

Aus der

Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Multiparametrische Bestimmung des
Fett- und Eisengehalts der Leber mittels
Dual-Energy-CT und Multi-Echo-Dixon-Sequenzen
in der MRT**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Kähm, Karin (geb. Striegler)

2024

Dekan: Prof. Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Bongers

2. Berichterstatter: Prof. Dr. U. Klose

Tag der Disputation: 16.04.2024

Für meinen lieben Bruder

„Wo gehen wir denn hin? Immer nach Hause.“

Novalis

Inhaltsverzeichnis

I	Abbildungsverzeichnis.....	III
II	Tabellenverzeichnis	IV
III	Abkürzungsverzeichnis	V
1	Einleitung	1
2	Grundlagen	5
2.1	Fettlebererkrankungen	5
2.2	Eisenüberladung der Leber	7
2.3	Leberbiopsie.....	8
2.4	MRT – Technische Grundlagen	9
2.5	MRT und MRS zur Leberfett- und Eisenquantifizierung	13
2.6	DECT- Technische Grundlagen	16
2.7	DECT zur Leberfett- und Eisenquantifizierung	20
3	Material und Methoden.....	22
3.1	Patientenkollektiv und Einschlusskriterien.....	22
3.2	MR-Protokoll	24
3.3	DECT-Parameter.....	26
3.4	Auswertungstechniken	27
3.4.1	MRT	27
3.4.2	DECT	30
3.4.3	Statistische Analyse.....	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Patientencharakteristik	33
4.2	Multi-Echo-Dixon Sequenzen (Sequenz-Paket LiverLab)	35
4.2.1	Automatische Segmentierung der Leber	35

4.2.2	Vergleich Leberfettgehalt von Segmentierungsvolumen und ROI	36
4.2.3	Eisengehalt Segmentierungsvolumen	39
4.3	Vergleich des Leberfettgehalts zwischen MRT- und DECT-Untersuchung	40
4.4	Referenzmessungen in Muskel- und subkutanem Fettgewebe	42
4.5	MRT-Quantifizierung des Lebereisengehalts	48
5	Diskussion.....	49
5.1	Multi-Echo-Dixon-Sequenzen (Sequenz-Paket LiverLab)	49
5.1.1	Automatische Segmentierung der Leber	49
5.1.2	Vergleich Leberfettgehalt von Segmentierungsvolumen und ROI	50
5.1.3	Eisengehalt Segmentierungsvolumen	52
5.2	Vergleich von MRT- und DECT Leberfettgehalt	53
5.3	Referenzmessungen von Muskel- und subkutanem Fettgewebe	59
6	Zusammenfassung.....	61
7	Literaturverzeichnis	63
8	Erklärung zum Eigenanteil	74
9	Veröffentlichung	75
10	Danksagung	76

I **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Histologisches Bild von physiologischem Lebergewebe (a), einer Fettleber (b + c), und zirrhotischem Lebergewebe (d).....	6
Abbildung 2: Frequenzunterschiede von Fett und Wasser in der MRS.	14
Abbildung 3: OP- und IP-Situation von an Fett (F) und Wasser (W) gebundenen Protonen.....	15
Abbildung 4: Prinzipien der DECT	19
Abbildung 5: Patientenkollektiv.....	23
Abbildung 6: Evaluations-Report.....	26
Abbildung 7: Korrekte Lebersegmentierung	28
Abbildung 8: Inkorrekte Lebersegmentierung.....	28
Abbildung 9: Eingezeichnete ROIs MRT (links) und DECT (rechts)	30
Abbildung 10: FatMap mit VNC- und KM-Werten (CM), sowie Fat Fraction.....	31
Abbildung 11: Aufteilung inkorrekt segmentierter Lebersegmentierung	36
Abbildung 12: Korrelationsanalyse ROI und Segmentierungsvolumen	38
Abbildung 13: Bland-Altman-Analyse MR-Leberfettgehalt	38
Abbildung 14: Korrelationsanalyse MRT - und DECT-Leberfettgehalt	41
Abbildung 15: Bland-Altman-Analyse Leberfettgehalt DECT/ MR-ROI	41
Abbildung 16: Korrelationsanalyse Autochthone Rückenmuskulatur	44
Abbildung 17: Korrelationsanalyse M. psoas major.....	44
Abbildung 18: Bland-Altman-Analyse Autochthone Rückenmuskulatur	45
Abbildung 19: Bland-Altman-Analyse M. psoas major.....	45

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MRT-Parameter + Akquisitionszeiten	25
Tabelle 2: Patienten mit korrekter Lebersegmentierung	34
Tabelle 3: Charakteristika der Patientengruppe E2	35
Tabelle 4: Vorläufige cut-off-Werte von R2* für verschiedene Grade der Eisenüberladung.....	39
Tabelle 5: Vergleich der Fettquantifizierung von MRT und DECT	43
Tabelle 6: Bland-Altman-Analyse der MRT- und DECT Fettquantifikation	43
Tabelle 7: Korrelationsanalyse Fettgehalt in DECT, MRT sowie VNC-Werte...	47

III Abkürzungsverzeichnis

AFLD	Alcoholic fatty liver disease / Alkoholische Fettlebererkrankung
CT	Computertomographie
CTDIvol	Volume Computed Tomography Dose Index
DECT	Dual-Energy-CT
DSCT	Dual-Source-CT
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie
FOV	Field of view
HASTE	Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo
HCA	Hepatozelluläres Adenom
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HU	Hounsfield unit
HF-Puls	Hochfrequenzpuls
IP	In phase / in Phase
IQA	Interquartilsabstand
KM	Kontrastmittel
LIC	Liver Iron Content / Lebereisengehalt
MAFLD	metabolic associated fatty liver disease / metabolisch assoziierte Fettlebererkrankung
MMD	Multi-Material-Dekomposition
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
M. psoas major	Musculus psoas major
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease / Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis / nichtalkoholische Steatohepatitis
OP	Opposed phase / außer Phase

Pdff	Proton density fat fraction
ppm	parts per million
PRESS	Point resolved spectroscopy
RFA	Radiofrequenzablation
RIS	Radiologisches Informationssystem
ROI	Region of Interest
SECT	Single-Energy-CT
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
STEAM	Stimulated echo acquisition mode
TE	Time of echo / Echozeit
TR	Time of repetition / Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spinecho
VIBE	Volume Interpolated Breath-hold Examination
VIC	Virtual Iron Content / virtueller Eisengehalt
VNC	Virtual Non-Contrast / virtuell native Bilder

1 Einleitung

Die Leber spielt als zentrales Stoffwechselorgan im Kohlenhydrat-, Protein-, Eisen- und Lipidstoffwechsel eine bedeutende Rolle. Ein erhöhter Fettgehalt der Leber wird als Steatosis hepatis bezeichnet und kann zu zahlreichen Lebererkrankungen sowie daraus resultierenden Folgeerkrankungen, wie beispielsweise Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, führen (Younossi, Tacke et al. 2019). Die Bestimmung des Leberfettgehalts zur frühzeitigen Erkennung einer noch reversiblen Steatosis hepatis ist daher von hoher klinischer Bedeutung. Durch die weltweit steigende Prävalenz der Steatosis hepatis rückt diese in den letzten Jahren immer weiter in den Fokus der medizinischen Forschung (Abdelmalek 2021).

Es bedarf einer quantitativ exakten Diagnostik der Steatosis hepatis, welche reproduzierbare Ergebnisse erzielen muss und möglichst gut in die klinische Praxis zu integrieren ist (Younossi, Tacke et al. 2019). Die Bestimmung des Leberfettgehalts und die Diagnose einer manifesten Fettleber nehmen auch bei der Evaluation von Spenderorganen im Rahmen von Lebertransplantationen zur Approximation des Outcomes eine immer größer werdende Rolle ein (Khullar, Dolganiuc et al. 2014). Als Goldstandard der Bestimmung des Leberfettgehalts gilt nach wie vor die feingewebliche Untersuchung des Leberparenchyms nach der Gewinnung einer Gewebeprobe durch eine Leberbiopsie (Abdelmalek 2021). Dabei ist dieses Vorgehen mit einigen Risiken und Nachteilen verbunden, bei denen vorrangig die Invasivität und der hohe Kosten- und Zeitaufwand zu nennen sind. Des Weiteren eignet sich die Leberbiopsie nicht sonderlich gut zur Verlaufskontrolle, unterliegt einer subjektiven Bewertung des jeweiligen Untersuchers sowie einer gewissen Variabilität der Lokalisation der Probenentnahme (Ratziu, Charlotte et al. 2005, Vuppalanchi, Unalp et al. 2009, Reeder, Cruite et al. 2011, Davison, Harrison et al. 2020).

Aus diesen Gründen wurden in den vergangenen Jahren zunehmend nichtinvasive, bildgebende Verfahren wie der Ultraschall, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Leberfettbestimmung eingesetzt. Auch wenn der Ultraschall gut verfügbar und relativ kostengünstig

einsetzbar ist, sind die Daten für eine quantitative Fettgehaltsbestimmung der Leber begrenzt und eher der qualitativen Bewertung vorbehalten (Kramer, Pickhardt et al. 2017). Im Bereich der MRT und CT wurden in den letzten Jahren vielversprechende Methoden zur Bestimmung des Fett- und auch des Eisengehalts der Leber entwickelt, sodass die Notwendigkeit einer Leberbiopsie bei Verfügbarkeit dieser Methoden immer weiter in den Hintergrund rückt. Vor allem die MRT etablierte sich als geeignete Bildgebungsmodalität, um den Fettgehalt der Leber quantitativ mittels Magnetresonanzspektroskopie (MRS) oder durch die Bestimmung der sogenannten Proton density fat fraction (PDFF) mittels MRT zu ermitteln (Kramer, Pickhardt et al. 2017, Zhang, Fowler et al. 2018, Nougaret, Monsonis et al. 2020). Geeignete MRT-Sequenzen – sogenannte Multi-Echo Dixon-Sequenzen – zur Bestimmung der PDFF sind mittlerweile bei den großen Geräteherstellern wie General Electric, Philips und Siemens kommerziell verfügbar (Hernando, Sharma et al. 2017, Yokoo, Serai et al. 2018). Auch zur Bestimmung des Eisengehalts der Leber erwies sich die MRT als geeignete Methode, aufgrund der paramagnetischen Wirkung von Eisen und der damit einhergehenden Beeinflussung des Magnetresonanz (MR)-Signals (Hernando, Levin et al. 2014).

Bei der Anwendung der CT zur Bestimmung des Leberfettgehalts sind herkömmliche Ansätze von neuartigen Ansätzen der Dual-Energy-CT (DECT) zu unterscheiden. Bei den herkömmlichen Ansätzen beruht die Bestimmung des Leberfettgehalts auf einer mit zunehmendem Leberfettgehalt abnehmenden Schwächung der Röntgenstrahlen und daher abnehmenden Hounsfield units (HU) des Leberparenchyms (Kodama, Ng et al. 2007). Die Entwicklung der modernen DECT ermöglicht eine weitaus genauere Differenzierung der Zusammensetzung des untersuchten Gewebes mittels Bildakquisition von zwei verschiedenen Röntgenspektren. Diverse Studien prüften die Anwendbarkeit der DECT für die quantitative Fettgehaltbestimmung der Leber. Dabei zeigten Studien für die Bestimmung des Leberfettgehalts vor allem eine gute Korrelation zwischen Rapid-kV-Switching DECT (sehr schneller Wechsel zwischen hoher und niedriger Röhrenspannung) und mittels volumenselektiver MRS ermittelten Daten (Hyodo, Yada et al. 2017). Ein intermodaler Vergleich zwischen der Dual-Source-CT (DSCT)

und den Multi-Echo Dixon-Sequenzen zur quantitativen Bestimmung des Leberfettgehalts ist bis dato nicht publiziert worden. Die CT geht zwar im Allgemeinen mit einer Strahlenbelastung für den Patienten einher, kann aber vor allem bei Patienten mit Kontraindikationen für eine MRT, wie beispielsweise Klaustrophobie oder ferromagnetischen Metallimplantaten, zum Einsatz kommen.

Darüber hinaus gibt es auch für die quantitative Bestimmung des Fettgehalts der Skelettmuskulatur mittels DECT gute Ergebnisse (Molwitz, Leiderer et al. 2021). Ein hoher Fettgehalt der Skelettmuskulatur spielt unter anderem bei neuromuskulären Erkrankungen, wie der Duchenne Muskeldystrophie oder inflammatorischen Myopathien, eine wesentliche Rolle (Sciorati, Clementi et al. 2015). Auch mit zunehmendem Lebensalter kann der Fettgehalt der Muskulatur zunehmen (Rahemi, Nigam et al. 2015) und mit dem Krankheitsbild der sogenannten Sarkopenie vergesellschaftet sein. Die Sarkopenie, definiert durch eine geringe Muskelkraft, reduzierte Muskelqualität oder -quantität sowie einer geringen körperlichen Leistungsfähigkeit, geht mit einer geringeren Lebenserwartung, einem erhöhten Risiko von Stürzen und Frakturen und hohen Kosten für das Gesundheitssystem einher (Cruz-Jentoft, Bahat et al. 2019). Deshalb nahm in den letzten Jahren das Bestreben einer Definition diagnostischer Kriterien zur frühzeitigen Identifizierung der Sarkopenie zu (Cruz-Jentoft, Bahat et al. 2019). Zur Bestimmung der Quantität des Muskels, also der Muskelmasse, sind die CT und MRT geeignete bildgebende Verfahren (Beaudart, McCloskey et al. 2016). Ein erhöhter intra- und extrazellulärer Fettgehalt des Muskels dient hierbei als Indikator für die Muskelqualität (Molwitz, Leiderer et al. 2021).

Die kommerziell erhältliche und klinisch etablierte Software-Applikation LiverLab der Siemens Healthineers AG (Erlangen, Deutschland) bietet ein in der Routine zur Leberdiagnostik einsetzbares Sequenz-Paket von Multi-Echo-Dixon-Sequenzen (Zhong, Nickel et al. 2014). Mittels dieser Sequenzen können durch eine automatische Segmentierung der Leber das Lebervolumen, die PDFF, welche mit der Steatosis hepatis korreliert, sowie ein Relaxationsparameter, der R2*-Wert, welcher mit dem Eisengehalt korreliert, ermittelt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen zwei Fragestellungen bearbeitet und beantwortet werden:

1. Überprüfung der Genauigkeit der automatischen Segmentierung der Leber und der damit verbundenen automatischen Bestimmung des Leberfett- und Eisengehalts durch Anwendung klinisch etablierter Multi-Echo-Dixon-Sequenzen in der MRT (Sequenz-Paket LiverLab).
2. Mit welcher Genauigkeit ist die quantitative Bestimmung des Leberfettgehalts durch eine kontrastmittelverstärkte DSCT im Vergleich zu Multi-Echo-Dixon-Sequenzen der MRT als Goldstandard zu erzielen?

Hierfür werden in Kapitel zwei zunächst die Grundlagen und die Relevanz von Fettlebererkrankungen und der Leberbiopsie erläutert, sowie anschließend die technischen Grundlagen der MRT und DECT erklärt und in Verbindung mit der Fett- und Eisengehaltbestimmung der Leber gebracht.

In Kapitel drei folgt die Darstellung des Patientenkollektivs und der Untersuchungsmethodik, einschließlich einer Erläuterung der angewendeten Auswertungstechniken in der MRT und DECT sowie der statistischen Analysemethoden.

Die Ergebnisse werden in Kapitel vier präsentiert und anschließend in Kapitel fünf im Kontext des aktuellen Forschungsstandes diskutiert. Abschließend folgt in Kapitel sechs eine Zusammenfassung der vorliegenden Arbeit.

2 Grundlagen

2.1 Fettlebererkrankungen

Eine erhöhte Akkumulation von Lipiden im Leberparenchym wird Steatosis hepatis genannt und kann in Abhängigkeit der Ausprägung zu schwerwiegenden Lebererkrankungen, wie der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease) oder der alkoholischen Fettlebererkrankung (AFLD: Alcoholic fatty liver disease) führen. Die NAFLD ist eine der häufigsten Ursachen für chronische Lebererkrankungen mit einer geschätzten Prävalenz von 25 % weltweit, welche jedoch je nach Literatur und geographischer Region zwischen 13 % und 31 % variiert (Chalasani, Younossi et al. 2018, Younossi, Tacke et al. 2019). Bedingt durch die gleichzeitige Zunahme des Diabetes mellitus Typ 2, der Adipositas, und des metabolischen Syndroms, ist auch in Europa die Prävalenz der NAFLD steigend. Das metabolische Syndrom schließt per definitionem die Adipositas mit ein. Neben erhöhten Triglyceriden, einem erniedrigten HDL-Cholesterin im Serum sowie erhöhtem Blutdruck ist auch der Typ-2-Diabetes ein mögliches Kriterium. Die NAFLD ist bekannterweise stark mit diesen Faktoren assoziiert, kann aber auch bei schlanken Menschen auftreten (Hamurcu Varol, Kaya et al. 2019). Es wird sogar darüber diskutiert, die Nomenklatur von NAFLD in metabolisch assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD: metabolic associated fatty liver disease) zu ändern (Tilg and Effenberger 2020). Definiert werden soll die MAFLD durch das Vorliegen einer Fettleber in Kombination mit einem weiteren der folgenden drei Kriterien: Übergewicht/Adipositas, Typ-2-Diabetes oder dem Nachweis einer metabolischen Dysregulation. Die metabolische Dysregulation wiederum definiert sich durch zwei metabolische Risikokriterien¹ (Tilg and Effenberger 2020).

Die NAFLD wird durch einen Leberfettanteil von mehr als 5 % definiert (Chalasani, Younossi et al. 2018), wobei andere Ursachen für den erhöhten

¹ Metabolische Risikokriterien: Hüftumfang $\geq 102/88$ cm, Prädiabetes, Erhöhtes C-reaktives Protein im Serum, Erhöhter Blutdruck oder entsprechende Blutdruckmedikation, Erniedrigtes HDL-Cholesterin im Serum, Erhöhte Triglyceride im Serum, Homeostasis Model Assessment (HOMA-Index) $\geq 2,5$

Leberfettgehalt, wie beispielsweise ein erhöhter Alkoholkonsum, im Rahmen einer AFLD ausgeschlossen werden müssen. Das Spektrum der NAFLD reicht von einer reinen Fettleber (Steatosis hepatis) bis hin zur nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH). Bei der NASH kommt es, zusätzlich zum erhöhten Leberfettgehalt, zu entzündlichen Infiltraten und zu einem inflammatorischen Leberzellschaden, gekennzeichnet durch eine Ballonierung der Hepatozyten, wie in Abbildung 1 c dargestellt. Dieser Prozess kann mit und ohne Fibrosierung des Lebergewebes einhergehen (Goceri, Shah et al. 2016).

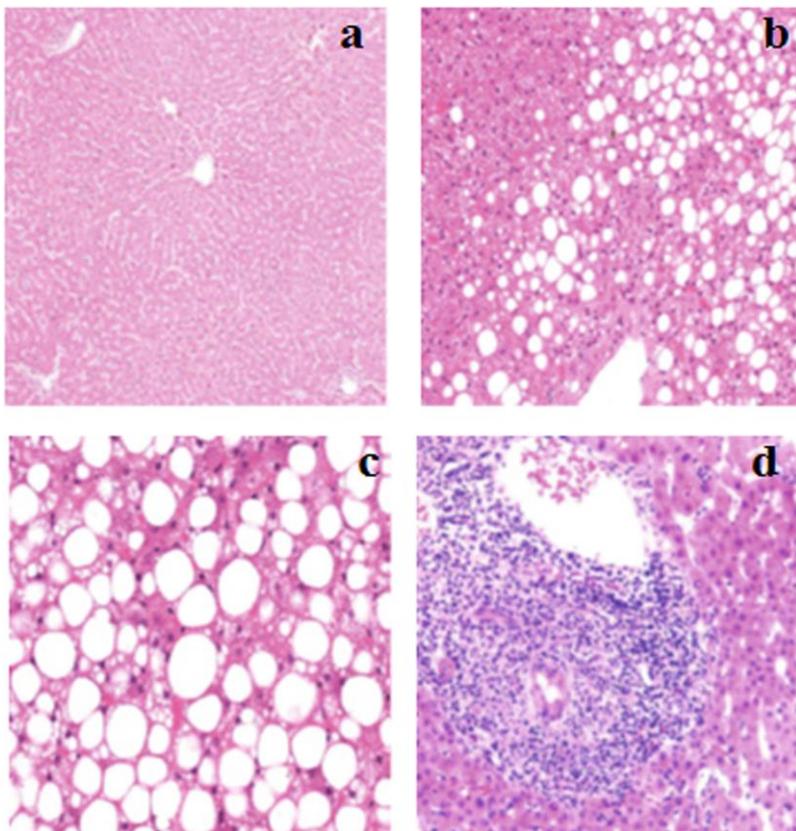


Abbildung 1: Histologisches Bild von physiologischem Lebergewebe (a), einer Fettleber (b + c), und zirrhotischem Lebergewebe (d) (Goceri, Shah et al. 2016).

