion bei Verwendung eines Anregungswinkels (Flipwinkel, FW) von 30° (74). Da die ersten miteingeschlossenen Patienten jedoch nur Untersuchungen mit einem FW von 10 ° für die native Phase aufwiesen, konnten die Messungen für die SI nur in diesen entsprechenden Sequenzen durchgeführt werden. Soweit vorhanden wurden die Messungen zur Ermittlung des Volumens auf Grund der besseren Abgrenzungsmöglichkeiten jedoch in Sequenzen mit einem FW von 30° durchgeführt.

Eine weitere mögliche Verbesserung wäre die Nutzung von T1-Mapping-Sequenzen. Diese erlauben durch Messung von absoluten Relaxationszeiten eine bessere Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Geräte- und Sequenztypen (1). Studien konnten sowohl eine Korrelation zwischen Child–Turcotte–Pugh-Score und T1-Relaxationszeiten, als auch zwischen MELD-Score und T1-Relaxationszeiten aufzeigen (58,75). Haimerl et al. konnten durch zusätzliche Berücksichtigung des Volumens die Schätzung der Leberfunktion sogar noch weiter verbessern (58). In der vorliegenden Studie war die interindividuelle Vergleichbarkeit durch Messung an einem MRT-Gerät mit den gleichen Sequenzen gegeben. Da dieses Gerät jedoch keine Untersuchung mittels T1-Mapping-Sequenzen ermöglichte, ist ein Vergleich der konkret ermittelten SI-Werte mit anderen Geräten bzw. Sequenzen nicht möglich.

Des Weiteren wurden in der vorliegenden Studie nur statische MRT-Sequenzen ausgewertet. Dynamische MRT-Untersuchungen ermöglichen zusätzlich die

Berechnung weiterer funktioneller Parameter wie der hepatischen Aufnahme- oder Extraktionsrate und konnten in ersten Studien bereits eine Korrelation mit der globalen Leberfunktion bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis aufweisen (76,77). Bei einer dynamischen Messung können individuelle Unterschiede in der Aufnahme rate des leberspezifischen Kontrastmittels besser evaluiert werden.

Eine weitere Einschränkung bei Betrachtung der Ergebnisse könnte die Verfälschung der erhobenen SI durch eine gestörte Nierenfunktion oder einen gestörten Galleabfluss sein. Da Gd-EOB-DTPA bei gesunden Probanden zu 50% über die Nieren ausgeschieden wird, wäre bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Verfälschung der SI möglich (20). In der vorliegenden Arbeit waren jedoch nur Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $>50\text{ml/min}$ eingeschlossen, um einen Einfluss der Nierenfunktion weitestgehend zu unterbinden.

Auch erhöhte Bilirubin-Werte auf Grund einer Cholestase könnten auf Grund des gemeinsamen Transportweges von Bilirubin und Gd-EOB-DTPA die Ergebnisse verfälschen (22). Eine weitergehende statistische Auswertung der Patienten mit erhöhten Bilirubin-Werten zeigte jedoch nur eine geringe Abweichung von den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation. Da diese Untergruppe mit einer Fallzahl von acht jedoch sehr klein war waren die Unterschiede zu den verschiedenen Zeitpunkten größtenteils nicht signifikant. Insgesamt wären hier weitere Studien mit größerer Fallzahl von Nöten.

4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass mittels Gd-EOB-DTPA-gestützter MRT eine Darstellung der sich ändernden Leberfunktion nach einer PVE und einer OP möglich ist. Als geeignete Parameter haben sich hier das RE und der HUI hervorgetan, welche den unterschiedlichen Verlauf der Leberfunktion des RLL und des LLL nach einer PVE und einer OP gut darstellen konnten und eine signifikante Korrelation zu konventionellen Laborparametern sowie dem LiMax-Test aufwiesen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Funktionszuwachs des nicht-embolisierten Anteils der Leber in den ersten zwei Wochen nach einer PVE am größten ist. Dies liefert Hinweise, dass eine frühe OP nach einer PVE möglicherweise von Vorteil sein könnte.