Das Vorliegen einer Leberfibrose kennzeichnet ein Fortschreiten der Erkrankung und geht mit einer signifikant erhöhten Mortalität einher (Povsic, Wong et al. 2019). Die NASH kann in eine Leberzirrhose übergehen und stellt ein erhöhtes

Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar (Tomic, Kemp et al. 2018). Außerdem ist die NAFLD neben dem Typ-2-Diabetes auch mit extrahepatischen Erkrankungen, wie beispielsweise kardiovaskulären Erkrankungen und malignen Tumorerkrankungen, assoziiert (Adams, Lymp et al. 2005, Rinella 2015, Younossi, Tacke et al. 2019).

Die NAFLD entwickelte sich in den letzten Jahren zu einer der führenden Indikationen für eine Lebertransplantation. Die Zahl der Lebertransplantationen aufgrund einer NAFLD ist weiter steigend (Burra, Becchetti et al. 2020). Aufgrund der häufigen Begleiterkrankungen, wie der Adipositas, ist die Durchführung der Transplantation erschwert und bedarf eines besonderen präoperativen Managements. Darüber hinaus haben Patienten mit NAFLD ein erhöhtes Risiko für Komplikationen nach einer Transplantation. Dazu zählen insbesondere Infektionen und kardiovaskuläre Ereignisse (Pais, Barritt et al. 2016, Burra, Becchetti et al. 2020). Auch bei der Auswahl von Leberlebendspendern spielt die Steatosis hepatis als mögliches Ausschlusskriterium eine Rolle. Die meisten Transplantationszentren lehnen einen Leberfettgehalt von über 30 % ab, einige bevorzugen sogar einen Fettgehalt von unter 10 % (Khullar, Dolganiuc et al. 2014). Bei Leberoperationen, wie beispielsweise Leberteilresektionen aufgrund eines malignen Tumors, kann eine Fettleber den postoperativen Outcome der Patienten verschlechtern und die Regeneration der Leber beeinflussen (Kooby, Fong et al. 2003, Veteläinen, van Vliet et al. 2007).

Das Fortschreiten von Fettlebererkrankungen ist im frühen Stadium insbesondere durch Lebensstilinterventionen aufzuhalten und teilweise sogar reversibel. Eine frühe Diagnose ist daher essenziell, um das Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen weitreichenden Folgen zu vermeiden (Rinella 2015, Goceri, Shah et al. 2016).

2.2 Eisenüberladung der Leber

Die Leber ist als Speicherorgan außerdem am Eisenstoffwechsel beteiligt. Folglich können Erkrankungen der Leber diesen negativ beeinflussen. Eisen ist im Körper zu einem Großteil an Hämoglobin und Myoglobin gebunden, ca. 20 %

werden als Ferritin oder seltener Hämosiderin gespeichert und nur ein kleiner Anteil ist an das Transportprotein Transferrin gebunden. Hauptspeicherorte sind die Hepatozyten sowie die retikuloendothelialen Zellen von Knochenmark und Milz (Hernando, Levin et al. 2014). Wenn die Speicherkapazität überschritten ist, kommt es zur Ablagerung des überschüssigen Eisens in den Organen. Eine Eisenüberladung der Leber ist durch die intrazelluläre Akkumulation von Eisen in den Hepatozyten und/oder Kupferzellen gekennzeichnet. Sie wird nicht nur bei Eisenspeicherkrankheiten, wie der hereditären Hämochromatose, gefunden, sondern auch bei chronischen Lebererkrankungen bedingt durch virale Hepatitiden, der NAFLD und AFLD (Sirlin and Reeder 2010, Milic, Mikolasevic et al. 2016). Eine Steatosis hepatis und Eisenüberladung der Leber treten häufig gemeinsam bei chronischen Lebererkrankungen auf und erhöhen das Risiko für eine Leberfibrose, Leberzirrhose, und schlussendlich die Entstehung eines HCC (Facchini, Hua et al. 2002, Lim, Tuvia et al. 2010, Reeder, Cruite et al. 2011). Als Goldstandard zur Bestimmung des Eisengehalts der Leber gilt ebenfalls die invasive Leberbiopsie, die mit den oben bereits beschriebenen Nachteilen und Risiken verbunden ist. So unterstreicht auch dies den Bedarf an Methoden zur nicht-invasiven, quantitativen Bestimmung des Fett- und Eisengehalts der Leber.

2.3 Leberbiopsie

Im Jahr 1883 wurde die Leberbiopsie erstmalig von Paul Ehrlich in Deutschland durchgeführt (Al Knawy and Shiffman 2007, Pandey, Hoilat et al. 2022). Die Leberbiopsie kann im Allgemeinen bei drei wesentlichen Fragestellungen zum Einsatz kommen: zur Diagnostik, zum Staging einer bereits bekannten Lebererkrankung oder bei der Entscheidung über eine geeignete Therapie (Rockey, Caldwell et al. 2009). Dabei kann der Zugang perkutan transthorakal oder subcostal erfolgen und mittels Palpation und Perkussion, oder unter sonographischer oder computertomographischer Kontrolle durchgeführt werden. Auch ein vaskulärer Zugang über die Jugular- oder Femoralvene ist möglich. Darüber hinaus kann eine Leberbiopsie auch intraoperativ offen chirurgisch oder laparoskopisch erfolgen. Indikationen für eine Leberbiopsie können diverse Lebererkrankungen, ungeklärte Ursachen von erhöhten Leberwerten oder einer Hepatomegalie,

Auffälligkeiten in einer bildgebenden Diagnostik oder ein Fieber unklaren Ursprungs (FUO = Fever of unknown origin) sein (Rockey, Caldwell et al. 2009, Pandey, Hoilat et al. 2022).

In einer Studie, bei der in einem Patientenkollektiv von 354 Patienten eine Leberbiopsie durchgeführt wurde, wurde in 66 % der Fälle eine NAFLD festgestellt, wobei es sich bei 34 % um eine NASH handelte. 26 % zeigten eine Fibrose, 6 % einen normalen Leberbefund und 0,9 % eine Hämochromatose (Skelly, James et al. 2001). Die Leberbiopsie als Goldstandard zur Bestimmung des Leberfettgehalts weist allerdings multiple Risiken und potenzielle Nachteile auf. Als Komplikationen sind vor allem Schmerzen, Nachblutungen, Infektionen und das Risiko eines Pneumothorax zu nennen (Rockey, Caldwell et al. 2009). In einer Studie mit einem Patientenkollektiv von 502 Patienten, die eine Leberbiopsie aufgrund einer Raumforderung der Leber erhielten, kam es bei 26 Patienten (5,2 %) zu einer Nachblutung (Cao, Cheng et al. 2021). Deshalb eignet sich die Leberbiopsie nur eingeschränkt zum Staging einer Erkrankung beziehungsweise zur Verlaufskontrolle unter Therapie. Die Gewebeprobe der Biopsie entspricht für gewöhnlich etwa 1/50.000 des gesamten Lebervolumens und kann so nicht als repräsentativ für das gesamte Leberparenchym angesehen werden (Ratziu, Charlotte et al. 2005). Dazu passend wurde mehrfach gezeigt, dass eine Variabilität in der Probenentnahme besteht und eine Probenentnahme aus mehreren Lokalisationen die Genauigkeit der Ergebnisse verbessern kann (Ratziu, Charlotte et al. 2005, Vuppalanchi, Unalp et al. 2009). Außerdem wurde in einer Studie durch Vergleich der Ergebnisse von vier Pathologen aus unterschiedlichen Instituten eine relevante Variabilität der histologischen Bewertung nachgewiesen (El-Badry, Breitenstein et al. 2009).

Aufgrund der genannten Faktoren werden zur Bestimmung des Leberfettgehalts zunehmend Bildgebungsmodalitäten eingesetzt.

2.4 MRT – Technische Grundlagen

Die MRT nutzt die Eigenschaft eines Protons, sich um die eigene Achse zu drehen. Dieser Eigendrehimpuls wird Kernspin genannt. In der medizinischen MRT

wird primär der Kernspin des Wasserstoffatomkerns (^1H), dessen Kern aus nur einem Proton besteht und im menschlichen Körper eine große Häufigkeit aufweist, verwendet (Bachert and Schroder 2003, Schick 2005).

Da bewegte elektrische Ladungen im Allgemeinen ein Magnetfeld erzeugen, entsteht durch die Rotation des Wasserstoffprotons ein kleines magnetisches Moment. Dieses weist eine Dipolcharakteristik auf und kann mit äußeren Magnetfeldern in Wechselwirkung treten (Schick 2005).

In einem MR-Tomographen besteht ein starkes statisches Magnetfeld B_0 , welches in Wechselwirkung mit den Magnetfeldern der Wasserstoffatomkerne tritt. Die Rotationsachse der Wasserstoffatomkerne richtet sich hierbei in paralleler oder antiparalleler Richtung zum Magnetfeld B_0 (per Definition: z-Richtung) aus. Bei der Summenbetrachtung besteht jedoch ein Überschuss an Wasserstoffatomkernen, die sich parallel zur Feldrichtung ausrichten, da dieser Zustand energetisch etwas günstiger ist. Die Addition dieser Überschuss spins bildet eine wirksame Magnetisierung entlang des B_0 -Feldes, welche daher auch Längsmagnetisierung genannt und als Gleichgewichtszustand bezeichnet wird (Schick 2005, Weishaupt, Köchli et al. 2009).

Ebenso verursacht das äußere Magnetfeld B_0 eine Präzessionsbewegung der Protonen, welche mit einer bestimmten Frequenz erfolgt. Sie ist abhängig von der Kernsorte, proportional zur Feldstärke des äußeren Magnetfeldes und nennt sich Larmorfrequenz (Weishaupt, Köchli et al. 2009).

Die Längsmagnetisierung kann durch das Einstrahlen eines Hochfrequenzpulses (HF-Puls) einer charakteristischen Radiofrequenz über eine Antenne dazu gebracht werden, in eine Quermagnetisierung überzugehen, die senkrecht zum statischen Magnetfeld B_0 in x/y-Richtung ist. Die rotierende Quermagnetisierung hat die Bestrebung, in den Ausgangszustand parallel zur z-Richtung des B_0 -Feldes zurück zu gelangen. Nach Abschalten des HF-Pulses präzediert die Quermagnetisierung um das statische Magnetfeld B_0 und induziert eine Spannung welche mittels der angelegten Empfangsspulen in ein messbares Signal umgewandelt werden kann (Schick 2005). Der HF-Puls, welcher zur Auslenkung der Längsmagnetisierung benötigt wird, muss die gleiche Frequenz wie die Larmorfrequenz

des zu detektierenden Kerns aufweisen, damit die sogenannte Resonanzbedingung erfüllt ist. Abhängig von der Stärke und Dauer des HF-Pulses kann die Längsmagnetisierung unterschiedlich stark ausgelenkt werden. Wird die Magnetisierung um den Winkel $\alpha = 90^\circ$ ausgelenkt, spricht man von einem 90° -Puls. Die Zeit zwischen 90° -Puls und Empfangen des Signals wird als Echozeit (TE), die Zeit zwischen zwei 90° -Pulsen als Repetitionszeit (TR) bezeichnet (Bachert and Schroder 2003, Weishaupt, Köchli et al. 2009).

Nach einer Auslenkung durch einen HF-Puls hat die Quermagnetisierung das Bestreben, den Gleichgewichtszustand wiederherzustellen. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet. Der Aufbau der Längsmagnetisierung wird T1-Relaxation oder auch Spin-Gitter-Relaxation genannt, da Energie an die Umgebung beziehungsweise das Molekülgitter abgegeben wird. Er wird mit der Zeitkonstante T1 beschrieben. Der Zerfall der Quermagnetisierung, also das Dephasieren der Protonen in x/y-Richtung, wird T2-Relaxation oder auch – referenzierend auf die Wechselwirkung der Protonen untereinander – Spin-Spin-Relaxation genannt und mit der Zeitkonstante T2 beschrieben. Bei Gradientenechosequenzen spricht man auch von der T2*-Zeit, die durch zusätzliche lokale Magnetfeldinhomogenitäten entsteht, welche bei Spinechosequenzen durch das Einstrahlen eines zusätzlichen Impulses ausgeglichen werden können. Beide Relaxationsprozesse laufen gleichzeitig ab, wobei die T2/T2*-Zeit meist sehr viel kürzer als die T1-Zeit ist. Im Allgemeinen haben T1-gewichtete Bilder eine kurze TE und TR, wohingegen T2-gewichtete Bilder eine lange TE und TR haben. Sowohl die T1-Zeit als auch die T2-Zeit sind abhängig von der Molekülstruktur, in der sich die Wasserstoffatomkerne befinden, und somit gewebespezifisch. So werden die unterschiedlichen Relaxationszeiten der Gewebearten, neben der Protonendichte, für den Bildkontrast genutzt (Schick 2005, Weishaupt, Köchli et al. 2009).

Die MRT ermöglicht die Erzeugung von Schnittbildern des menschlichen Körpers. Um nur selektiv eine Schicht anzuregen, wird mithilfe einer Gradientenspule ein Feldgradient in der gewünschten Richtung, die beliebig gewählt werden kann, geschaltet, der simultan zum HF-Puls appliziert wird. Dies bewirkt eine ansteigende Magnetfeldstärke und damit auch eine ansteigende Larmorfrequenz in Richtung der ausgewählten Schicht. So wird sichergestellt, dass die

Resonanzbedingung in nur einer durch die Bandbreite des HF-Pulses und die Stärke des Gradienten definierten Schicht erfüllt wird (Schick 2005).

Für die Ortskodierung innerhalb dieser Schicht werden Gradienten in den beiden anderen Raumrichtungen senkrecht zur Schichtrichtung geschaltet – man spricht von Phasen- und Frequenzkodierung der Signale. Der Phasenkodiergradient wird zwischen Anregung (Schichtselektion) und Auslesen geschaltet und prägt der Magnetisierung eine unterschiedliche Phasenlage auf. Der Frequenzkodiergradient sorgt während des Auslesens des Signals dafür, dass die Spins mit unterschiedlicher Frequenz präzedieren. So ist jedes Bildelement (Pixel) durch Frequenz und Phase eindeutig zu charakterisieren (Weishaupt, Köchli et al. 2009).

Der k-Raum ist die zweidimensionale Rohdatenmatrix, in welche die Signale, beziehungsweise Echos, Zeile für Zeile eingelesen werden. Wenn der komplette k-Raum gefüllt ist, lässt sich durch die Fourier-Transformation aus den Rohdatenwerten die Grauverteilung im MR-Bild berechnen (Schick 2005, Weishaupt, Köchli et al. 2009).

Es wurden verschiedene Messverfahren für die medizinische Bildgebung etabliert, welche sich jedoch im Allgemeinen in Spinecho- und Gradientenechosequenzen unterteilen lassen. Die Spinechosequenz beginnt durch Anregung mit einem 90° -Puls. Die Quermagnetisierung beginnt zu zerfallen, da durch lokale Feldinhomogenitäten die Spins unterschiedlich schnell dephasieren. Nach Ablauf der Hälfte der TE wird ein zusätzlicher 180° -Puls (Refokussierungspuls) eingestrahlt. Dieser gleicht das Dephasieren der Spins durch die Feldinhomogenitäten wieder aus, da er eine Spiegelung der Quermagnetisierung bewirkt. Spins, die vorher einen Phasenvorsprung hatten, geraten nun in Phasentrücklage, sodass nach erneuter Hälfte der TE alle Spins wieder in Phase sind und ein Echo entsteht. Die Spinechosequenz ist somit relativ unempfindlich gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten, hat allerdings als Nachteil, dass sie durch lange Messzeiten anfällig für Bewegungsartefakte ist. Um die Messzeit zu verkürzen, wurde eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) entwickelt, bei der mehrere 180° -Pulse während einer TR eingestrahlt werden. So kann bei ähnlich hoher Bildqualität die Messzeit deutlich reduziert werden. Bei Gradientenechosequen-

zen wird die Magnetisierung nur geringfügig ausgelenkt (in der Regel $<10^\circ$). Das Echo wird nicht durch einen 180° -Puls, sondern durch eine Dephasierung und anschließende Rephasierung durch Umkehrung des Gradienten erzeugt, sodass sehr kurze TR möglich sind, wodurch wiederum eine schnellere Bildaufnahme erreicht wird. Die kurzen Messzeiten bei Gradientenechosequenzen machen sie weniger anfällig für Bewegungsartefakte und eignen sich somit auch für Aufnahmen bei Atemstillstand, zum Beispiel bei Leber-MRT-Untersuchungen (Schick 2006, Weishaupt, Köchli et al. 2009).

2.5 MRT und MRS zur Leberfett- und Eisenquantifizierung

Mittels ^1H -MRS können bereits geringe Mengen von weniger als 1 % Fett in der Leber detektiert und quantifiziert werden (Ma, Holalkere et al. 2009, Schwenger, Springer et al. 2009, Lee, Park et al. 2010). Die aktuellen MR-Techniken zur Bestimmung des Leberfettgehalts beruhen auf der Technik der volumenselektiven ^1H -MRS oder nutzen die MRT als bildbasiertes Verfahren. Beide Techniken nutzen den Effekt der chemischen Verschiebung (chemical shift), also die unterschiedliche Resonanzfrequenz von Wasserstoff-Protonen, die an Fett oder magerem Gewebe gebunden sind, aus (Lee, Park et al. 2010, Reeder, Cruite et al. 2011). Bei der Einzelvolumentechnik der ^1H -MRS (Single-Voxel-Spektroskopie) kommen hauptsächlich zwei Verfahren zum Einsatz: Stimulated echo acquisition mode (STEAM) oder point resolved spectroscopy (PRESS). Das STEAM-Verfahren nutzt drei aufeinander folgende 90° -Pulse mit meist kurzer TE im Gegensatz zum PRESS-Verfahren ($90^\circ - 180^\circ - 180^\circ$), welches in der Regel eine längere minimale Echozeit verwendet (Springer, Machann et al. 2010, Reeder, Cruite et al. 2011). Die detektierten Signale werden aus einem quaderförmigen Volumenelement mit wenigen cm Kantenlänge (Voxel) gewonnen und lassen sich in ihren Fett- und Wasserkomponenten getrennt darstellen. Die Frequenzunterschiede werden in parts per million (ppm) angegeben (siehe Abbildung 2). So kann die Fat Fraction berechnet werden, indem man das Signal der Fettprotonen durch die Summe der Signale von Wasser- und Fettprotonen der Leber dividiert (Goceri, Shah et al. 2016, Idilman, Ozdeniz et al. 2016). Zahlreiche Studien, unter anderem von Longo et al., zeigten eine gute Korrelation zwischen den

Ergebnissen der MRS und der histologischen Bestimmung des Leberfettgehalts (Longo, Ricci et al. 1993, Szczepaniak, Babcock et al. 1999, Cowin, Jonsson et al. 2008), sowie eine hohe intra-individuelle Reproduzierbarkeit (Machann, Thamer et al. 2006, Cowin, Jonsson et al. 2008). Allerdings ist die Auswertung der Spektren aufwendig, erfordert eine spezielle Software und ist nicht standardmäßig an jedem MR-Gerät verfügbar (Schwenzer, Springer et al. 2009, Lee, Lee et al. 2011, Idilman, Ozdeniz et al. 2016).

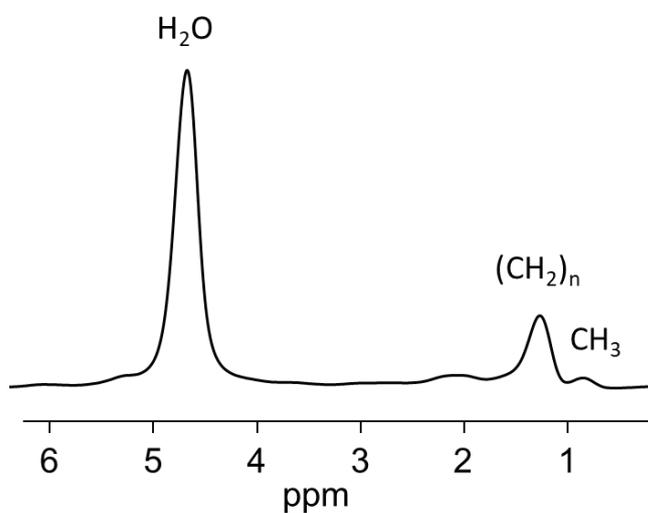


Abbildung 2: Frequenzunterschiede von Fett und Wasser in der MRS. Adaptiert aus (Machann, Thamer et al. 2006)

Bei der MRT sind zunächst die in-phase (in Phase)/ opposed-phase (außer Phase) Techniken zu nennen. Sie nutzen den Frequenzunterschied von Fett- und Wasserprotonen, um zu verschiedenen TE-Zeiten Bilddaten zu akquirieren. Aufnahmen erfolgen zum einen, wenn Fett- und Wasserprotonen in Phase (IP) und zum anderen, wenn sie außer Phase (OP) sind (siehe Abbildung 3). In einer IP-Situation addieren sich die Magnetisierungskomponenten der Fett- und Wasserprotonen, in einer OP-Situation subtrahieren sie sich. Die Fat Fraction kann durch Subtraktion der beiden Bilder berechnet werden (Rinella, McCarthy et al. 2003, Schwenzer, Springer et al. 2009, Springer, Machann et al. 2010). Bereits im Jahre 1984 zeigte Dixon et al., dass auf diese Weise ein reines Wasser- sowie

ein reines Fettbild erzeugt werden können (Dixon 1984). Es gibt viele Faktoren, die das Signal der Fett- und Wasserprotonen beeinflussen können. Dazu zählen unter anderem B0-Inhomogenitäten, T1/T2*-Effekte und das komplexe Frequenzspektrum von Fett. Ausgehend von der von Dixon beschriebenen Technik, bei der Tomogramme mit zwei Echozeiten akquiriert werden (Zwei-Punkt-Dixon), wurden verschiedene Methoden entwickelt, um die genannten Störfaktoren zu minimieren (Bydder, Yokoo et al. 2008, Ma 2008). Es ist möglich, die Protonendichte der mobilen Fettprotonen und somit die PDFF zu bestimmen, sofern annähernd alle Störfaktoren beseitigt werden können (Reeder, Hu et al. 2012). Die PDFF erwies sich als geeignete Methode, um den Fettgehalt der gesamten Leber quantitativ zu bestimmen (Bonekamp, Tang et al. 2014).

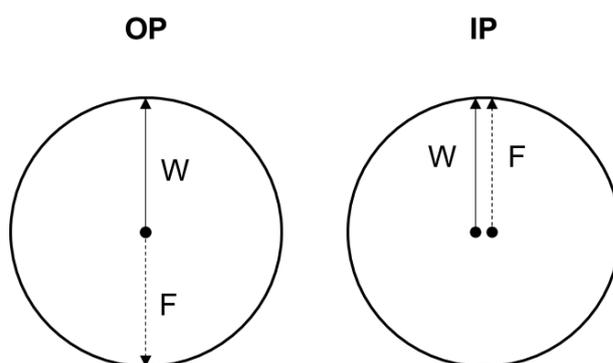


Abbildung 3: OP- und IP-Situation von an Fett (F) und Wasser (W) gebundenen Protonen

Die MRT hat sich auch als geeignete Methode erwiesen, um nicht-invasiv quantitativ den Eisengehalt der Leber zu bestimmen, indem der Einfluss der eisenhaltigen Moleküle auf das MR-Signal quantifiziert wird. Eisen beeinflusst durch seine paramagnetische Wirkung die Suszeptibilität des Gewebes, es resultieren mikroskopische Magnetfeldinhomogenitäten in den Bildelementen. Dies führt zu einer Verkürzung der T2- und T2*-Zeit, und verlängert somit die R2-, bzw. R2*-Rate, da diese den zu den Relaxationszeiten reziproken Wert beschreiben ($R2 = 1/T2$; $R2^* = 1/T2^*$) (Hernando, Levin et al. 2014). Die Verkürzung von T2 und T2* verursacht einen Signalverlust und ist somit indirekt zur Bestimmung der

Lebereisenkonzentration geeignet. Je kürzer T2 und T2*, desto höher der Eisengehalt. Wohingegen sich R2 und R2* direkt proportional zur Eisenkonzentration verhalten. Dies bedeutet, je höher R2 und R2*, desto höher der Eisengehalt (Wood, Enriquez et al. 2005, Sirlin and Reeder 2010). St. Pierre et al. nutzten den Relaxationsparameter R2 aus Spinecho-Sequenzen mit verschiedenen TE-Zeiten zur Bestimmung des Lebereisens und machte seine Technik kommerziell verfügbar als FerriScan® (St Pierre, Clark et al. 2005). Andere Techniken nutzen den Relaxationsparameter R2* aus Gradientenechosequenzen mit verschiedenen TE-Zeiten und konnten bei der Bestimmung des Lebereisens eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der Histologie erzielen (Wood, Enriquez et al. 2005, Virtanen, Komu et al. 2008, Hernando, Levin et al. 2014). Bei MR-Tomographen mit 3 Tesla kommt es im Vergleich zu 1,5 Tesla zu einem schnelleren Signalverlust, woraus ein höherer R2*-Wert resultiert (Storey, Thompson et al. 2007). Auch für das Problem der Co-Existenz von Fett und Eisen bei chronischen Lebererkrankungen und deren gegenseitiger Beeinflussung in der MR-Bildgebung wurden Techniken entwickelt, die eine gleichzeitige Bestimmung von Fett und Eisen in der Leber möglich machen (Yu, McKenzie et al. 2007, Hu, Yang et al. 2019).

2.6 DECT- Technische Grundlagen

Das methodische Grundkonzept der DECT beruht auf der Akquisition von zwei Bilddatensätzen mit niedriger und hoher Röhrenspannung. Bereits in den 1970er-Jahren wurde diese Idee erstmalig von G. N. Hounsfield beschrieben (Hounsfield 1973).

Bei der CT werden die Röntgenstrahlen des polychromatischen Röntgenspektrums beim Durchdringen des Körpers geschwächt. Hierbei spielen der photoelektrische Effekt und der Compton-Effekt die Hauptrolle, aus denen der sogenannte lineare Schwächungskoeffizient der durchstrahlten Materie resultiert (McCollough, Leng et al. 2015). Weitere Effekte wie der Rayleigh-Effekt und die Paarbildung treten im Energiespektrum der medizinischen CT nicht auf und sind daher zu vernachlässigen (Agostini, Borgheresi et al. 2019). Der photoelektrische

Effekt findet primär auf den inneren Schalen des Bohrschen Atommodells statt und zeigt eine starke Abhängigkeit von der Ordnungszahl des durchstrahlten Materials. Der Compton-Effekt hingegen betrifft die Elektronen der äußeren Schalen und ist daher nicht relevant von der Ordnungszahl determiniert, jedoch von der Summendichte des durchstrahlten Materials (Johnson 2012, Goo and Goo 2017, Agostini, Borgheresi et al. 2019). Bei Verwendung eines polychromatischen Röntgenspektrums resultiert eine Summenschwächung, bei der die Anteile des Compton-Effekts nicht von jenen des Photoeffekts differenziert werden können. Liegen jedoch die Schwächungsinformationen eines Materials bei niedriger und hoher Röhrenspannung vor, so gelingt es aufgrund der energieabhängigen Schwächung durch den Photoeffekt Rückschlüsse auf die durchstrahlte Materie zu ziehen. Da der Photoeffekt, wie oben beschrieben, insbesondere bei hohen Ordnungszahlen auftritt, sind die meisten organischen Materialien aufgrund ihrer Zusammensetzung aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und gegebenenfalls Stickstoff für die DECT ungeeignet. Das für die CT genutzte Kontrastmittel (KM) hingegen enthält meist Jod, welches eine Ordnungszahl von 53 besitzt und sich daher sehr gut für die DECT eignet (Johnson, Krauss et al. 2007, Johnson 2012). So kann exemplarisch das intravenös applizierte jodhaltige CT-KM gegenüber den kalziumhaltigen Strukturen, wie Knochen und arteriosklerotischen Kalkplaques, differenziert werden (McCollough, Leng et al. 2015).

Für die Akquisition der niedrig- und hochenergetischen Datensätze der DECT gibt es unterschiedliche technische Ansätze.

Die DSCT arbeitet, wie in Abbildung 4, Ziffer 1 dargestellt, mit zwei Röntgenröhren und jeweils gegenüberliegendem Detektor. Die Röhren-Detektoreinheiten sind um circa. 90° versetzt in einem Gerät eingebaut. Die beiden Röntgenröhren können unabhängig voneinander unterschiedliche Einstellungsparameter haben und simultan die identische Untersuchungsregion mit unterschiedlichen Spannungen durchstrahlen (Johnson 2012, McCollough, Leng et al. 2015).

Die Methode des Rapid-kV-Switching nutzt eine Röntgenröhre mit einem sehr schnellen Wechsel zwischen niedriger und hoher Röhrenspannung, wie in

Abbildung 4, Ziffer 2 dargestellt. Häufig ist ein Wechsel zwischen 80 kV und 140 kV (Goo and Goo 2017).

Das in Abbildung 4, Ziffer 3 dargestellte Konzept der Dual-Layer Technologie umfasst eine Röntgenröhre, mit einer Röhrenspannung und einem energieselektiven, zweischichtigen Detektor, der aus unterschiedlichen Materialien besteht und der Diskriminierung der hoch- und niederenergetischen Photonen des polychromatischen Röntgenspektrums dient (Goo and Goo 2017).

Ähnlich ist das Prinzip der Twin-Beam-DECT, welches in Abbildung 4, Ziffer 4 dargestellt ist. Hier wird ebenfalls mit einer Röntgenröhre und einem polychromatischen Röntgenspektrum gearbeitet. Jedoch werden hier durch die Verwendung eines Filters, der aus zwei verschiedenen Materialien besteht, zwei verschiedene Energiespektren generiert (Goo and Goo 2017).

Zuletzt ist noch die in Abbildung 4, Ziffer 5 dargestellte sequenzielle DECT-Methode zu nennen, bei der mit einer Röntgenröhre zwei Scans mit unterschiedlichen Röhrenspannungen zeitlich nacheinander akquiriert werden. Die zeitliche Differenz der beiden Scans ist allerdings problematisch, weswegen diese Methode den Untersuchungen ohne KM und für anatomische Strukturen ohne Bewegung, wie den peripheren Extremitäten, vorbehalten ist (Johnson 2012, Agostini, Borgheresi et al. 2019).

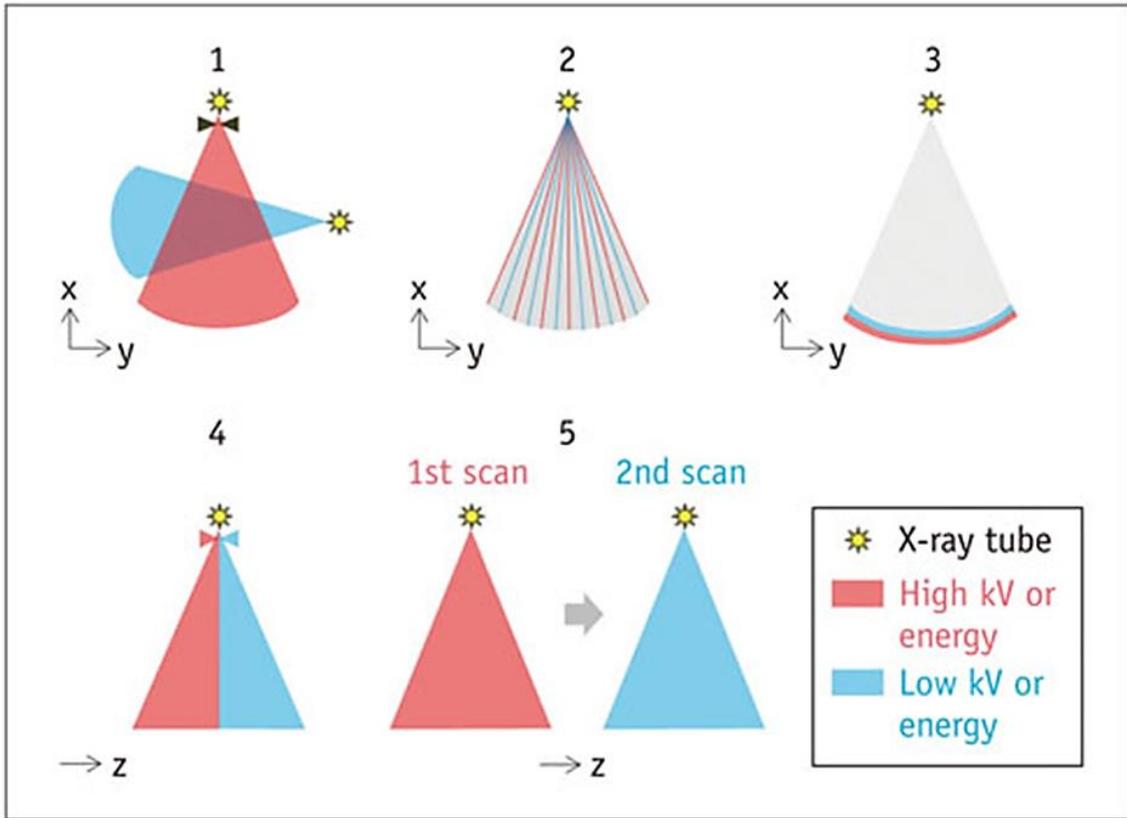


Abbildung 4: Prinzipien der DECT (Goo and Goo 2017).

Eine im September 2021 für die klinische Routinediagnostik zugelassene und sehr vielversprechende Technik ist die Photon Counting Detektor-CT. Im Gegensatz zu gegenwärtigen CT-Detektoren können mit dieser neuen Detektortechnologie Photonen energieselektiv quantifiziert und so eine noch genauere Aussage über das durchstrahlte Material gewonnen werden. Darüber hinaus lässt sich eine höhere räumliche Auflösung und ein gesteigertes Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis erzielen (Willeminck, Persson et al. 2018).

Für die DECT haben sich über die letzten Jahre zahlreiche klinische Anwendungen etabliert. Aus dem polyenergetischen Röntgenstrahlenspektrum lassen sich virtuell monoenergetische Bilder berechnen. Die virtuelle Energie kann je nach gewünschter klinischer Anwendung zwischen 40 keV und 190 keV angepasst werden. So werden beispielsweise niedrigere Energien genutzt, um den

Jodkontrast zu verstärken und höhere Energien, um Metallartefakte zu reduzieren (Bamberg, Dierks et al. 2011, Leng, Yu et al. 2015).

Über den Prozess der sogenannten Drei-Material-Dekomposition lassen sich Jodkarten erstellen, indem die Jodkonzentration und -Verteilung in jedem Bildpixel bestimmt und visualisiert wird (Bongers, Schabel et al. 2015). Zusätzlich kann die Jodverteilung aus den mit KM akquirierten Bildern herausgerechnet werden, um virtuell native Bilder (VNC: Virtual Non-Contrast) zu erhalten. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die VNC-Bilder in verschiedenen klinischen Anwendungen echt native Bilder ersetzen können, und somit sogar die Strahlendosis reduzieren können, da vor KM-Gabe keine echt nativen CT-Bilder akquiriert werden müssen (Sommer, Schwarzwaelder et al. 2012, Sun, Hou et al. 2015, Walter, Schneeweiss et al. 2018).

Zahlreiche weitere Materialkarten finden Anwendung, wie beispielsweise kalzi-umsupprimierte Karten, Karten der effektiven Ordnungszahl und Fat-Maps (Goo and Goo 2017, Zhang, Fowler et al. 2018).

2.7 DECT zur Leberfett- und Eisenquantifizierung

Die native Single-Energy-CT (SECT) eignet sich in begrenztem Maße als nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung des Fettgehalts der Leber (Pickhardt, Graffy et al. 2018). Leberfett mit negativen HU steht den Schwächungswerten des Leberparenchyms mit circa 50 HU gegenüber und bewirkt, in Abhängigkeit der Ausprägung, eine Reduktion der Summenschwächung der Leber. Eine Reduktion der HU zeigt also einen erhöhten Leberfettgehalt und der Grad der Leberverfettung kann zudem anhand der Schwächung der Leber näherungsweise bestimmt werden (Schwenzer, Springer et al. 2009, Fischer, Gnannt et al. 2011). Allerdings gibt es viele Störfaktoren wie die Anwesenheit von Eisen, Glykogen oder Jod aus CT-KM, die eine Leberfettbestimmung mittels SECT stark beeinflussen und zu inkorrekten Ergebnissen führen können. So führt beispielsweise die Ablagerung von eisenhaltigen Molekülen zu einem deutlichen Anstieg der Summenschwächung der Leber, wodurch sich das Schwächungsverhalten von Fett und Eisen

sogar gegenseitig aufheben kann (Schwenzer, Springer et al. 2009, Fischer, Gnannt et al. 2011, Artz, Hines et al. 2012, Pickhardt, Graffy et al. 2018).

Die DECT verspricht eine deutlich bessere Differenzierung von Fett, Eisen und Leberparenchym. Erwartungsgemäß postulieren diverse Studien einerseits, dass eine Fettbestimmung mittels DECT bei nativen Untersuchungen ohne Co-Existenz von Eisen die Fettbestimmung der SECT nicht verbessert (Artz, Hines et al. 2012, Kramer, Pickhardt et al. 2017). Andererseits konnten Fisher et al. in einer ex vivo-Studie zeigen, dass die DSCT mittels einer eisenspezifischen 3-Material-Dekomposition den Leberfettgehalt im Beisein von Eisen akkurat bestimmen kann (Fischer, Gnannt et al. 2011). Auch Hyodo et al. erzielten gute Ergebnisse zur Leberfettbestimmung mittels einer Multi-Material-Dekomposition (MMD) und Rapid-kV-Switching-CT (Hyodo, Yada et al. 2017). Die MMD kann im Gegensatz zu den meisten Material-Dekompositionen, die nur zwischen zwei Materialien unterscheiden können, drei Materialien differenzieren und ist sowohl bei nativen Bildern als auch bei Bildern nach KM-Applikation möglich (Mendonca, Lamb et al. 2014). Es konnte gezeigt werden, dass zur Quantifizierung des Fettgehalts der Leber die MMD bei DECT-Bildern mit KM vergleichbare Ergebnisse zur PDFF der MRT und nativen Bildern der SECT erzielte und somit die Röntgendiagnostik durch das Verzicht auf die Akquisition echt nativer Bilder reduziert werden kann (Hur, Lee et al. 2014).

Leberfett- und Eisenüberladung treten in chronischen Lebererkrankungen häufig gemeinsam auf und führen zu oxidativem Stress, Fibrose und bis hin zur Leberzirrhose und dem HCC (Sebastiani and Walker 2007, Milic, Mikolasevic et al. 2016). Mit einer eisenspezifischen 3-Material-Dekomposition können nach dem Prinzip der VNC-Bilder auch Bilder mit virtuellem Eisengehalt (VIC: Virtual Iron Content) und somit der Lebereisengehalt (LIC: Liver Iron Content) bestimmt werden. Dies gelingt bei nativen Akquisitionen auch in Anwesenheit von Fett, bei kontrastmittelangehobenen Bildern hingegen funktioniert die Material-Dekomposition aufgrund des ähnlichen energieabhängigen Schwächungsverhaltens von Eisen und Jod nicht (Fischer, Reiner et al. 2011, Ma, Song et al. 2014, Luo, Xie et al. 2015).

3 Material und Methoden

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits erfolgreich publiziert (Gassenmaier, Kähm et al. 2021)

3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Diese retrospektive, monozentrische Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät am Universitätsklinikum Tübingen geprüft und genehmigt (Projekt-Nummer 887/2019BO2). Basierend auf der Entscheidung der Ethikkommission konnte aufgrund des retrospektiven Studiendesigns auf eine Einverständniserklärung der Patienten verzichtet werden. Die Begründung hierzu war, dass eine Kontaktaufnahme mit den Patienten mit einem unverhältnismäßig hohen Verwaltungsaufwand verbunden beziehungsweise in Einzelfällen unmöglich gewesen wäre, da manche der Patienten zum Zeitpunkt der Studie bereits verstorben waren. Die Deklaration von Helsinki 1963 und ihre späteren Amendments wurden eingehalten.