Weitere Studien mit größerer Fallzahl wären insbesondere für die Darstellung der postoperativen Funktion und ein möglicherweise verändertes Verhalten bei Hyperbilirubinämie wünschenswert.

Neuere Techniken wie dynamische MRT-Untersuchungen und T1-Mapping haben das Potenzial die MRT-gestützte Leberfunktionsmessung noch weiter zu optimieren bzw. eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Geräten und Sequenzen zu ermöglichen sowie die interindividuelle Variabilität der Kontrastmittelkinetik, beispielsweise durch Unterschiede in der Leberperfusion bedingt, besser zu berücksichtigen.

5 Anhang

5.1 Abkürzungsverzeichnis

10d-post-OP	Zehn Tage nach der Operation
14d-post-PVE	14 Tage nach der Pfortaderembolisation
28d-post-PVE	28 Tage nach der Pfortaderembolisation
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CT	Computertomographie
CTP	Child–Turcotte–Pugh
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CRC	Kolorektales Karzinom
dl	Deziliter
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie
FSF	Fat Signal Fraction
Gd-EOB-BOPTA	Gadobenat-Dimeglumin
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylen-Triamin-Pentaacetat-Säure
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GSA	Galaktosyl
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HUI	Hepatocellular Uptake Index
ICG	Indocyaningrün
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
KGR	Kinetic Growth Rate
LiMAx	Maximum Liver function capacity
LLL	Linker Leberlappen
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol

Mn-DPDP	Mangafodipir
MRP	Multidrug Resistance-Related Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
MRT-KM	Magnetresonanztomographie-Kontrastmittel
NaCl	Natrium-Chlorid
NBCA	n-Butyl-2-Cyanosacrylat
OATP	Organische anionentransportierende Polypeptide
post-KM	Nach der Kontrastmittelgabe
prä-KM	Vor der Kontrastmittelgabe
prä-PVE	Vor der Pfortaderembolisation
PVA	Polyvinylalkohol
PVE	Pfortaderembolisation
RE	Relatives Enhancement
RLL	Rechter Leberlappen
ROI	Region of interest
SD	Standardabweichung
SI	Signalintensität
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
T1w	T1-gewichtet
T2w	T2-gewichtet
TLV	Totales Leber Volumen
TPZ	Thromboplastinzeit

5.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Resektionsausmaßes (orange markierte Lebersegmente) bei Hemihepatektomie rechts und erweiterter Hemihepatektomie rechts	14
Abbildung 2: Exemplarische Darstellung der Platzierung der ROIs im rechten und linken Leberlappen sowie in der Milz	21
Abbildung 3: Exemplarische Darstellung der Messung des Volumens von der gesamten Leber (gelb) und dem linken Leberlappen (grün) 14 Tage nach PVE	23
Abbildung 4: Axiale T1-VIBE-Sequenz mit FW 30° der Leber in der hepatobiliären Phase vor PVE (oben links), 14 Tage nach PVE (oben rechts), 28 Tage nach PVE (unten links) und 10 Tage nach OP (unten rechts)	29
Abbildung 5: Portographie vor (links) und nach (rechts) Embolisation in anterior-posterior Projektion	29

5.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Spezifikationen des MRT-Gerätes	19
Tabelle 2: prä-KM Sequenzen	19
Tabelle 3: post-KM-Sequenzen	20
Tabelle 4: Sequenzen der hepatobiliären Phase	20
Tabelle 5: Patientenkollektiv	27
Tabelle 6: Tumorentitäten der Patienten	27
Tabelle 7: Gründe für fehlende MRT-Untersuchungen zum 10d-post-OP Zeitpunkt	28
Tabelle 8: Übersicht der erhobenen Parameter aus den MRT-Daten	28
Tabelle 9: Übersicht der erhobenen Laborwerte zu den vier Messzeitpunkten	43
Tabelle 10: Übersicht der erhobenen LiMax-Werte zu den vier Messzeitpunkten	48

5.4 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: SI des RLL und des LLL in der nativen Phase	30
Diagramm 2: SI des RLL und des LLL in der hepatobiliären Phase	31
Diagramm 3: RE des RLL und des LLL	32
Diagramm 4: Volumen des RLL und des LLL	33
Diagramm 5: Kinetic Growth Rate	34
Diagramm 6: Korrelation zwischen der KGR im Intervall prä-PVE/14d-post-PVE und dem Volumen des LLL	35
Diagramm 7: Korrelation zwischen der KGR im Intervall prä-PVE/28d-post-PVE und dem Volumen des LLL	35
Diagramm 8: SI der Milz in der nativen und der hepatobiliären Phase	36
Diagramm 9: HUI des RLL und des LLL	37
Diagramm 10: RE der Patienten mit Hyperbilirubinämie des RLL und des LLL	38
Diagramm 11: HUI der Patienten mit Hyperbilirubinämie des RLL und des LLL	39
Diagramm 12: FSF des RLL und des LLL	40
Diagramm 13: Korrelation zwischen Alter und dem RE des LLL	41
Diagramm 14: Korrelation zwischen dem Alter und dem HUI des RLL	42
Diagramm 15: Korrelation zwischen Bilirubin und dem RE des LLL	44
Diagramm 16: Korrelation zwischen Bilirubin und dem HUI des LLL	44
Diagramm 17: Korrelation zwischen Bilirubin und dem RE des LLL	45
Diagramm 18: Korrelation zwischen Bilirubin und dem HUI des LLL	45
Diagramm 19: Korrelation zwischen Albumin und dem RE des RLL	46
Diagramm 20: Korrelation zwischen Quick und dem HUI des LLL	47
Diagramm 21: Korrelation zwischen LiMAx-Wert und dem RE des LLL	48
Diagramm 22: Korrelation zwischen LiMAx-Wert und dem HUI des LLL	49
Diagramm 23: Korrelation zwischen LiMAx-Wert und dem RE des LLL	49
Diagramm 24: Korrelation zwischen LiMAx-Wert und dem HUI des LLL	50

5.5 Literaturverzeichnis

- 1 Geisel D, Ludemann L, Hamm B, Denecke T. Imaging-Based Liver Function Tests - Past, Present and Future. *Rofo* 2015;187:863-71.
- 2 Neuhaus P, Jonas S, Settmacher U, Thelen A, Benckert C, Lopez-Hanninen E, Hintze RE. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbeck's archives of surgery* 2003;388:194-200.
- 3 Shirabe K, Shimada M, Gion T, Hasegawa H, Takenaka K, Utsunomiya T, Sugimachi K. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *Journal of the American College of Surgeons* 1999;188:304-9.
- 4 Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatology Research* 2009;39:107-16.
- 5 Fazakas J, Mandli T, Ther G, Arkossy M, Pap S, Fule B, Nemeth E, Toth S, Jaray J. Evaluation of liver function for hepatic resection. *Transplantation proceedings* 2006;38:798-800.
- 6 Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of surgery* 2009;250:119-25.
- 7 Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, Hicks M, Alsfasser G, Lauwers G, Hawkins IF, Caridi J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127:512-9.
- 8 Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *The British journal of surgery* 2007;94:1386-94.
- 9 van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, van Delden OM. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovascular and interventional radiology* 2013;36:25-34.