Über das radiologische Informationssystem (RIS) wurden alle Patienten identifiziert, die im Jahre 2017 am Universitätsklinikum Tübingen eine MRT-Untersuchung der Leber bekommen haben. Aus diesem Kollektiv wurden alle Patienten, die eine Fett- und Eisenwertbestimmung mittels der Multi-Echo-Dixon-Sequenzen (Sequenz-Paket LiverLab, Siemens Healthineers; Erlangen, Deutschland) erhielten, ermittelt (Einschlusskriterium 1 [E1]: Abbildung 5).

Dabei konnten 511 Patienten mit 557 MRT-Untersuchungen identifiziert werden. Des Weiteren wurde ermittelt, wie viele dieser 511 Patienten einer DECT-Untersuchung der gesamten Leber mit KM unterzogen worden sind. Der Abstand zwischen MRT- und DECT-Untersuchung durfte nicht mehr als 6 Monate betragen (Einschlusskriterium 2 [E2]). 443 Patienten erfüllten dieses Kriterium nicht. So konnten 68 Patienten mit 74 Untersuchungen identifiziert werden, die eine Leber-MRT-, sowie eine DECT-Untersuchung mit einem maximalen Untersuchungsabstand von sechs Monaten erhalten hatten. Darüber hinaus wurde für eine Teilgruppe ein drittes Einschlusskriterium (E3) festgelegt. Dabei durfte der zeitliche Abstand zwischen MRT- und DECT-Untersuchung maximal eine Woche

betragen. Ein Untersuchungsabstand von nur einer Woche zwischen MRT- und DECT-Aufnahmen, traf auf 17 Patienten zu. Die Patientenkollektive mit den jeweiligen Einschlusskriterien sind in Abbildung 5 dargestellt.

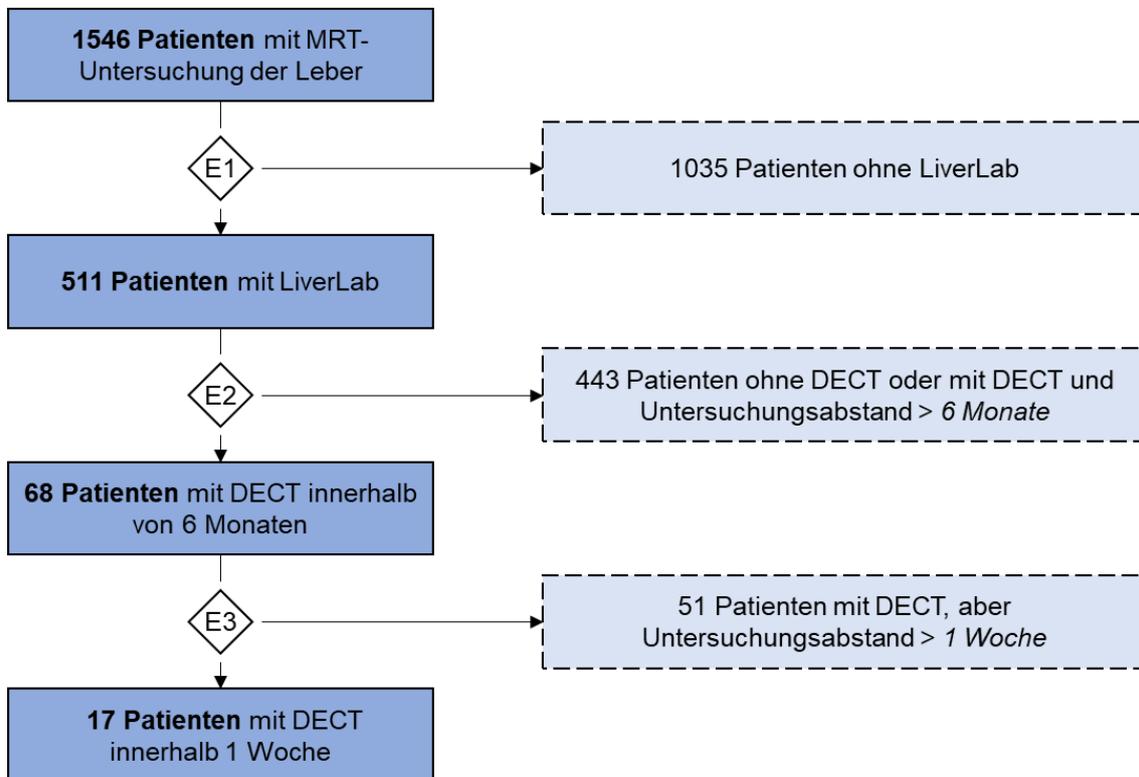


Abbildung 5: Patientenkollektiv

Des Weiteren wurde mithilfe des Krankenhausinformationssystems geprüft, aufgrund welcher Vorerkrankung der Patienten die jeweilige MRT-Untersuchung indiziert war beziehungsweise welche Pathologie durch die MRT-Untersuchung festgestellt werden konnte und ob die Patienten bereits einer Therapie unterzogen wurden. Die Daten aller 511 Patienten wurden in eine Tabelle aufgenommen. Hierfür wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2019 (Microsoft Office Professional Plus 2019, Microsoft, WA, USA) zur Dokumentation genutzt.

3.2 MR-Protokoll

Die MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5- oder 3-Tesla MR-Tomographen der Firma Siemens Healthineers GmbH; Erlangen, Deutschland durchgeführt (Siemens MAGNETOM Avanto fit, Siemens MAGNETOM Aera, Siemens MAGNETOM Prisma fit, Siemens MAGNETOM Vida).

Das hausinterne Standarduntersuchungsprotokoll besteht hierbei für MRT-Untersuchungen der Leber aus einer nicht fettgesättigten koronaren T2 HASTE (Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo) und einer axialen T2 BLADE TSE mit Fettsättigung und Atemtriggerung, einer axialen Diffusionswichtung mit den b-Werten 0, 50, 800 s/mm² und einer korrespondierenden apparent diffusion coefficient map. Zusätzlich wurde eine native T1-gewichtete 3D Dixon Gradientenechosequenz in axialer Schichtführung akquiriert (VIBE: volume interpolated breath-hold examination). Nach KM-Gabe wurde zusätzlich eine dynamische Aufnahme der KM-Verteilung bestehend aus drei unmittelbar nacheinander akquirierten T1 VIBE Dixon Sequenzen durchgeführt. Drei Minuten nach KM-Gabe wurde eine weitere T1 VIBE Dixon in axialer und koronarer Schichtrichtung aufgenommen.

Zusätzlich wurde an den oben genannten Scannern das Protokoll für das Sequenz-Paket LiverLab aufgenommen. Die Parameter und Akquisitionszeiten für die Fett- und Eisenwertbestimmung im Rahmen des Sequenz-Pakets LiverLab wurden, wie in Tabelle 1 angegeben, ausgewählt.

Die Patienten werden in Rückenlage gelagert. Als Empfangsspulen wurden eine flexible Oberflächenspule (18-channel body array coil), die dem Patienten auf den Brustkorb gelegt wurde und eine im Patiententisch integrierte Wirbelsäulenspule (32-channel spine coil) verwendet.

Tabelle 1: MRT-Parameter + Akquisitionszeiten (Gassenmaier, Kähm et al. 2021)

	1,5 T	3 T
TE (ms)	1,09; 2,46; 3,69; 4,92; 6,15; 7,38	1,05; 2,46; 3,69; 4,92; 6,15; 7,38
TR (ms)	9	9
Flipwinkel (°)	4	4
Matrix	101x160	101x160
Voxelgröße (mm)	1,2 x 1,2 x 3,0	1,2 x 1,2 x 3,0
Schichtdicke (mm)	3	3

Das Protokoll startet mit einer T1-gewichteten VIBE e-Dixon oder auch „First look Dixon“. Diese Gradientenechosequenz ist eine Zwei-Punkt-Dixon-Technik und wird so geplant, dass sie die komplette Leber einschließt. Sie akquiriert OP- und IP-Bilder und berechnet daraus fett- und wasserselektive Bilder. Anschließend generiert LiverLab die Lebersegmentierung zur Ermittlung des Lebervolumens. Die Lebersegmentierung kann nicht verändert werden, im Gegensatz zu einer region of interest (ROI). Die ROI wird ebenfalls von LiverLab vorgeschlagen, kann aber manuell versetzt werden. Somit generiert die e-Dixon also sechs Serien: OP, IP, fettselektiv, wasserselektiv, Wasser mit Segmentierung und den Evaluations-Report. Die Lebersegmentierung wird für die darauffolgenden Sequenzen weiterverwendet. Als nächste Sequenz wird die VIBE q-Dixon aufgenommen, eine multi-echo Dixon-Sequenz (six point dixon –sechs verschiedene Echo-Zeiten), welche die proton density fat fraction und den R2*-Wert für das gesamte Lebervolumen, sowie für die vorgeschlagene ROI liefert. Für die q-Dixon wurde die Planung der Schichten von der e-Dixon übernommen. Zusätzlich wird sie mit den gleichen Atemkommandos der e-Dixon gefahren, damit die Segmentierung der e-Dixon gleichermaßen auf die der q-Dixon projiziert werden kann. Die q-Dixon generiert acht Serien (wasserselektiv, fettselektiv, proton density water fraction, proton density fat fraction, goodness-of-fit, R2*-map, T2*-map) und den in Abbildung 6 dargestellten Evaluations-Report. Dieser zeigt zwei Balken, wovon der obere für die Fat Fraction – also den Leberfettgehalt – steht, während der

untere den R2*-Wert darstellt, welcher dem Lebereisengehalt entspricht. Beide Balken zeigen jeweils einen Wert für die gesamte Leber (Segmentation volume) und für die ROI, sowie den Wert der Standardabweichung.

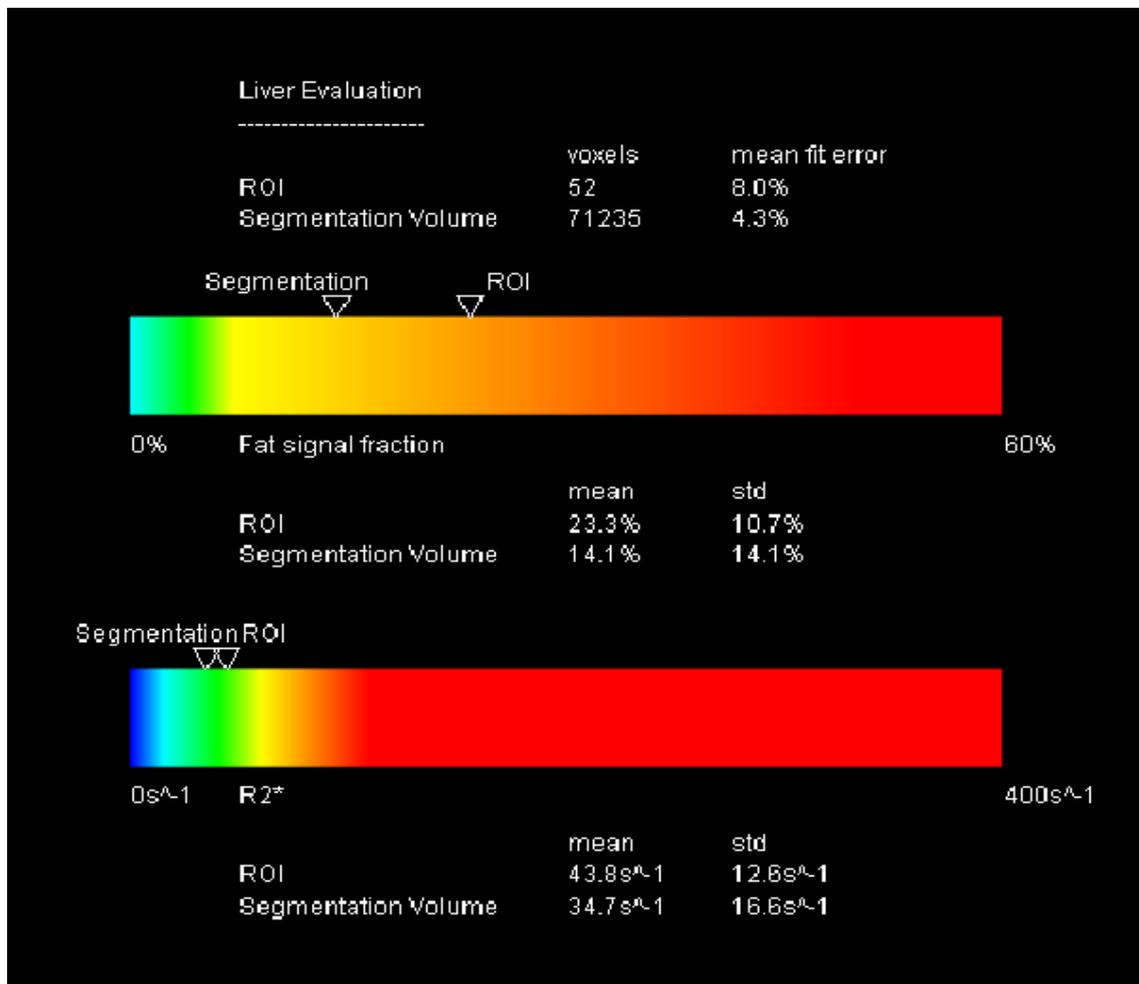


Abbildung 6: Evaluations-Report

3.3 DECT-Parameter

Die DECT-Untersuchungen wurden an einem Dual-Source-Computertomographen der dritten Generation (Siemens SOMATOM Force, Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das Topogramm (eine Übersichtsaufnahme) wurde in Rückenlage in cranio-caudaler Scanrichtung aufgenommen. Daraufhin wurde ein nicht-ionisches, jodhaltiges KM intravenös appliziert

(Iomeprol, Imeron 400, Bracco, Mailand, Italien), angepasst an das Körpergewicht des Patienten, mit 1ml/kg Körpergewicht. 30 ml Kochsalz wurden danach als Bolus appliziert. 80 Sekunden nach der KM-Gabe wurde die Bildakquisition begonnen. Die Kollimation betrug 0,6 mm. Der Dual-Source-Computertomograph enthält zwei verschiedene Röntgenröhren mit unterschiedlichen Einstellungsparametern. Die Röhrenspannung der Röhre A betrug 100 kV, die der Röhre B 150 kV mit additiver Zinnfilterung. Die Referenz-Röhrenstromstärke betrug 190 mAs für Röhre A und 95 mAs für Röhre B, wobei eine automatische Röhrenstromstärkenmodulation genutzt wurde (CARE Dose, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Der mittlere effektive volume Computed Tomography Dose Index (CTDIvol) entspricht der absorbierten Dosis im untersuchten Volumen und betrug $9,1 \pm 2,5$ mGy. Die Bildrekonstruktion wurde mittels eines quantitativen Weichteilkernels (Qr40d) in axialer Schichtführung mit einer Schichtdicke von 1,5 mm durchgeführt.

3.4 Auswertungstechniken

3.4.1 MRT

Alle MRT-Untersuchungen wurden an einer geeigneten Arbeitsstation ausgewertet (Centricity PACS, GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA).

Die automatisch erfolgte Segmentierung der Leber durch das Sequenz-Paket LiverLab wurde visuell überprüft. Dabei wurde eine nicht korrekte Segmentierung der Leber anhand folgender Kriterien identifiziert:

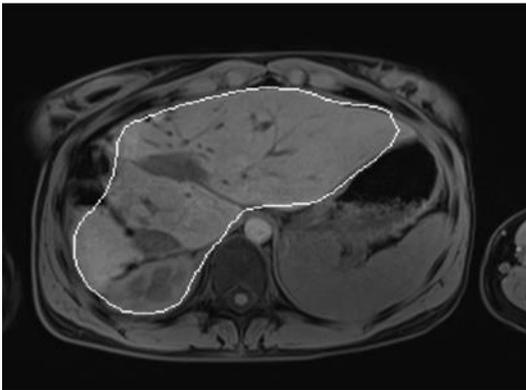
- die Segmentierung geht zu weit über den Leberrand hinaus
- die Segmentierung ist zu klein, sodass nicht alle Leberanteile miterfasst sind
- die Segmentierung fasst andere Strukturen, wie beispielsweise Anteile der Niere, des Magens, des Herzens mit ein

Die folgenden Abbildungen zeigen jeweils ein Beispiel einer korrekten (Abbildung 7), sowie einer inkorrekten automatischen Lebersegmentierung (Abbildung 8) durch das Sequenz-Paket LiverLab.



Abbildung 7: Korrekte Lebersegmentierung

Niere miteingeschlossen



Z.n. Hemihepatektomie

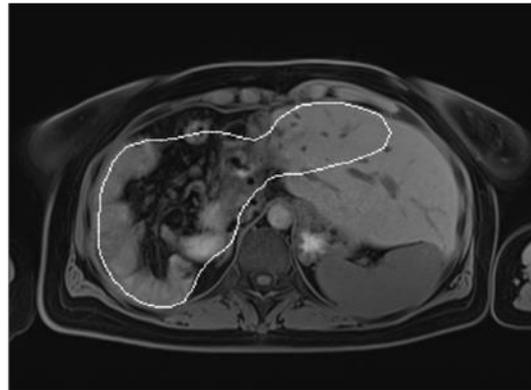


Abbildung 8: Inkorrekte Lebersegmentierung

Für alle Aufnahmen mit korrekter Segmentierung wurde der korrekt ermittelte Wert des Lebervolumens aus dem Evaluations-Report der e-Dixon notiert. Aus dem Evaluations-Report der q-Dixon wurden die Werte für den Leberfettgehalt des gesamten Lebervolumens inklusive der Standardabweichung übernommen (siehe Abbildung 6). Das Gleiche gilt für den Lebereisengehalt, inklusive der Standardabweichung. Die genannten Werte wurden nur von Patienten übernommen, bei denen die Segmentierung des Lebervolumens durch das Sequenz-Paket LiverLab korrekt erfolgt war. Bei allen Patienten mit vorhandener DECT-Untersuchung wurden zusätzlich die Fett- und Eisenwerte manuell mittels ROI-Analyse ermittelt, damit auch Patienten mit fehlerhafter Segmentierung im Rahmen

dieser Arbeit berücksichtigt werden können und die Ermittlung der Werte einheitlich ist. Die vorgeschlagene ROI vom Sequenz-Paket LiverLab wurde in der vorliegenden Arbeit nicht für die Analyse genutzt. Es wurden visuell übereinstimmend in die MR- und CT-Bilder drei ROIs manuell in das Leberparenchym eingezeichnet. Eine ROI in das Lebersegment II/III, eine in das Segment IVa/IVb und eine in das Segment VI/VII. Aus diesen drei ROIs wurde der Mittelwert gebildet und als Leberfettwert übernommen. Die gleichen ROIs wurden für die Ermittlung des Eisenwerts genutzt. Bei der Positionierung der ROIs wurde darauf geachtet, dass keine ROI in andere Strukturen, wie eine Leberläsion oder große Gefäße, gelegt wurde. Um einen möglichst genauen Vergleich zwischen den MRT- und DECT-Werten herstellen zu können, wurden knöcherne Strukturen, wie die lumbalen Wirbelkörper eins bis vier, als anatomische Landmarken genutzt, damit das Einzeichnen der ROIs in den DECT-Untersuchungen in der gleichen Schicht, wie bei den MRT-Untersuchungen, erfolgt (siehe Abbildung 9).

Da eine erfolgte Therapie in der Zeitspanne zwischen MRT und DECT einen möglichen Einfluss auf den Leberfettgehalt haben kann, wurden im Kollektiv der 68 Patienten, die eine MRT-Untersuchung und eine DECT-Untersuchung bekommen haben, zur Referenzierung weitere ROIs eingezeichnet. Eine ROI wurde jeweils in die linke und rechte autochthone Rückenmuskulatur, sowie den linken und rechten Musculus psoas major (M. psoas major) eingezeichnet. Die ROIs umfassen jeweils das gesamte Muskelgewebe einer axialen Schicht. Innerhalb der gleichen Schicht wurde eine weitere ROI in das subkutane Fettgewebe gezeichnet.

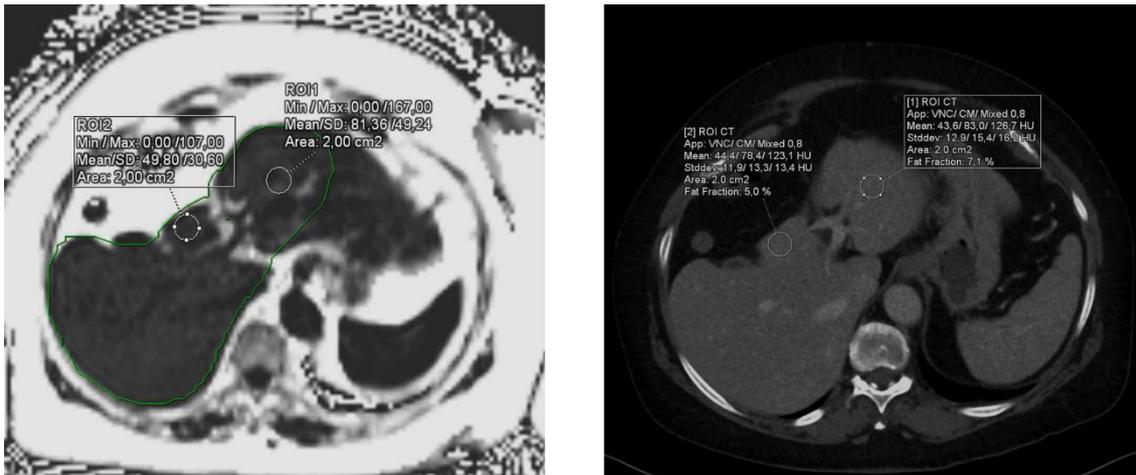


Abbildung 9: Eingezeichnete ROIs MRT (links) und DECT (rechts) aus (Gassenmaier, Kähm et al. 2021)

3.4.2 DECT

Alle DECT-Untersuchungen wurden mit der Software SyngoVia (VB40A, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) nachverarbeitet und ausgewertet. Mithilfe der 3-Material-Dekomposition konnten fat maps und VNC-Bilder berechnet werden. Wie bei der Nachverarbeitung der MRT-Untersuchungen, wurden manuell drei ROIs in die Lebersegmente II/III, IVa/b und VI/VII gezeichnet. Hierbei wurde ebenfalls darauf geachtet, dass keine ROI in eine Leberläsion oder große Gefäße gelegt wurde. Die post-processing software SyngoVia lieferte daraufhin die Fat Fraction und die HU der VNC-Bilder. Es wurden jeweils die Werte der drei ROIs notiert und der Mittelwert gebildet. Zusätzlich wurden im Kollektiv der 68 Patienten weitere ROIs in die gleichen anatomischen Strukturen, wie bei der MRT-Analyse, gezeichnet. Es wurden der Fettwert, sowie die HU der VNC-Bilder für die rechte und linke autochthone Rückenmuskulatur, den rechten und linken M. psoas major und das subkutane Fettgewebe notiert (siehe Abbildung 10).

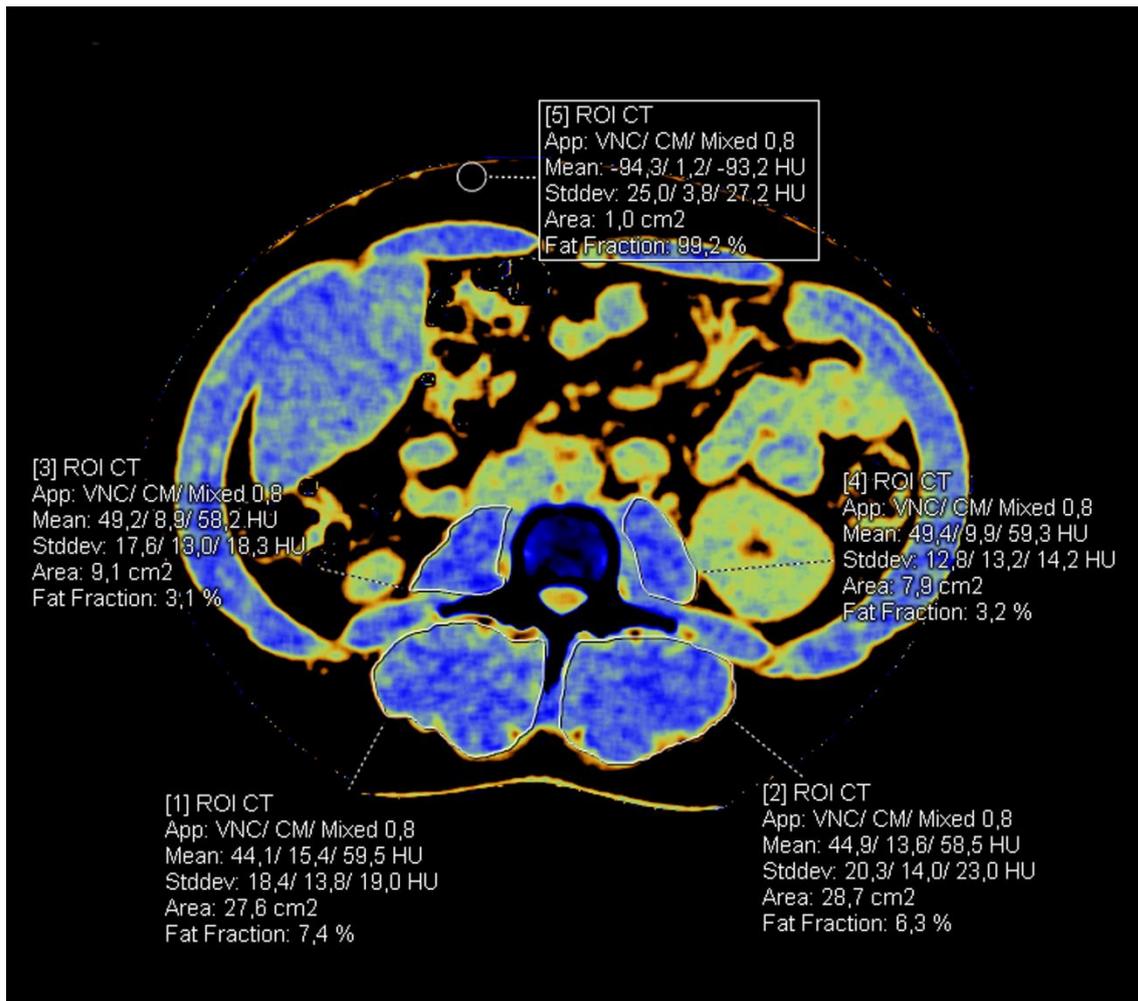


Abbildung 10: FatMap mit VNC- und KM-Werten (CM), sowie Fat Fraction In Anlehnung an (Gassenmaier, Kähm et al. 2021)

Für die weitere statistische Auswertung wurden Fettwerte mit Werten von über 100 % auf 100 % abgerundet und negative Fettwerte als 0 % angegeben.

Um die Auswirkung von Therapie und anderen beeinflussenden Faktoren auf den Fettgehalt der Leber noch besser abzuschätzen zu können, wurde eine weitere Teilgruppe von 17 MRT- und DECT-Untersuchungspaaren gebildet, bei denen der zeitliche Abstand zwischen den MRT- und DECT-Untersuchungen maximal eine Woche betrug. Die 17 Untersuchungspaare wurden mit den oben ausgeführten Methoden und Parametern untersucht.

3.4.3 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung der Daten wurden die Statistik-Software SPSS (Version 23, IBM, Armonk, New York, USA) und die Statistik-Software MedCalc (Version 18.10, Ostend, Belgien) verwendet.

Bei Tabellenkalkulationen kam Excel 2019 (Microsoft Office Professional Plus 2019, Microsoft, WA, USA) zum Einsatz.

Alle erfassten Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Die normalverteilten und somit parametrischen Variablen sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Bei den nichtparametrischen Daten werden der Median und der Interquartilsabstand (IQA: Abstand zwischen dem dritten und ersten Quartil) angegeben. Der IQA wird jeweils in runden Klammern angegeben. Bei den abhängigen Variablen wurden der gepaarte T-Test (T-Test für abhängige Stichproben) und der Wilcoxon-Paarvergleichstest (Vorzeichenrangtest) angewandt.

Für eine Korrelation der MRT- und DECT-Daten wurde der Pearsons Korrelationskoeffizient berechnet. Die Übereinstimmung zwischen den MRT- und DECT-basierten Bestimmungen der Fettwerte aus Leber, autochthoner Rückenmuskulatur, M. psoas major und subkutanem Fettgewebe wurde mittels der Bland-Altman-Analyse bewertet.

Das Signifikanzniveau α wurde auf $0,05 = 5\%$ festgelegt.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen in Bezug auf die in der Einleitung formulierte Fragestellung dargestellt.

4.1 Patientencharakteristik

Insgesamt wurden am Universitätsklinikum Tübingen im Jahr 2017 1.546 Patienten im MRT mit einem Leberprotokoll untersucht. Ausgehend von diesem Kollektiv konnten 511 Patienten (mit 557 Untersuchungen) identifiziert werden, die bei ihrer MRT-Untersuchung der Leber eine Lebersegmentierung sowie Fett- und Eisengehaltbestimmung der Leber mittels des Sequenz-Pakets LiverLab erhalten haben. Dabei wurden 189 Untersuchungen aufgrund einer malignen Leberläsion durchgeführt, 335 aufgrund eines nicht malignen Leberbefundes und bei 33 Untersuchungen handelte es sich um eine Ausschlussdiagnostik und es konnte kein Leberbefund ermittelt werden. Das Alter der Patienten betrug 59 ± 15 Jahre. Von den 557 Untersuchungen war in 364 Fällen die automatische Segmentierung der Leber korrekt. Das mittlere Lebervolumen dieser Patienten betrug 1.583 ± 583 ml. Bei der Ermittlung der Fett- und Eisenwerte wurden elf Patienten ausgeschlossen, da hier ein sogenannter Fett-Wasser-Swap vorlag (falsche Zuordnung der Fett- und Wasserbilder), wofür ein zu klein gewähltes field of view (FOV) ein möglicher Grund sein könnte. Von den verbleibenden 353 Untersuchungen betrug der mediane Leberfettgehalt (MRT PDFF) 5,4 % (IQA: 5,6 Prozentpunkte) und für den Lebereisengehalt ergab sich ein medianer $R2^*$ -Wert von $37,8 \text{ s}^{-1}$ (Spanne von 25,2 - 98,2; IQA: 9,37) für die Untersuchungen bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla und ein, wie zu erwarten, höherer medianer $R2^*$ -Wert von $50,0 \text{ s}^{-1}$ (Spanne von 24,3 - 142,4; IQA: 20,15) für die Untersuchungen bei 3 Tesla. In 200 Fällen konnte ein Leberfettgehalt von über 5 % festgestellt werden, in 77 Fällen ein Leberfettgehalt von über 10 %. Ein Leberfettgehalt von über 20 % konnte in 18 Fällen gefunden werden. Wie in Tabelle 2 aufgezählt, hatten von den 200 Patienten mit einer Steatosis hepatis, also einem Leberfettgehalt über 5 %, 115 Patienten eine maligne Erkrankung, bei 21 Patienten ging es um die Abklärung einer NASH, 15 Patienten hatten eine Leberzirrhose und 9

Patienten waren lebertransplantiert. Die übrigen 40 Patienten hatten einen anderen, gutartigen Leberbefund.

Tabelle 2: Patienten mit korrekter Lebersegmentierung

Charakteristika	Werte
Leberfettgehalt > 5 %	n = 200
<i>Indikation für MRT-Bildgebung</i>	
Maligne Erkrankung	n = 115
Verdacht auf NASH	n = 21
Leberzirrhose	n = 15
Zustand nach Lebertransplantation	n = 9
Anderer Leberbefund	n = 40
Leberfettgehalt > 10 %	n = 77
Leberfettgehalt > 20 %	n = 18

Der größte Teil der Ergebnisse bezieht sich auf das Kollektiv der 68 Patienten, die innerhalb eines Zeitraumes von maximal sechs Monaten sowohl eine MRT-Untersuchung als auch eine DECT-Untersuchung erhalten haben. Bei allen 68 Patienten konnte der Leberfettgehalt sowohl mittels MRT als auch mittels DECT erfolgreich ermittelt werden. Das mittlere Alter dieses Patientenkollektivs lag zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung bei 61 ± 14 Jahren. Der mediane Zeitabstand zwischen MRT- und DECT-Bildgebung betrug 50 Tage (IQA: 85 Tage). Der mediane Fettgehalt betrug 3,1 % (IQA: 4,9 Prozentpunkte). Bezogen auf die MRT wurde in 27 Fällen ein Leberfettgehalt über 5 % gefunden, in zehn Fällen ein Leberfettgehalt über 10 %. Die häufigste Indikation für die MRT- und CT-Bildgebung war ein Staging aufgrund einer malignen Erkrankung. Weitere Patientencharakteristika sind in der folgenden Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Charakteristika der Patientengruppe E2

Charakteristika	Werte
Patienten	n = 68
Untersuchungen	n = 74
Durchschnittsalter \pm std. [Jahre]	61 \pm 14
Range [Jahre]	23 – 87
Zeitabstand MRT – DECT [Tage]	50
<i>Indikation für MRT- und CT-Bildgebung</i>	
Maligner Tumor	n = 64
Zustand nach Lebertransplantation	n = 4
Nicht-maligne Erkrankung	n = 6
<i>Leber MRT Befunde</i>	
Maligne Leberläsion	n = 34
Nicht-maligner Leberbefund	n = 21
Unauffällig	n = 19
<i>Malignom-assoziierte Therapie zwischen MRT und DECT</i>	
Keine	n = 40
Monoklonale Antikörper-Therapie	n = 13
Zytoreduktive Chemotherapie	n = 6
Hormontherapie	n = 6
Chirurgische/Interventionelle Therapie	n = 6
Kinase-Inhibitoren	n = 3

4.2 Multi-Echo-Dixon Sequenzen (Sequenz-Paket LiverLab)

4.2.1 Automatische Segmentierung der Leber

Die automatische Segmentierung der Leber durch das Sequenz-Paket LiverLab wurde visuell bei allen 557 Untersuchungen überprüft. Dabei waren von 557 Untersuchungen 364 Segmentierungen korrekt und 193 inkorrekt. Bei den Patienten

mit fehlerhafter Segmentierung wurde genauer geprüft, ob eine Erkrankung der Leber vorlag. Die häufigste zugrunde liegende Pathologie bei einer fehlerhaften Segmentierung war ein Zustand nach einer Lebersegment- oder Leberteilresektion/Hemihepatektomie. Des Weiteren lag häufig eine maligne Leberläsion oder eine Leberzirrhose vor. Die Abbildung 11 zeigt die prozentuale Verteilung der Ursachen der nicht korrekten Lebersegmentierungen. Unter den nicht malignen Lebererkrankungen sind vor allem Zysten, Hämangiome, Adenome, und die Fokal noduläre Hyperplasie (FNH) zusammengefasst.

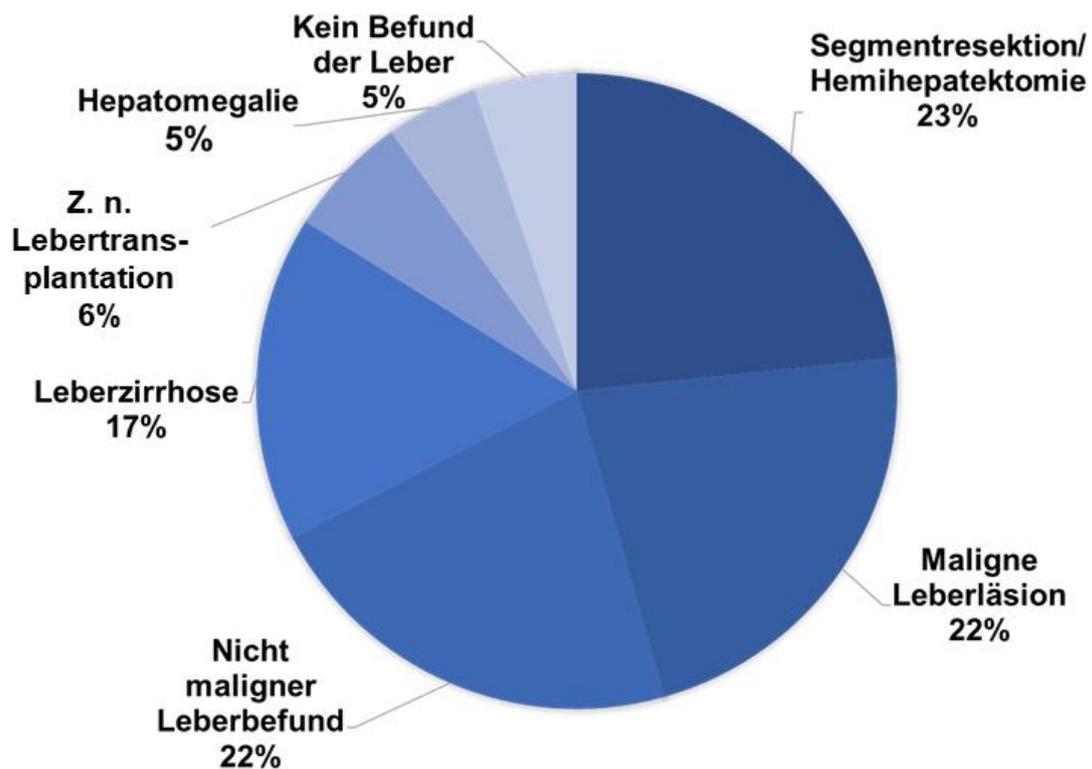


Abbildung 11: Aufteilung inkorrekt segmentierter Leber

4.2.2 Vergleich Leberfettgehalt von Segmentierungsvolumen und ROI

Von dem Patientenkollektiv der 68 Patienten mit 74 Untersuchungen, war bei 52 Untersuchungen die Segmentierung korrekt. Die Ergebnisse dieser Messungen

wurden genutzt, um zu vergleichen, ob es relevante Differenzen zwischen der automatischen und manuellen, mittels ROI-Analyse durchgeführten Bestimmung des Leberfettgehalts gibt.

Der mediane Leberfettgehalt des Segmentierungsvolumens betrug 5,7 % (IQA: 5,9 Prozentpunkte) und steht einem medianen Fettgehalt von 3,5 % (IQA: 5 Prozentpunkte) durch die manuell gelegten ROIs gegenüber. Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,95 ($p < 0,001$) ergab sich jedoch eine signifikante Korrelation der Daten des Segmentierungsvolumens und der ROI (siehe Abbildung 12). Die Bland-Altman-Analyse zeigt eine mittlere Abweichung des Leberfettgehalts von -1,7 % der MR-ROI im Vergleich zum gesamten Segmentierungsvolumen der Leber (siehe Abbildung 13).