- 10** de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJ, Busch OR, Gouma DJ, Bennink RJ, van Gulik TM. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2010;14:369-78.
- 11** Geisel D, Ludemann L, Keuchel T, Malinowski M, Seehofer D, Stockmann M, Hamm B, Gebauer B, Denecke T. Increase in left liver lobe function after preoperative right portal vein embolisation assessed with gadolinium-EOB-DTPA MRI. *European radiology* 2013;23:2555-60.
- 12** Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG; 2011: 79ff, 91, 475.
- 13** Michaely HJ, Morelli JN, Budjan J, Riffel P, Nickel D, Kroeker R, Schoenberg SO, Attenberger UI. CAIPIRINHA-Dixon-TWIST (CDT)-volume-interpolated breath-hold examination (VIBE): a new technique for fast time-resolved dynamic 3-dimensional imaging of the abdomen with high spatial resolution. *Investigative radiology* 2013;48:590-7.
- 14** Yoshimitsu K, Kuroda Y, Nakamuta M, Taketomi A, Irie H, Tajima T, Hirakawa M, Ishigami K, Ushijima Y, Yamada T, Honda H. Noninvasive estimation of hepatic steatosis using plain CT vs. chemical-shift MR imaging: significance for living donors. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2008;28:678-84.
- 15** Halavaara J, Breuer J, Ayuso C, Balzer T, Bellin MF, Blomqvist L, Carter R, Grazioli L, Hammerstingl R, Huppertz A, Jung G, Krause D, Laghi A, Leen E, Lupatelli L, Marsili L, Martin J, Pretorius ES, Reinhold C, Stiskal M, Stolpen AH. Liver tumor characterization: comparison between liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced MRI and biphasic CT--a multicenter trial. *Journal of computer assisted tomography* 2006;30:345-54.
- 16** Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166-77.
- 17** Bartolozzi C, Donati F, Cioni D, Procacci C, Morana G, Chiesa A, Grazioli L, Cittadini G, Giovagnoni A, Gandini G, Maass J, Lencioni R. Detection of

colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MnDPDP-enhanced MRI, and spiral CT. *European radiology* 2004;14:14-20.

18 Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Mueller D, Reimer P, Robinson PJ, Strotzer M, Taupitz M, Vogl TJ. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 2004;230:266-75.

19 Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani DV. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2009;29:1725-48.

20 Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *European radiology* 2004;14:559-78.

21 Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology* 1992;183:59-64.

22 van Montfoort JE, Stieger B, Meijer DK, Weinmann HJ, Meier PJ, Fattinger KE. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent gadoxetate by the organic anion transporting polypeptide Oatp1. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 1999;290:153-7.

23 Tsuboyama T, Onishi H, Kim T, Akita H, Hori M, Tatsumi M, Nakamoto A, Nagano H, Matsuura N, Wakasa K, Tomoda K. Hepatocellular carcinoma: hepatocyte-selective enhancement at gadoxetic acid-enhanced MR imaging--correlation with expression of sinusoidal and canalicular transporters and bile accumulation. *Radiology* 2010;255:824-33.

24 Van Beers B, Pastor V, Hussain H. Primovist, Eovist: what to expect? *Journal of hepatology* 2012;57:421-9.

25 Kato N, Yokawa T, Tamura A, Heshiki A, Ebert W, Weinmann HJ. Gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid interaction with clinical drugs in rats. *Investigative radiology* 2002;37:680-4.

- 26** Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, Kuhn J, Jia J, Grube M, Kroemer HK, Siegmund W, Weitschies W. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 2010;38:1024-8.
- 27** Huppertz A, Breuer J, Fels LM, Schultze-Mosgau M, Sutter G, Klein S, Frericks B, Hamm B, Wagner M. Evaluation of possible drug-drug interaction between gadoxetic acid and erythromycin as an inhibitor of organic anion transporting peptides (OATP). *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2011;33:409-16.
- 28** Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, Fuste LC, Heinz-Peer G, Judmaier W, Laniado M, Manfredi RM, Mathieu DG, Muller D, Mortele K, Reimer P, Reiser MF, Robinson PJ, Shamsi K, Strotzer M, Taupitz M, Tombach B, Valeri G, van Beers BE, Vogl TJ. 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. *European radiology* 2008;18:457-67.
- 29** Leiner T, Kucharczyk W. NSF prevention in clinical practice: summary of recommendations and guidelines in the United States, Canada, and Europe. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2009;30:1357-63.
- 30** Primovist Fachinformationen. Rote Liste Service GmbH. Mai 2016. (Besucht am 03.02.2017, auf www.fachinfo.de/pdf/008793)
- 31** Brismar TB, Dahlstrom N, Edsborg N, Persson A, Smedby O, Albiin N. Liver vessel enhancement by Gd-BOPTA and Gd-EOB-DTPA: a comparison in healthy volunteers. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 2009;50:709-15.
- 32** Wibmer A, Aliya Q, Steininger R, Trauner M, Maresch J, Muhlbacher F, Ba-Ssalamah A. Liver transplantation: impaired biliary excretion of gadoxate is associated with an inferior 1-year retransplantation-free survival. *Investigative radiology* 2012;47:353-8.
- 33** Wibmer A, Prusa AM, Nolz R, Gruenberger T, Schindl M, Ba-Ssalamah A. Liver failure after major liver resection: risk assessment by using preoperative Gadoxetic acid-enhanced 3-T MR imaging. *Radiology* 2013;269:777-86.