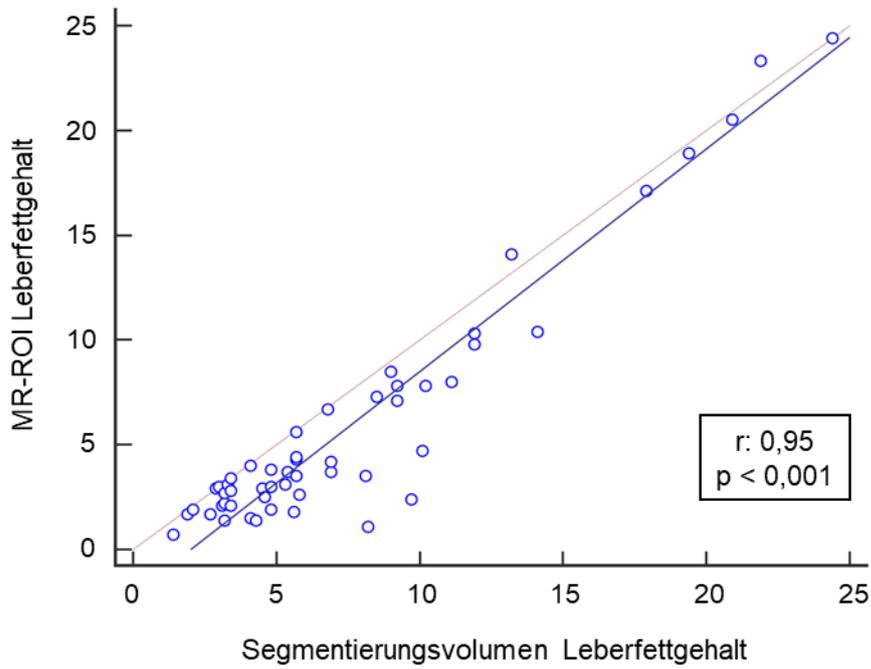


Abbildung 12: Korrelationsanalyse ROI und Segmentierungsvolumen

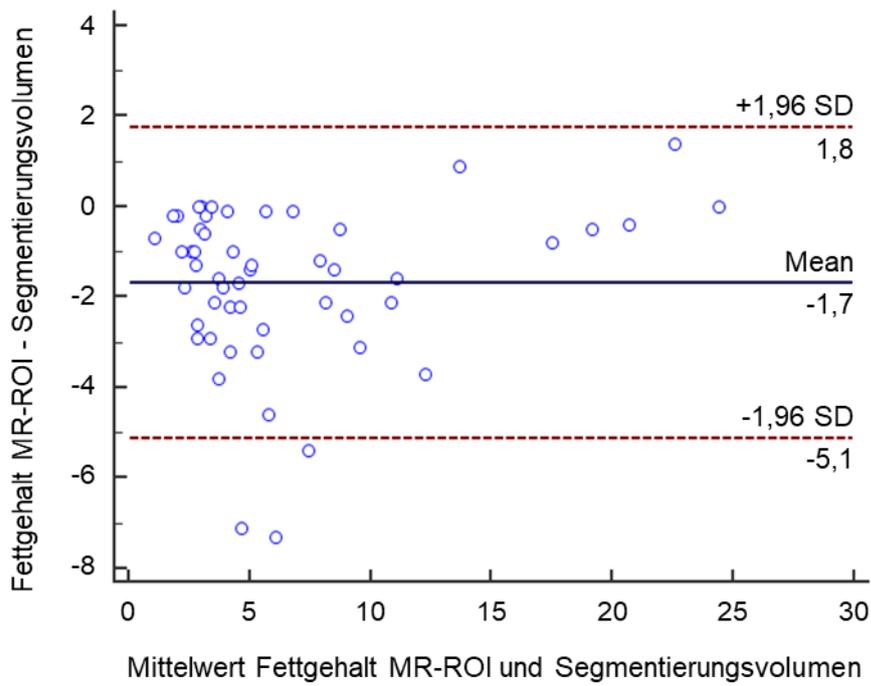


Abbildung 13: Bland-Altman-Analyse MR-Leberfettgehalt

4.2.3 Eisengehalt Segmentierungsvolumen

Für die Quantifizierung des Lebereisengehalts durch das Sequenz-Paket Liver-Lab bei korrekter Lebersegmentierung ergab sich bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla ein medianer $R2^*$ -Wert von $37,8 \text{ s}^{-1}$ (Spanne von 25,2 - 98,2; IQA 9,37) und bei einer Feldstärke von 3 Tesla von $50,0 \text{ s}^{-1}$ (Spanne von 24,3 - 142,4; IQA 20,15). Eine mögliche Einstufung der Eisenwerte in eine milde, moderate und schwere Eisenüberladung der Leber ist in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4: Vorläufige cut-off-Werte von $R2^*$ für verschiedene Grade der Eisenüberladung (www.siemens.com/magnetom-world)

Eisenüberladung	1,5 Tesla	3 Tesla
Mild	65 s^{-1}	115 s^{-1}
Moderat	215 s^{-1}	400 s^{-1}
Schwer	440 s^{-1}	Nicht messbar

Bei zwölf Patienten konnte eine milde Eisenüberladung der Leber festgestellt werden. Dabei hatten fünf Patienten eine maligne Grunderkrankung, zwei Patienten eine primär sklerosierende Cholangitis, zwei eine Autoimmunpankreatitis und ein Patient eine Hepatitis C Virus induzierte Leberzirrhose. Bei einem Patienten lag ein Zustand nach Lebertransplantation vor und ein Patient zeigte eine inhomogene Steatose. Ein gleichzeitig erhöhter Leberfettgehalt konnte bei sechs dieser Patienten nachgewiesen werden.

4.3 Vergleich des Leberfettgehalts zwischen MRT- und DECT-Untersuchung

Im Kollektiv der 68 Patienten mit einer MRT- sowie DECT-Untersuchung innerhalb von 6 Monaten resultierten die folgenden Ergebnisse.

Die Bestimmung des medianen Fettgehalts der Leber zeigte in der MRT einen Wert von 3,1 % (IQA 4,5 Prozentpunkte), welcher einem Fettgehalt von 0,6 % (IQA 3,7 Prozentpunkte) in der DECT gegenübersteht ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 5).

Dennoch ergab sich eine signifikante Korrelation des Leberfettgehalts zwischen den MRT- und DECT-basierten Daten mit einem Pearson Korrelationskoeffizienten von 0,85 ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 14). Mittels der Bland-Altman-Analyse konnte eine systematische Unterschätzung des Leberfettgehalts durch die DECT festgestellt werden, mit einer mittleren Abweichung von -2,0 % ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 6, Abbildung 15).

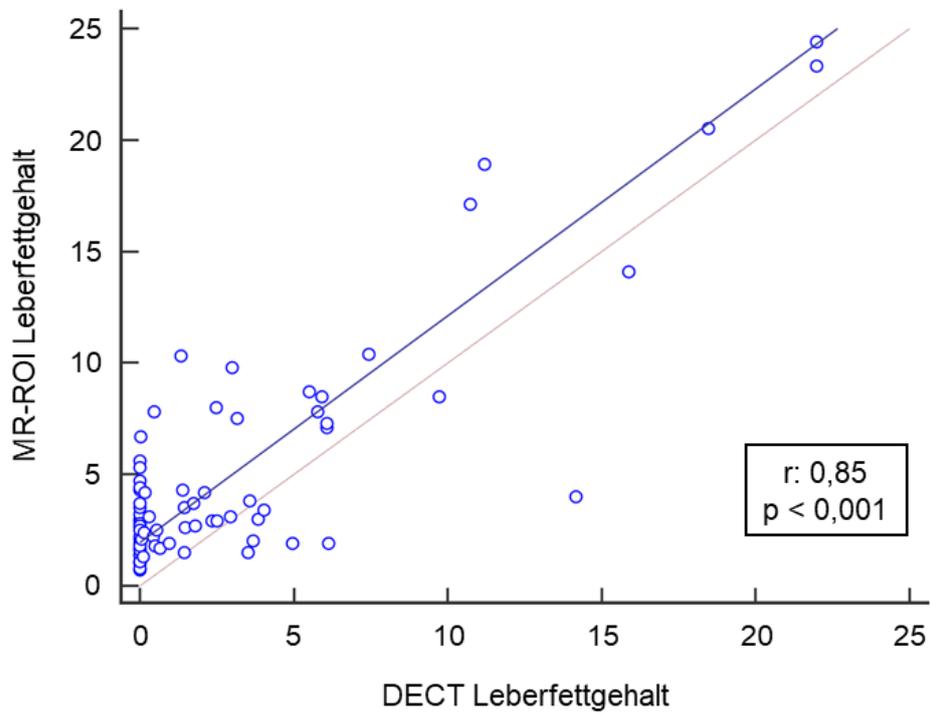


Abbildung 14: Korrelationsanalyse MRT - und DECT-Leberfettgehalt

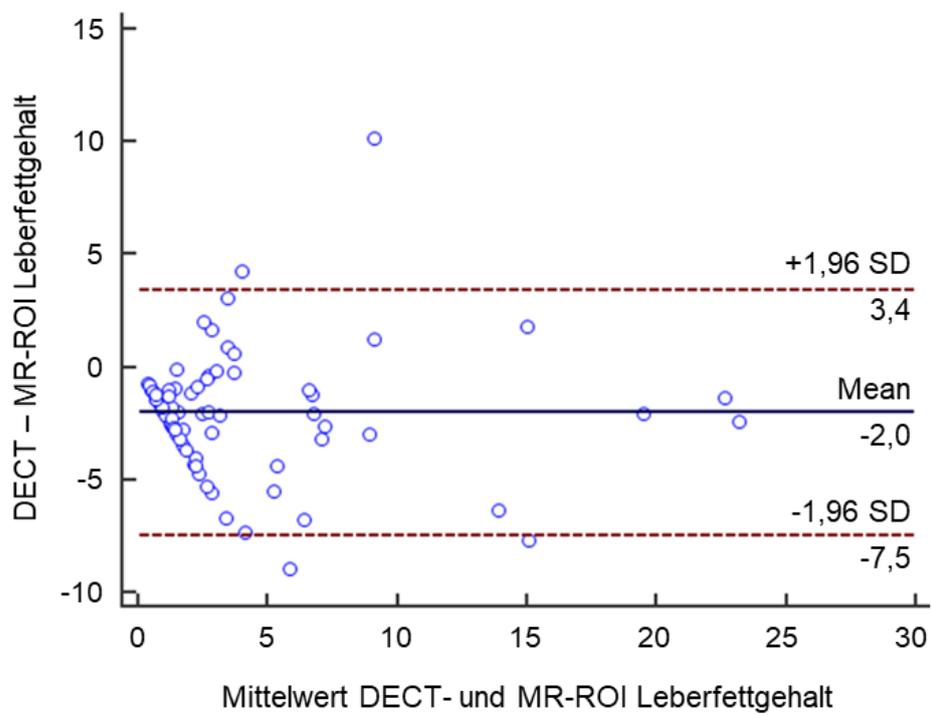


Abbildung 15: Bland-Altman-Analyse Leberfettgehalt DECT/ MR-ROI

Eine weitere Analyse zielt auf die Korrelation zwischen dem Fettgehalt und den HU der Leber der VNC-Bilder ab. Die mediane Schwächung der Leber in den VNC-Bildern betrug 56,0 HU (IQA: 13,3 HU). Auch bei dem Vergleich des DECT-Fettgehalts mit den HU der VNC-Bilder zeigte sich eine signifikante Korrelation von $r = 0,90$ ($p < 0,001$). Die Korrelation von MRT-Leberfettgehalt und den VNC-Daten betrug $-0,72$ ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 7).

Für die Teilgruppe der 17 MRT-DECT-Untersuchungspaare, die innerhalb von einer Woche erfolgte, ergaben sich die folgenden Ergebnisse.

Die Korrelation des bestimmten Fettgehalts der Leber aus den MRT- und DECT-Daten betrug $0,97$ ($p < 0,001$). Allerdings zeigte auch hier der Median des bestimmten Fettgehalts der Leber der MRT- und DECT-Daten einen deutlichen Unterschied. Der Median der MRT-Daten betrug $3,4\%$ (IQA: 2,7 Prozentpunkte), der Median der DECT-Daten hingegen nur $0,1\%$ (IQA: 2,2 Prozentpunkte) ($p < 0,001$).

4.4 Referenzmessungen in Muskel- und subkutanem Fettgewebe

Ein weiteres Studienziel bestand im Vergleich des Fettgehaltes zwischen der linken und rechten autochthonen Rückenmuskulatur, dem linken und rechten M. psoas major und dem subkutanen Fettgewebe.

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Fettgehalt der MRT- oder DECT-Daten ermittelt werden (siehe Tabelle 5). Der mediane Fettgehalt des M. psoas major betrug in der MRT $4,8\%$ (IQA 3,0 Prozentpunkte) und in der DECT $5,3\%$ (IQA: 4,6 Prozentpunkte), die autochthone Rückenmuskulatur zeigte einen medianen Fettgehalt von $11,9\%$ (IQA: 10,0 Prozentpunkte) in der MRT gegenüber $12,6\%$ (IQA: 11,2 Prozentpunkte) in der DECT. Das subkutane Fettgewebe zeigte, wie zu erwarten, in beiden Bildgebungsmodalitäten einen medianen Fettgehalt von 100% (IQA $0,1\%$; IQA $0,0\%$). Außerdem konnte eine gute Korrelation zwischen dem MRT- und DECT-Fettgehalt gezeigt werden. Die Werte lagen hier zwischen $0,75$ für das subkutane Fettgewebe und $0,96$ für die autochthone Rückenmuskulatur (siehe Tabelle 7, Abbildung 16, Abbildung 17).

Die Bland-Altman-Analyse zeigte nur eine geringe mittlere Abweichung zwischen den MRT- und DECT-Daten (siehe Tabelle 6, Abbildung 18, Abbildung 19).

Tabelle 5: Vergleich der Fettquantifizierung von MRT und DECT

<i>in % (Prozentpunkte)</i>	Median (IQA) MRT Fettgehalt	Median (IQA) DECT Fettgehalt	Median Differenz	Median absolute Differenz	p-Wert
Leber	3,1 (4,9)	0,6 (3,7)	-2,1	2,1	<0,001
Linker und rechter M. psoas major	4,8 (3,0)	5,3 (4,6)	0,4	1,2	0,208
Linke und rechte autochthone Rückenmuskulatur	11,9 (10,0)	12,6 (11,2)	0,1	1,3	0,257
Subkutanes Fettgewebe	100 (0,1)	100 (0,0)	0,0	0,0	0,377

Tabelle 6: Bland-Altman-Analyse der MRT- und DECT Fettquantifikation

<i>in %</i>	Mittlere Differenz	95 % Konfidenzintervall	95 % limits of agreement
Leber	-2,0	-2,7 – (-1,4)	-7,5 – 3,4
Linker und rechter M. psoas major	0,4	-0,1 – 1,0	-4,5 – 5,4
Linke und rechte autochthone Rückenmuskulatur	0,5	-0,1 – 1,1	-4,3 – 5,3
Subkutanes Fettgewebe	-0,3	-0,9 – 0,3	-5,4 – 4,9

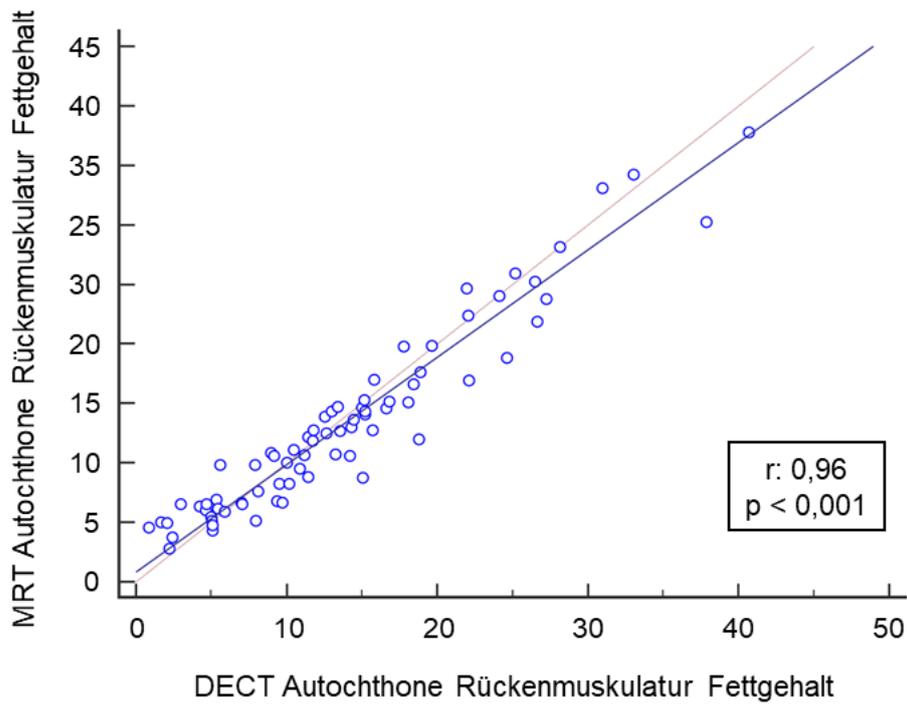


Abbildung 16: Korrelationsanalyse Autochthone Rückenmuskulatur aus (Gassenmaier, Kähm et al. 2021).

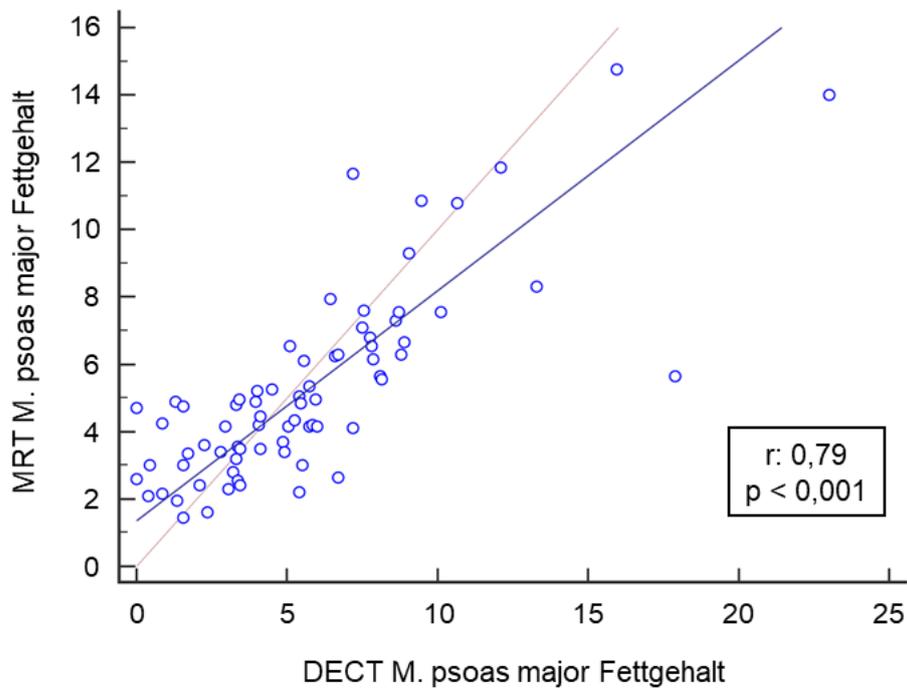


Abbildung 17: Korrelationsanalyse M. psoas major aus (Gassenmaier, Kähm et al. 2021).

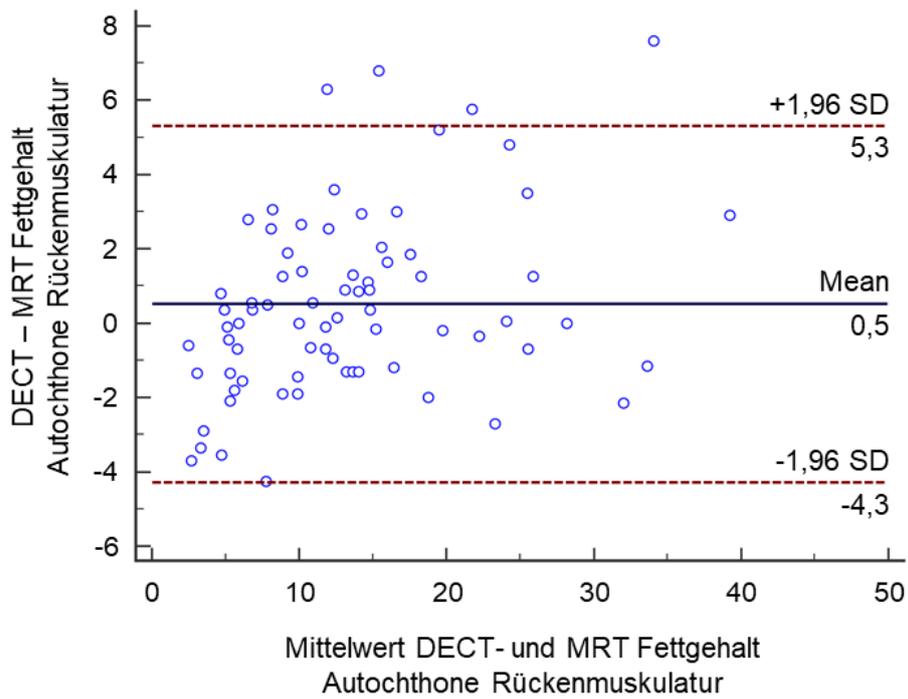


Abbildung 18: Bland-Altman-Analyse Autochthone Rückenmuskulatur aus (Gassenmaier, Kähm et al. 2021).