- 34** Yamada A, Hara T, Li F, Fujinaga Y, Ueda K, Kadoya M, Doi K. Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2011;260:727-33.
- 35** Yoneyama T, Fukukura Y, Kamimura K, Takumi K, Umanodan A, Ueno S, Nakajo M. Efficacy of liver parenchymal enhancement and liver volume to standard liver volume ratio on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for estimation of liver function. *European radiology* 2014;24:857-65.
- 36** Kokudo N, Vera DR, Makuuchi M. Clinical application of TcGSA. *Nuclear medicine and biology* 2003;30:845-9.
- 37** de Graaf W, Hausler S, Heger M, van Ginhoven TM, van Cappellen G, Bennink RJ, Kullak-Ublick GA, Hesselmann R, van Gulik TM, Stieger B. Transporters involved in the hepatic uptake of (99m)Tc-mebrofenin and indocyanine green. *Journal of hepatology* 2011;54:738-45.
- 38** Bennink RJ, Dinant S, Erdogan D, Heijnen BH, Straatsburg IH, van Vliet AK, van Gulik TM. Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2004;45:965-71.
- 39** Bae KE, Kim SY, Lee SS, Kim KW, Won HJ, Shin YM, Kim PN, Lee MG. Assessment of hepatic function with Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatic MRI. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 2012;30:617-22.
- 40** Sakka SG. Assessing liver function. *Current opinion in critical care* 2007;13:207-14.
- 41** Jara M, Bednarsch J, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Stockmann M. Der LiMax-Test: ein neuer diagnostischer Test zur Messung der aktuellen Leberfunktionskapazität Mehr Sicherheit in der Leberchirurgie. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2014;139:387-91.
- 42** Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag; 2009: 116ff, 313, 395ff.
- 43** Herold G. *Innere Medizin 2015*. Köln, Deutschland: Gerd Herold; 2015: 490ff, 559, 568, 569.

- 44** Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *Journal of clinical pathology* 1986;39:183-8.
- 45** Müller M. *Chirurgie für Studium und Praxis*. Breisach, Deutschland: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2014/2015:
- 46** S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Mai 2013. (Besucht am 05.06.2016, auf http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-053OLI_S3_Hepatozellul%C3%A4res_Karzinom_Diagnostik_Therapie_2013-05.pdf)
- 47** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL). Gemeinsamer Bundesausschuss. November 2017. (Besucht am 09.12.2017, auf https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1461/KFE-RL_2017-07-20_iK-2017-11-08.pdf)
- 48** S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. August 2014. (Besucht am 16.05.2016, auf http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf)
- 49** Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016;27:v28-v37.
- 50** Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. Diagnostik und Therapie von Cholangiokarzinomen. *Dtsch Arztebl International* 2014;111:748-54.
- 51** Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, Rosenberg WM, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012;61:1657-69.
- 52** Belghiti J, Clavien P, Gadzijev E, Garden J, Lau W, Makuuchi M, Strong R. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *International Hepato Pancreato Biliary World Congress; 2000: Isis Medical Media*. p. 333-9.
- 53** Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety

of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990;107:521-7.

54 Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *The British journal of surgery* 2001;88:165-75.

55 Geisel D, Malinowski M, Powerski M-J, Wüstefeld J, Heller V, Denecke T, Stockmann M, Gebauer B. Improved Hypertrophy of Future Remnant Liver after Portal Vein Embolization with Plugs, Coils and Particles. *Cardiovascular and interventional radiology* 2014;37:1251-8.

56 Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S, Wu TT, Morris JS, Denys A, Wallace MJ, Morello FA, Jr., Ahrar K, Murthy R, Lunagomez S, Hicks ME, Vauthey JN. Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2005;16:215-25.

57 Avritscher R, de Baere T, Murthy R, Deschamps F, Madoff DC. Percutaneous transhepatic portal vein embolization: rationale, technique, and outcomes. *Seminars in interventional radiology* 2008;25:132-45.

58 Haimerl M, Schlabeck M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Nickel D, Barreiros AP, Loss M, Stroszczyński C, Wiggermann P. Volume-assisted estimation of liver function based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR relaxometry. *European radiology* 2015.

59 Kubota K, Tamura T, Aoyama N, Nogami M, Hamada N, Nishioka A, Ogawa Y. Correlation of liver parenchymal gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid enhancement and liver function in humans with hepatocellular carcinoma. *Oncology letters* 2012;3:990-4.

60 Sato Y, Matsushima S, Inaba Y, Sano T, Yamaura H, Kato M, Shimizu Y, Senda Y, Ishiguchi T. Preoperative estimation of future remnant liver function following portal vein embolization using relative enhancement on gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging. *Korean journal of radiology* 2015;16:523-30.

61 Talakic E, Steiner J, Kalmar P, Lutfi A, Quehenberger F, Reiter U, Fuchsjäger M, Schollnast H. Gd-EOB-DTPA enhanced MRI of the liver: correlation of relative hepatic enhancement, relative renal enhancement, and liver to kidneys enhancement ratio with serum hepatic enzyme levels and eGFR. *European journal of radiology* 2014;83:607-11.

- 62** Ba-Ssalamah A, Bastati N, Wibmer A, Fragner R, Hodge JC, Trauner M, Herold CJ, Bashir MR, Van Beers BE. Hepatic gadoxetic acid uptake as a measure of diffuse liver disease: Where are we? *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2017;45:646-59.
- 63** Shindoh J, Truty MJ, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Huang SY, Mahvash A, Gupta S, Wallace MJ, Vauthey JN. Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. *Journal of the American College of Surgeons* 2013;216:201-9.
- 64** Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, Lerut J, Materne R, Wang X, Encarnacion A, Herron D, Mathey C, Ferrari G, Charnsangavej C, Do KA, Denys A. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2002;8:233-40.
- 65** Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Röhl RI, Niehues SM, Neuhaus P, Stockmann M. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbeck's archives of surgery* 2012;397:1297-304.
- 66** Akiba A, Murata S, Mine T, Onozawa S, Sekine T, Amano Y, Kawano Y, Uchida E, Kumita S. Volume change and liver parenchymal signal intensity in Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging after portal vein embolization prior to hepatectomy. *BioMed research international* 2014;2014:684754.
- 67** Madoff DC, Gaba RC, Weber CN, Clark TW, Saad WE. Portal Venous Interventions: State of the Art. *Radiology* 2016;278:333-53.
- 68** Hayashi S, Baba Y, Ueno K, Nakajo M, Kubo F, Ueno S, Aikou T, Komokata T, Nakamura N, Sakata R. Acceleration of primary liver tumor growth rate in embolized hepatic lobe after portal vein embolization. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 2007;48:721-7.
- 69** Simoneau E, Aljiffry M, Salman A, Abualhassan N, Cabrera T, Valenti D, El Baage A, Jamal M, Kavan P, Al-Abbad S, Chaudhury P, Hassanain M, Metrakos P.

Portal vein embolization stimulates tumour growth in patients with colorectal cancer liver metastases. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2012;14:461-8.

70 Barth BK, Fischer MA, Kambakamba P, Lesurtel M, Reiner CS. Liver-fat and liver-function indices derived from Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI for prediction of future liver remnant growth after portal vein occlusion. *European journal of radiology* 2016;85:843-9.

71 Matoori S, Froehlich JM, Breitenstein S, Doert A, Pozdniakova V, Koh DM, Gutzeit A. Age dependence of spleen- and muscle-corrected hepatic signal enhancement on hepatobiliary phase gadoxetate MRI. *European radiology* 2016;26:1889-94.