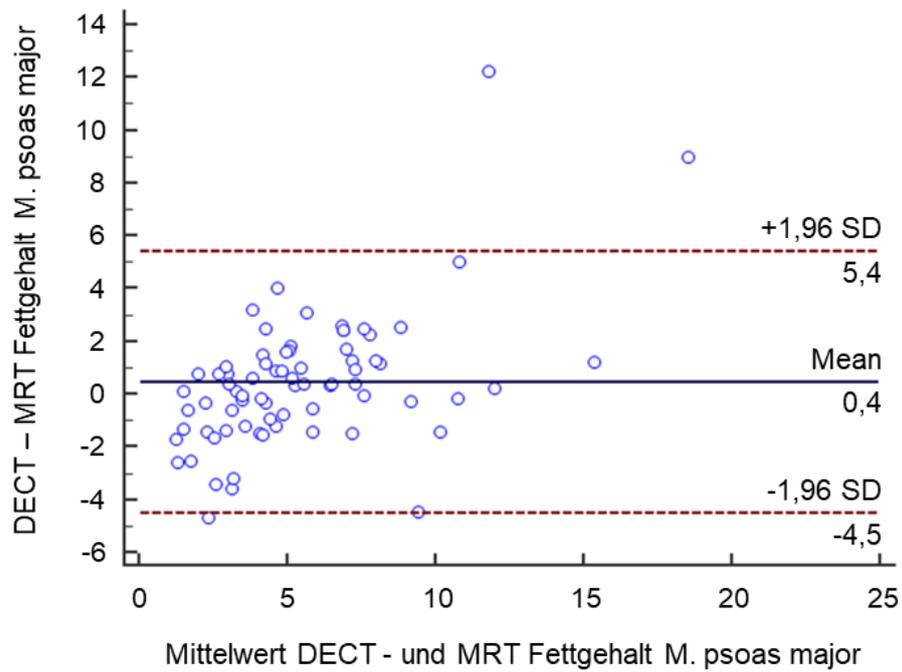


Abbildung 19: Bland-Altman-Analyse M. psoas major aus (Gassenmaier, Kähm et al. 2021).

Auch hier wurde die Korrelation des Fettgehalts zu den HU der VNC-Bilder untersucht. Die medianen Schwächungswerte für die VNC-Bilder betrugen 46,9 HU (IQA 7,7 HU) für den M. psoas major, 35,9 HU (IQA 15,8 HU) für die autochthone Rückenmuskulatur und -106,0 HU (IQA 6,8 HU) für das subkutane Fettgewebe. Zwischen den DECT-Fettwerten und den VNC-Werten konnte bei allen Muskelmessungen ebenfalls eine signifikante Korrelation festgestellt werden, mit -0,93 ($p < 0,001$) für den rechten und linken M. psoas major, und -0,98 ($p < 0,001$) für die rechte und linke autochthone Rückenmuskulatur. Auch die Korrelation der MRT-Fettwerte mit den VNC-Daten zeigte gute Werte für den M. psoas major (-0,74; $p < 0,001$) und für die autochthone Rückenmuskulatur (-0,94; $p < 0,001$) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelationsanalyse Fettgehalt in DECT, MRT sowie VNC-Werte

	Korrelation	p-Wert
Fettquantifizierung MRT – DECT		
Leber	0,85	< 0,001
Linker und rechter M. psoas major	0,79	< 0,001
Linke und rechte autochthone Rückenmuskulatur	0,96	< 0,001
Subkutanes Fettgewebe	0,75	< 0,001
DECT – VNC		
Leber	-0,90	< 0,001
Linker und rechter M. psoas major	-0,93	< 0,001
Linke und rechte autochthone Rückenmuskulatur	-0,98	< 0,001
Subkutanes Fettgewebe	-0,73	< 0,001
MRT – VNC		
Leber	-0,72	< 0,001
Linker und rechter M. psoas major	-0,74	< 0,001
Linke und rechte autochthone Rückenmuskulatur	-0,94	< 0,001
Subkutanes Fettgewebe	-0,58	< 0,001

4.5 MRT-Quantifizierung des Lebereisengehalts

Bei der Quantifizierung des Lebereisengehalts in den quantitativen $R2^*$ -Karten aus der MRT mittels ROI-Analyse ergab sich ein medianer $R2^*$ -Wert von $38,4s^{-1}$ (Spanne von 27,0 bis 102,4; IQA: 13,6) für die Untersuchungen bei 1,5 Tesla und $48,1s^{-1}$ (Spanne von 26,4 bis 142,4; IQA: 19,1) für die Untersuchungen bei 3 Tesla und zeigte damit in keinem der Fälle eine schwere Eisenüberladung der Leber. Eine Eisenquantifizierung mittels der DECT-Daten konnte nicht erfolgen, da keine echt nativen Datensätze zur Verfügung standen.

5 Diskussion

Diese Arbeit prüft die Genauigkeit der Bestimmung des Leberfettgehalts mittels DECT unter Verwendung etablierter Multi-Echo-Dixon-Sequenzen der MRT. Darüber hinaus wird die Korrektheit der automatischen Lebersegmentierung in der MRT zur Ermittlung des Lebervolumens sowie der darauf basierenden Bestimmung des Leberfett- und Eisengehaltes geprüft.

Im Folgenden werden die wesentlichen Erkenntnisse herausgearbeitet und im Kontext des aktuellen Forschungsstandes diskutiert.

5.1 Multi-Echo-Dixon-Sequenzen (Sequenz-Paket LiverLab)

5.1.1 Automatische Segmentierung der Leber

Das Sequenz-Paket LiverLab beinhaltet, wie in Kapitel 3.2 beschrieben, mehrere Dixon-Sequenzen zur Bestimmung des Leberfett- und Lebereisengehalts, die in einer definierten zeitlichen Abfolge aufgenommen werden müssen. Zur Bestimmung des Gesamtleberfett- und Gesamtlebereisengehalts ist es erforderlich, die Leber zu segmentieren. Dies erfolgt im ersten Schritt auf Basis einer Zwei-Punkt-Dixon-Sequenz. Nur wenn diese Segmentierung anatomisch korrekt ist, kann sie auf die quantitativen Sechs-Punkt-Echo-Dixon-Sequenzen propagiert werden und ergibt dann korrekte Ergebnisse. Durch die vorliegende Arbeit wurde die automatische Segmentierung der Leber auf ihre Genauigkeit überprüft, um so eine Aussage über die Datenqualität der ermittelten Fett- und Eisenwerte für die Anwendung in der klinischen Diagnostik treffen zu können.

Die Auswertungen dieser Studie zeigten insgesamt gute Ergebnisse. Bei circa zwei Drittel der analysierten MRT-Untersuchungen erfolgte die automatische Segmentierung korrekt. Bei einem Drittel musste die Segmentierung als nicht korrekt angesehen und die damit ermittelten Werte für das Lebervolumen, sowie die Fett- und Eisenwerte als nicht präzise und verlässlich bezeichnet werden, da nicht nur Leberparenchym, sondern beispielsweise auch große Gefäße oder Teile angrenzender Organe miteingeschlossen wurden oder die Leber inkomplett erfasst wurde. Häufig lag bei den Patienten mit inkorrekt segmentierter

allerdings eine Pathologie der Leber vor. Zu den häufigsten zählten ein Zustand nach Hemihepatektomie und Leberteilresektion oder eine maligne Lebererkrankung (HCC, Metastasen) (siehe Abbildung 11). Auch eine Leberzirrhose führte gehäuft zu einer fehlerhaften Segmentierung der Leber. Es zeigte sich also, dass eine Erkrankung der Leber, welche die ursprüngliche Form und Struktur der Leber verändert, dazu führen kann, dass die automatische Segmentierung nicht korrekt erfolgt. Bei einer vorliegenden Hemihepatektomie ist dies sehr eindrücklich in Abbildung 8 dargestellt. Aber auch das Vorliegen multipler Metastasen oder einer fortgeschrittenen Leberzirrhose, welche häufig zu einem grob-knotigen Umbau der Leber führen, können die Struktur der Leber maßgeblich verändern. Eine Hepatomegalie konnte ebenfalls in einigen Fällen bei nicht korrekter Segmentierung festgestellt werden. Bei den 22 %, unter denen alle anderen nicht malignen Lebererkrankungen zusammengefasst wurden, traten am häufigsten Zysten und Hämangiome auf. Dies lässt auch auf eine Strukturveränderung der Leber zurückschließen, wodurch es dem Sequenz-Paket LiverLab erschwert wurde, das Leberparenchym eindeutig zu identifizieren. Dennoch verbleiben 5 % der Patienten, bei denen kein pathologischer Befund der Leber festgestellt werden konnte und visuell nicht ersichtlich ist, warum die automatische Segmentierung nicht korrekt erfolgte. Zusammenfassend kann jedoch festgestellt werden, dass eine automatische Segmentierung der Leber durch das Sequenz-Paket LiverLab mit hinreichender Genauigkeit möglich ist. In Einzelfällen wäre eine manuelle Korrektur durch den Untersucher von Vorteil. So wurde beispielsweise in anderen Studien die automatische Segmentierung der Leber mit Hilfe eines Nachverarbeitungstools korrigiert (Doda Khera, Homayounieh et al. 2020).

5.1.2 Vergleich Leberfettgehalt von Segmentierungsvolumen und ROI

Bei den 353 Untersuchungen mit korrekter Lebersegmentierung konnte durch das Sequenz-Paket LiverLab ein medianer Leberfettgehalt von 5,4 % ermittelt werden. Es zeigt sich also ein durchschnittlich leicht erhöhter Leberfettgehalt in unserem Patientenkollektiv. Hier besteht die Möglichkeit einer gewissen Stichprobenverzerrung, da am Universitätsklinikum Tübingen als Leberzentrum verhältnismäßig viele Patienten eine MRT-Untersuchung der Leber bekommen,

welche bereits eine Lebererkrankung haben. Zusätzlich zeigten die Patienten ein Spektrum an diversen Vorerkrankungen. In den 200 Fällen mit einem Leberfettgehalt über 5 %, hatten mehr als die Hälfte der Patienten eine maligne Grunderkrankung. In einer Longitudinalstudie von Allen et al. wurde ein erhöhtes Risiko für eine Tumorerkrankung bei Patienten mit einer NAFLD nachgewiesen (Allen, Hicks et al. 2019). Vor allem eine erhöhte Assoziation zu gastrointestinalen Tumoren und Uteruskarzinomen wird beschrieben und die wichtige Rolle der genauen Evaluation von Patienten mit NAFLD hervorgehoben. Dies unterstreicht auch die Relevanz der Diagnostik von NAFLD-Patienten im Zusammenhang mit Lebertransplantationen, da eine begleitende maligne Erkrankung ein relatives Ausschlusskriterium darstellen könnte (Burra 2016, Burra, Becchetti et al. 2020).

Bei den Patienten, die eine MRT-Untersuchung der Leber mit korrekter Lebersegmentierung erhielten und auch eine manuelle Bestimmung des Leberfettgehalts mittels ROI vorgenommen wurde (n = 52 Untersuchungen), wurden die automatisch ermittelten Werte der gesamten Leber durch das Sequenz-Paket LiverLab mit denen der manuell eingezeichneten ROIs verglichen. Dabei zeigte sich ein durchschnittlich höherer Fettgehalt des gesamten Lebervolumens im Vergleich zur ROI, wobei die ROIs eine leichte Unterschätzung des Fettgehalts von 1,7 % zeigten. Hierbei gilt zu berücksichtigen, dass die Steatosis hepatis in zahlreichen Fällen keine homogene Einlagerung von Fettvakuolen in die Hepatozyten zeigt. Es ist bekannt, dass insbesondere angrenzend an das Ligamentum falciforme eine erhöhte Tendenz zur Einlagerung von hepatischen Lipiden besteht (Feldberg and van Leeuwen 1990, Macari, Yeretsian et al. 2007). Ebenso wurde gezeigt, dass der rechte Leberlappen für gewöhnlich einen höheren Fettgehalt als der linke Leberlappen hat, aber dass auch eine Heterogenität zwischen den einzelnen Lebersegmenten besteht und so häufig zu einer Unterschätzung beziehungsweise Überschätzung des Leberfettgehalts führt (Capitan, Petit et al. 2012).

Allerdings konnten die Ergebnisse dieser Arbeit eine exzellente Korrelation von 0,95 zwischen dem Leberfettgehalt des Segmentierungsvolumens und den manuell eingezeichneten ROIs zeigen. Der Vorteil durch das Sequenz-Paket LiverLab ist zum einen die automatische und Untersucher-unabhängige Bestimmung

des Leberfettgehalts. So wird die Leber nicht nur qualitativ und abhängig vom jeweiligen Untersucher bewertet, sondern über einen quantitativen, messbaren Wert der Gesamtleberfettgehalt beschrieben. Zum anderen beinhaltet sie den Fettgehalt des gesamten Lebervolumens, sodass auch Inhomogenitäten der Fettverteilung miterfasst werden. Um diese Inhomogenitäten möglichst gut zu berücksichtigen, wurden bei der manuellen Bestimmung die drei ROIs in verschiedene Segmente der Leber gelegt und der Leberfettgehalt arithmetisch gemittelt. Der Vorteil hierbei ist die bewusste Platzierung der ROIs außerhalb von störenden Strukturen. In dem Patientenkollektiv dieser Studie hatten beispielsweise viele Patienten eine Leberräumforderung, welche bei der Segmentierung automatisch miteingeschlossen wurde. Eine Studie von Nougaret et al. untersuchte mittels triple-echo-gradient-echo MRT den Fettgehalt von hepatozellulären Adenomen (HCA), HCCs und FNHs, im Vergleich zum normalen Leberparenchym (Nougaret, Monsonis et al. 2020). Es zeigte sich ein höherer Fettgehalt in HCAs und HCCs im Vergleich zu FNHs. Beim jeweiligen Vergleich zum normalen Leberparenchym zeigte sich beim HCA kein wesentlicher Unterschied, beim HCC war der Fettgehalt in der Läsion höher als im angrenzenden Leberparenchym und die FNH zeigte einen geringeren Fettgehalt als das umliegende Lebergewebe. Eine vorliegende Leberläsion könnte also den gemessenen Fettgehalt der gesamten Leber beeinflussen. Eine Aussage darüber, inwieweit der gesamte Leberfettgehalt durch eine Leberläsion klinisch relevant erhöht oder erniedrigt ausfällt, kann zurzeit nicht getroffen werden. Dennoch kann das Sequenz-Paket LiverLab zur Bestimmung des Gesamtleberfettgehalts bei korrekter Segmentierung zuverlässig in der Routinediagnostik eingesetzt werden. Ein größeres Patientenkollektiv mit einer höheren Zahl von benignen und malignen Leberläsionen könnte zur Überprüfung der Genauigkeit der Bestimmung des Leberfettgehalts durch das Sequenz-Paket LiverLab bei Vorhandensein von Leberläsionen sinnvoll sein.

5.1.3 Eisengehalt Segmentierungsvolumen

Eine erhöhte Eisenakkumulation in der Leber tritt häufig bei chronischen Lebererkrankungen auf und kann mit einem gleichzeitig erhöhten Fettgehalt

einhergehen. In dem in dieser Arbeit eingeschlossenen Patientenkollektiv zeigte sich keine schwere Eisenüberladung der Leber. Lediglich bei zwölf Patienten, also etwa 3,3 % des Gesamtkollektivs, konnte eine milde Eisenüberladung festgestellt werden. Auch in dem Patientenkollektiv der 68 Patienten mit manueller ROI-Analyse zeigte sich kein signifikant erhöhter Eisengehalt der Leber. Es ist jedoch bekannt, dass eine Eisenüberladung im Zusammenhang mit chronischen Lebererkrankungen, im Vergleich zur Hereditären Hämochromatose, eher in einer milden Form vorliegt (Alústiza, Castiella et al. 2007, Batts 2007).

Die Erkenntnis, dass ein erhöhter Fettgehalt häufig mit einem erhöhten Eisengehalt einhergeht, kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Allerdings weist die Hälfte der Patienten mit einer milden Eisenüberladung der Leber einen gleichzeitig erhöhten Fettgehalt auf.

5.2 Vergleich von MRT- und DECT Leberfettgehalt

In dieser Arbeit wurde die Genauigkeit der quantitativen Bestimmung des Leberfettgehalts durch eine DECT, im Vergleich zu bereits etablierten Multi-Echo-Dixon-Sequenzen der MRT, geprüft. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Korrelation zwischen dem Leberfettgehalt der DECT- und MRT-Daten, auch wenn sich eine systematische Unterschätzung des Fettgehalts von 2 % durch die DECT darstellte. Bei den Referenzmessungen in Muskel- und Fettgewebe konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der DECT und MRT festgestellt werden. Eine 2021 veröffentlichte Studie erzielte ebenfalls gute Ergebnisse zur quantitativen Bestimmung des Fettgehalts der Skelettmuskulatur mittels DSCT und MRT als Referenzstandard (Molwitz, Leiderer et al. 2021). Dies bestätigt die bekannte Theorie, dass der Fettgehalt der Leber von vielen Faktoren beeinflusst wird.

Im Vergleich zu einer Studie von Kramer et al., bei der native DECT-Daten mit MRT-Messungen als Referenzstandard verglichen wurden (Kramer, Pickhardt et al. 2017), konnte diese Studie interessanterweise bessere Ergebnisse erzielen. Bei Kramer et al. zeigte die Studie eine moderate Korrelation der DECT- und MRT-Daten und keine Verbesserung zu einer nativen SECT. Ein möglicher

Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte in den anderen genutzten DECT-Techniken und einer älteren Scanner-Generation liegen. So wurden die DECT-Daten mittels Rapid kV Switching mit 80/140 kV, im Vergleich zu in dieser Studie genutzten DSCT mit 100/150 kV mit Zinnfilterung gewonnen. Ein weiterer Grund könnte die Aufnahme ohne KM sein. Der Vorteil der in dieser Studie genutzten CT-Untersuchung mit KM ist die Bedeutung für die klinische Anwendbarkeit. Zwar gibt es auch klinische Indikationen für eine native CT, wie die Steinsuche bei Verdacht auf Urolithiasis, allerdings beinhalten die meisten CT-Untersuchungen eine Phase mit KM, insbesondere bei Untersuchungen der Leber. Die bei dieser Arbeit genutzte portal-venöse-Phase ist in der klinischen Routine etabliert, beispielsweise auch bei Staging-Untersuchungen und kann gleichzeitig mittels DECT für die Fettbestimmung genutzt werden. Andere Studien zeigten, dass sich kontrastmittelverstärkte SECT-Aufnahmen nicht für die Bestimmung des Leberfettgehalts eignen, da das applizierte Volumen, die Einflussrate und die Dauer der KM-Gabe Einfluss auf das Schwächungsverhalten der Leber haben und die Reduktion der HU durch einen erhöhten Fettgehalt maskieren können (Johnston, Stamm et al. 1998, Kodama, Ng et al. 2007).

Durch die Möglichkeit der Erstellung von VNC-Bildern bei der DECT, kann eventuell auf eine native Datenakquisition verzichtet und so die applizierte Strahlendosis für den Patienten verringert werden (Zhang, Peng et al. 2010, Sommer, Schwarzwald et al. 2012). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind somit von großer Bedeutung für die klinische Etablierung bei Routine-CT-Untersuchungen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen hingegen mit den Ergebnissen von Hyodo et al. überein, welche ebenfalls gute Korrelationen zwischen DECT-Daten und MR-Spektroskopie-Daten erzielten (Hyodo, Yada et al. 2017). Allerdings waren auch hier die technischen Parameter der DECT-Untersuchungen unterschiedlich. Hyodo et al. arbeitete mit Rapid kV Switching im Vergleich zu der in dieser Studie genutzten DSCT mit KM an einem Scanner der dritten Generation. Jedoch nutzten sie ebenso wie in der vorliegenden Arbeit 150 kV als zweite Röhrenspannung. Dies deutet darauf hin, dass ein Nutzen von höherer Röhrenspannung (150 kV versus 140 kV) und die zusätzliche Zinnfilterung, durch eine Zunahme

der spektralen Separation zu einer besseren Differenzierung des durchstrahlten Gewebes und somit zu einer genaueren Fettbestimmung führen kann (Goo and Goo 2017).

Auch im Vergleich zu einer Studie von Hur et al. erzielte die vorliegende Arbeit eine bessere Korrelation zwischen DECT-Daten und der PDFF der MRT. Hur et al. nutzte in einem Tierversuch ebenfalls die Rapid kV Switching-CT mit einer Röhrenspannung von 80/140 kV (Hur, Lee et al. 2014). Auch eine 2022 veröffentlichte Studie erzielte eine moderate Korrelation zwischen DECT-VNC-Werten und Multi-Eco-Dixon-Sequenzen der MRT. In der Studie kamen zwei unterschiedliche Scanner zum Einsatz. Ein Twin-Beam-Scanner mit Au 120 kV/ Sn 120 kV und ein DSCT-Scanner der zweiten Generation mit 100/ 140 kV (Zhang, Choi et al. 2022). Dies bestätigt die Annahme, dass eine höhere Röhrenspannung von 150 kV mit Zinnfilterung zu einem besseren Ergebnis führen kann.

Ein weiterer Grund für die guten Ergebnisse könnte der technische Fortschritt in der Scanner-Architektur der verschiedenen Generationen und der damit verbundenen besseren Bildqualität bei einem Scanner der dritten Generation sein. Ein Vergleich der verschiedenen DECT-Scanner könnte einen interessanten Ansatz für weitere Forschung darstellen.