72 Cieslak KP, Baur O, Verheij J, Bennink RJ, van Gulik TM. Liver function declines with increased age. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2016;18:691-6.

73 Cho SH, Kang UR, Kim JD, Han YS, Choi DL. The value of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging for predicting posthepatectomy liver failure after major hepatic resection: a preliminary study. *European journal of radiology* 2011;80:e195-200.

74 Geisel D, Ludemann L, Wagner C, Stelter L, Grieser C, Malinowski M, Stockmann M, Seehofer D, Hamm B, Gebauer B, Denecke T. Evaluation of gadolinium-EOB-DTPA uptake after portal vein embolization: value of an increased flip angle. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 2014;55:149-54.

75 Katsube T, Okada M, Kumano S, Hori M, Imaoka I, Ishii K, Kudo M, Kitagaki H, Murakami T. Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Investigative radiology* 2011;46:277-83.

76 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Jonas E. Assessment of liver function in primary biliary cirrhosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2010;12:567-76.

77 Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Jacobsson H, Hagen K, Bergquist A, Jonas E. Dynamic gadoxetate-enhanced MRI for the assessment of total and segmental liver function and volume in primary sclerosing cholangitis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2014;39:879-86.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Philip Raabe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation eines bildgestützten Leberfunktionstests mittels MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel bei der präoperativen Pfortaderembolisation“ 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 (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) 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.“

Berlin, den 23.01.2018

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Philip Raabe hatte Anteil an der folgenden Publikation:

Geisel D, Raabe P, Lüdemann L, Malinowski M, Stockmann M, Seehofer D, Pratschke J, Hamm B, Denecke T. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for monitoring future liver remnant function after portal vein embolization and extended hemihepatectomy: A prospective trial. Eur Radiol. 2017 July.

Beitrag im Einzelnen:

Erhebung, Analyse und Interpretation der Daten, statistische Auswertung, Verfassen von Teilen der Publikation und Korrekturlesen der vollständigen Publikation

Berlin, den 23.01.2018

Lebenslauf

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

Publikationen

Geisel D, Raabe P, Lüdemann L, Malinowski M, Stockmann M, Seehofer D, Pratschke J, Hamm B, Denecke T. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for monitoring future liver remnant function after portal vein embolization and extended hemihepatectomy: A prospective trial. Eur Radiol. 2017 July.

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm bedanke ich mich für die Möglichkeit, diese Studie an der Klinik für Strahlenheilkunde der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin durchführen zu können.

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. med. Dominik Geisel für seine exzellente Betreuung über die gesamte Studie hinweg. Ohne seine kompetente Planung sowie die Bereitschaft, jederzeit für Fragen und Hilfestellungen zur Verfügung zu stehen, wäre diese Arbeit nie möglich gewesen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei sämtlichen ärztlichen Kollegen, welche die Durchführung dieser Studie möglich gemacht haben. Stellvertretend seien hier Herr PD Dr. med. Timm Denecke, Herr Prof. Dr. med. Bernhard Gebauer, Herr PD Dr. med. Lutz Lüdemann, Herr Dr. med. Maciej Malinowski, Herr Prof. Dr. med. Johann Pratschke, Herr Prof. Dr. med. Daniel Seehofer und Herr Prof. Dr. med. Martin Stockmann genannt.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Beschäftigten des Campus Virchow-Klinikum, die bei der Durchführung dieser Studie mitgewirkt haben, bedanken. Hier seien insbesondere Frau Voelz und Frau Ding-Reinelt genannt.

Ich danke allen meinen Freunden und Kommilitonen, die mich während des Studiums und der Durchführung dieser Arbeit immer wieder ermuntert und unterstützt haben.

Großer Dank gebührt meiner Freundin Marlene, welche mir insbesondere in Zeiten, in denen meine Motivation am Boden lag, eine große Stütze war.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern Barbara und Christian und meiner Schwester Heike, ohne deren finanzielle und emotionale Unterstützung weder mein Medizinstudium noch die Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit möglich gewesen wäre.