Eine Studie von Kameda et al. zeigte die Anwendbarkeit einer DECT auch für die Fettgehaltbestimmung des Pankreas. Ein erhöhter Fettgehalt des Pankreas ist mit einer Abnahme der Funktion der Betazellen assoziiert, woraus ein Typ-2-Diabetes resultieren kann. Somit nimmt auch hier die Bedeutung einer frühzeitigen quantitativen Bestimmung des Pankreasfettgehalts zu. Die in der Studie genutzte DSCT zeigte eine gute Korrelation zu den Daten einer Sechs-Punkt-Dixon-Echo-MRT als Referenzstandard (Kameda, Tanabe et al. 2020).

Auch wenn sich bei der vorliegenden Arbeit eine leichte Unterschätzung des Leberfettgehalts durch die DECT zeigte, ist die Feststellung einer Steatosis hepatis dennoch möglich. Mehrere Faktoren sind als Gründe für diese Unterschätzung denkbar, wie beispielsweise eine Kupfer- oder Eisenüberladung der Leber, welche dem Schwächungsverhalten des Leberfetts entgegenwirken. Des Weiteren lag die Vermutung einer Beeinflussung des Leberfettgehalts durch eine Vielzahl

von Faktoren nahe, zumal die Referenzmessungen im Muskel- und Fettgewebe keine signifikanten Unterschiede in der Fettquantifizierung zeigten und die Subgruppe, bei der die Fettquantifizierung innerhalb von nur einer Woche erfolgte, eine exzellente Korrelation zwischen den DECT- und MRT-Daten zeigte. Studien belegen, dass das Leberparenchym sowie der Leberfettgehalt durch verschiedene Faktoren über die Zeit verändert werden können. Dazu zählen diverse Medikamente, u.a. Analgetika wie Paracetamol, Amiodaron, Glukokortikoide, eine parenterale Ernährung, sogenannte Lifestyle-Änderungen wie vermehrte sportliche Betätigung, Gewichtsabnahme, diätetische Maßnahmen und die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (Andronescu, Purcarea et al. 2018, Pickhardt, Graffy et al. 2018, Siddique, Siddique et al. 2020).

Um die systematische Unterschätzung des Fettgehalts der Leber durch die DECT zu umgehen, wäre die Etablierung eines Korrekturfaktors denkbar.

Bei einer Vielzahl der Patienten dieser Studie lag eine Leberzirrhose oder eine Leberläsion vor. Neueste Studien sehen weitere Anwendungsmöglichkeiten der DECT vor, beispielsweise eine automatische Leberparenchymcharakterisierung oder eine genauere Charakterisierung von Leberläsionen mithilfe einer Radiomics-Analyse (Homayounieh, Singh et al. 2020). Radiomics beschreibt die Extraktion quantitativer, mehrdimensionaler Informationen aus den Bilddaten der CT oder MRT (Gillies, Kinahan et al. 2016, Attenberger and Langs 2020). Die radiologischen Bilder enthalten Informationen über Gewebeeigenschaften, welche sonst der visuellen Interpretation des Untersuchers vorbehalten und zum Teil für das menschliche Auge nicht sichtbar sind. Initial wurde die Radiomics-Analyse in onkologischen Studien eingesetzt, um eine genauere Differenzierung eines Tumors hinsichtlich Form, Größe, Volumen und Inhomogenitäten durchführen zu können. Diese Daten können in Zusammenschau mit klinischen, molekularen und genetischen Daten mittels Verfahren der künstlichen Intelligenz eine Verbesserung von Diagnose, Überlebensrate und Ansprechen auf eine bestimmte Therapie im Sinne einer personalisierten Medizin bewirken (Mayerhoefer, Materka et al. 2020).

Doda Khera et al. konnten in einer Studie zeigen, dass mittels DECT Iodquantifizierung und einer Radiomics-Analyse zwischen normalem Leberparenchym, einer Fettleber und einer Leberzirrhose unterschieden werden kann. (Doda Khera, Homayounieh et al. 2020). Die kontrastmittelverstärkten DSCT Bilddaten wurden bei dieser Studie mit einem Scanner der zweiten oder dritten Generation akquiriert. Für die automatische Segmentierung der Leber wurde ein Dual-Energy Tumor Analysis Prototyp genutzt. Die portalvenösen Gefäße, sowie die Gallenblase wurden manuell von der Segmentierung mithilfe des paintbrush tools ausgeschlossen. Für die weitere Analyse der Daten wurde ein Radiomics Prototyp (Siemens Healthineers AG) basierend auf maschinellem Lernen verwendet. Die Genauigkeit der Bestimmung einer Fettleber und Leberzirrhose könnte durch Integration mehrerer moderner Analyseverfahren durch einen standardisierten und automatischen Prozess verbessert werden und den Untersucher entlasten.

Auch für die genauere Differenzierung von Leberläsionen erwies sich die DECT als geeignet. Dabei geht es nicht nur um eine qualitative Bewertung, sondern um eine quantitative Analyse, beispielsweise des Fett - oder Jod-Uptakes der Läsion (Kaltenbach, Wichmann et al. 2018). In vorangegangenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die DECT-Analyse bei der Unterscheidung zwischen einem HCC und einer FNH, sowie auch zwischen einem nekrotischen HCC und einem hepatischen Abszess hilfreich sein kann (Yu, Lin et al. 2013, Yu, Guo et al. 2014). Die Quantifizierung erfolgt dabei mittels ROI-Analyse, welche manuell in die Läsion gelegt wird. In einer Pilotstudie aus dem Jahr 2020 wurde die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Leberläsionen mithilfe einer DSCT und Radiomics-Analyse untersucht (Homayounieh, Singh et al. 2020). Auch hier erfolgte eine semiautomatische Segmentierung der Läsion mit anschließender Radiomics-Analyse mithilfe eines Prototyps, basierend auf maschinellem Lernen. Die Ergebnisse zeigten eine hohe Genauigkeit bei der Differenzierung von benignen und malignen Leberläsionen.

Die vorliegende Studie hat mehrere zu erwähnende Limitationen. Als wahrscheinlich wichtigster Punkt ist hier der Zeitabstand zwischen der MRT- und DECT-Untersuchung zu nennen. Diverse Faktoren können den Leberfettgehalt in diesem Zeitraum beeinflusst haben. Die NAFLD ist prinzipiell reversibel, kann

aber auch wie bereits beschrieben weiter fortschreiten, wodurch sich der Leberfettgehalt verändern kann. Außerdem litt ein großer Anteil der Patienten an einer malignen Erkrankung. Fraglich bleibt, inwieweit allein die Grunderkrankung den Leberfettgehalt beeinflussen kann. Hinzukommt, dass viele Patienten eine Therapie bekommen haben. Zu den verabreichten Therapien zählen medikamentöse Therapien (monoklonale Antikörper-Therapie, zytoreduktive Chemotherapie, Kinase Inhibitoren), sowie chirurgische oder interventionelle Therapien, beispielsweise die Radiofrequenzablation (RFA) und die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) (siehe Tabelle 3). Mögliche Auswirkungen der Therapie auf den Leberfettgehalt können wir nicht ausschließen, zumal bekannt ist, dass eine Chemotherapie einen Einfluss auf den Fettgehalt der Leber haben kann (Boll and Merkle 2009). Um den Effekt dieser Faktoren möglichst gering zu halten, führten wir weitere Untersuchungen in einer Teilgruppe durch, bei der die Bestimmung des Leberfettgehalts durch DECT und MRT innerhalb von einer Woche erfolgte. Hier zeigte sich eine exzellente Korrelation der DECT- und MRT-Daten. Auch die Referenzmessungen in Muskel- und Fettgewebe dienen dem Zweck, die Effekte der beeinflussenden Faktoren zu beurteilen, zumal diese Gewebe wahrscheinlich weniger anfällig für Veränderungen durch die genannten Therapien sind. Die verbesserten Ergebnisse der Muskelmessungen im Vergleich zur Leber bestärken diesen Ansatz.

Als weiterer Punkt muss die mögliche Beeinflussung durch eine Eisenüberladung der Leber genannt werden. Speicherkrankheiten der Leber, welche zu einem erhöhten Eisen- oder Kupfergehalt der Leber führen, bewirken einen Anstieg der Schwächungswerte in der CT und wirken den negativen HU des Leberfetts entgegen (Boll and Merkle 2009, Fischer, Gnant et al. 2011). Allerdings zeigte die Quantifizierung des Lebereisengehalts durch die MRT in dem Patientenkollektiv dieser Arbeit nur eine geringe Eisenüberladung der Leber.

Die visuelle Überprüfung der Lebersegmentierung beruht auf der subjektiven Bewertung von nur einem Untersucher. Hier wäre die Genauigkeit durch eine Überprüfung durch mehrere, unabhängige Untersucher verbesserbar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten zeigen, dass die quantitative Bestimmung des Leberfettgehalts und des Lebereisengehalts mittels der Multi-Echo-Dixon-Sequenzen des Sequenz-Pakets LiverLab in der klinischen Routine gut durchführbar ist. Für die quantitative Bestimmung des Leberfettgehalts ist auch eine DECT mit KM geeignet und zeigt eine gute Korrelation mit einer Multi-Echo-Dixon-MRT-Analyse. Durch die DECT ergab sich zwar eine leichte Unterschätzung des Leberfettgehalts, allerdings war das bei den Referenzmessungen in Muskel- und Fettgewebe nicht der Fall. Dies zeigt die Relevanz von beeinflussenden Faktoren, wie einer Eisenüberladung oder einer erfolgten Therapie sowie Lifestyle-Änderungen auf den Leberfettgehalt auf. Ein Korrekturfaktor für die DECT-Analyse könnte eine Methode darstellen, um eine systematische Unterschätzung des Leberfettgehalts zu kompensieren.

5.3 Referenzmessungen von Muskel- und subkutanem Fettgewebe

Die Referenzmessungen in Muskel- und subkutanem Fettgewebe zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen dem ermittelten Fettgehalt der DECT und MRT. Die beobachtete Unterschätzung des Leberfettgehalts durch die DECT im Vergleich zur MRT wird hier nicht bestätigt.

In diversen Studien wird die Milz zur Referenzmessung für den Leberfettgehalt genutzt (Piekarski, Goldberg et al. 1980, Johnston, Stamm et al. 1998). Die Leber hat in der Regel höhere HU als die Milz, durch die Anwesenheit von Fett können die HU allerdings niedriger im Vergleich zur Milz ausfallen. So wird die Schwächung der Leber an der Schwächung der Milz gemittelt und die Differenz zur Bestimmung des Leberfettgehalts genutzt (Liver-Spleen-ratio). Jedoch wurde in einer Studie nachgewiesen, dass die Messung der Milz zu keiner Verbesserung der Ermittlung des Leberfettgehalts beigetragen hat (Kodama, Ng et al. 2007). Darüber hinaus wurden die Vergleichsmessungen der Milz überwiegend in nativen CT-Untersuchungen getätigt. Messungen mit KM hingegen könnten einen Einfluss auf die Vergleichsmessungen zwischen Leber und Milz haben (Johnston, Stamm et al. 1998). In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob die autochthone Rückenmuskulatur ein besserer Referenzstandard in CT-

Untersuchungen mit KM ist als die Milz (Panicek, Giess et al. 1997). Die Studie zeigte gute Ergebnisse, allerdings wurde hier eine rein qualitative Bewertung vorgenommen.

Ziel der Referenzmessungen im Muskelgewebe war jedoch allein die Überprüfung der akkuraten Bestimmung des Leberfettgehalts durch die DECT. Durch die zunehmende Forschung zur Sarkopenie werden vermehrt Studien veröffentlicht, in denen eine Bildgebung und auch Fettgehaltbestimmung der Muskulatur erfolgte. Gute Ergebnisse zur quantitativen Bestimmung des Fettgehalts der Skelettmuskulatur durch die DECT mit MRT als Referenzstandard zeigte eine Studie von Molwitz et al. (Molwitz, Leiderer et al. 2021). Da auch die vorliegende Arbeit eine sehr gute Übereinstimmung der DECT- und MRT-Daten des Muskelgewebes zeigte, bestätigen die Ergebnisse die Eignung der DECT zur Bestimmung des Leberfettgehalts und unterstreichen die Relevanz von beeinflussenden Faktoren auf den Fettgehalt der Leber, sowie dem Schwächungsverhalten der Leber durch die CT (Boll and Merkle 2009).

6 Zusammenfassung

Durch die Zunahme der Adipositas und des Typ-2-Diabetes steigt auch die Prävalenz der NAFLD rasant an. Sie ist eine der häufigsten Ursachen für chronische Lebererkrankungen und stellt ein erhöhtes Risiko für ein HCC dar. Außerdem entwickelte sie sich als eine der führenden Indikationen für eine Lebertransplantation. Die quantitative Bestimmung des Leberfettgehalts ist für die Diagnostik der NAFLD essenziell. Da die bisher als Goldstandard geltende Leberbiopsie mit zahlreichen Risiken und Nachteilen vergesellschaftet ist, stellt eine nichtinvasive Diagnostik die Aufgabe der Bildgebungsmodalitäten.

Das Ziel dieser Arbeit war daher die Etablierung einer DECT-Untersuchungstechnik zur quantitativen Bestimmung des Leberfettgehalts. Dafür wurden die Werte der DECT mit dem Leberfettgehalt von Multi-Echo-Dixon Sequenzen der MRT verglichen. Für die vorliegende Arbeit wurde ein von Siemens kommerziell verfügbares und klinisch etabliertes Paket an MR-Sequenzen zur Bestimmung des Leberfett- und Lebereisengehalts der gesamten Leber durch eine automatische Segmentierung der Leber genutzt (LiverLab, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Deutschland).

Die Überprüfung der automatischen Segmentierung der Leber zeigte gute Ergebnisse, sodass die Bestimmung des Leberfett- und Lebereisengehalts gut für die klinische Diagnostik genutzt werden kann. In Einzelfällen wäre hier eine manuelle Korrektur der Segmentierung durch den Untersucher hilfreich.

Die mittels DECT ermittelten Werte des Leberfettgehalts zeigten eine signifikante Korrelation zu den Multi-Echo-Dixon-MRT-Daten. Es zeigte sich allerdings eine systematische Unterschätzung des Leberfettgehalts durch die DECT um 2 %. Bei den Referenzmessungen in Muskel- und Fettgewebe konnte diese Unterschätzung nicht bestätigt werden. Dies zeigt die Relevanz von beeinflussenden Faktoren, da der Leberfettgehalt bekannterweise stark durch beispielsweise einem erhöhten Eisengehalt der Leber oder einer stattgefundenen Therapie, sowie einer Lifestyle-Änderung variieren kann. Der Zeitabstand zwischen den DECT- und MRT-Untersuchungen ist wahrscheinlich der größte limitierende Faktor dieser

Studie. Die Etablierung eines Korrekturfaktors für die DECT könnte eine Unterschätzung des Leberfettgehalts kompensieren.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass das Sequenz-Paket LiverLab für die automatische Bestimmung des Leberfett- und Lebereisengehalts in der klinischen Diagnostik eingesetzt werden kann und auch eine kontrastmittelverstärkte DSCT gute Ergebnisse zur quantitativen Bestimmung des Leberfettgehalts erzielt.

7 Literaturverzeichnis

Abdelmalek, M. F. (2021). "Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward." Nat Rev Gastroenterol Hepatol **18**(2): 85-86.

Adams, L. A., J. F. Lymp, J. St Sauver, S. O. Sanderson, K. D. Lindor, A. Feldstein and P. Angulo (2005). "The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study." Gastroenterology **129**(1): 113-121.

Agostini, A., A. Borgheresi, A. Mari, C. Floridi, F. Bruno, M. Carotti, N. Schicchi, A. Barile, S. Maggi and A. Giovagnoni (2019). "Dual-energy CT: theoretical principles and clinical applications." Radiol Med **124**(12):1281-1295.

Al Knawy, B. and M. Shiffman (2007). "Percutaneous liver biopsy in clinical practice." Liver Int **27**(9): 1166-1173.

Allen, A. M., S. B. Hicks, K. C. Mara, J. J. Larson and T. M. Therneau (2019). "The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - A longitudinal cohort study." J Hepatol **71**(6): 1229-1236.

Alústiza, J. M., A. Castiella, M. D. De Juan, J. I. Emparanza, J. Artetxe and M. Uranga (2007). "Iron overload in the liver diagnostic and quantification." Eur J Radiol **61**(3): 499-506.

Andronescu, C. I., M. R. Purcarea and P. A. Babes (2018). "Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications." J Med Life **11**(1): 20-23.

Artz, N. S., C. D. Hines, S. T. Brunner, R. M. Agni, J. P. Kuhn, A. Roldan-Alzate, G. H. Chen and S. B. Reeder (2012). "Quantification of hepatic steatosis with dual-energy computed tomography: comparison with tissue reference standards and quantitative magnetic resonance imaging in the ob/ob mouse." Invest Radiol **47**(10): 603-610.

Attenberger, U. I. and G. Langs (2020). "How does Radiomics actually work? - Review." Rofo **193**(06): 652-657.

Bachert, P. and L. Schroder (2003). "[Magnetic resonance imaging spectroscopy. Part 1: Basics]." Radiologe **43**(12): 1113-1126; quiz 1127-1118.

Bamberg, F., A. Dierks, K. Nikolaou, M. F. Reiser, C. R. Becker and T. R. Johnson (2011). "Metal artifact reduction by dual energy computed tomography using monoenergetic extrapolation." Eur Radiol **21**(7): 1424-1429.

Batts, K. P. (2007). "Iron overload syndromes and the liver." Mod Pathol **20 Suppl 1**: S31-39.

Beaudart, C., E. McCloskey, O. Bruyère, M. Cesari, Y. Rolland, R. Rizzoli, I. Araujo de Carvalho, J. Amuthavalli Thiagarajan, I. Bautmans, M. C. Bertièrre, M. L. Brandi, N. M. Al-Daghri, N. Burlet, E. Cavalier, F. Cerreta, A. Cherubini, R.

Fielding, E. Gielen, F. Landi, J. Petermans, J. Y. Reginster, M. Visser, J. Kanis and C. Cooper (2016). "Sarcopenia in daily practice: assessment and management." BMC Geriatr **16**(1): 170.

Boll, D. T. and E. M. Merkle (2009). "Diffuse liver disease: strategies for hepatic CT and MR imaging." Radiographics **29**(6): 1591-1614.

Bonekamp, S., A. Tang, A. Mashhood, T. Wolfson, C. Changchien, M. S. Middleton, L. Clark, A. Gamst, R. Loomba and C. B. Sirlin (2014). "Spatial distribution of MRI-Determined hepatic proton density fat fraction in adults with nonalcoholic fatty liver disease." J Magn Reson Imaging **39**(6): 1525-1532.

Bongers, M. N., C. Schabel, B. Krauss, I. Tsiflikas, D. Ketelsen, S. Mangold, C. D. Claussen, K. Nikolaou and C. Thomas (2015). "Noise-optimized virtual monoenergetic images and iodine maps for the detection of venous thrombosis in second-generation dual-energy CT (DECT): an ex vivo phantom study." Eur Radiol **25**(6): 1655-1664.

Burra, P. (2016). "EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation." J Hepatol **64**(2): 433-485.

Burra, P., C. Becchetti and G. Germani (2020). "NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges." JHEP Rep **2**(6): 100192.

Bydder, M., T. Yokoo, G. Hamilton, M. S. Middleton, A. D. Chavez, J. B. Schwimmer, J. E. Lavine and C. B. Sirlin (2008). "Relaxation effects in the quantification of fat using gradient echo imaging." Magn Reson Imaging **26**(3): 347-359.

Cao, W., Z. Cheng, L. Wang, X. Zhao, J. Li and S. Zhou (2021). "Analysis of Risk Factors of Bleeding Complications in Percutaneous Needle Biopsy of Liver Occupying Lesions." Int J Gen Med **14**: 2893-2899.

Capitan, V., J. M. Petit, S. Aho, P. H. Lefevre, S. Favelier, R. Loffroy, P. Hillon, D. Krausé, J. P. Cercueil and B. Guiu (2012). "Macroscopic heterogeneity of liver fat: an MR-based study in type-2 diabetic patients." Eur Radiol **22**(10): 2161-2168.

Chalasani, N., Z. Younossi, J. E. Lavine, M. Charlton, K. Cusi, M. Rinella, S. A. Harrison, E. M. Brunt and A. J. Sanyal (2018). "The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases." Hepatology **67**(1): 328-357.

Cowin, G. J., J. R. Jonsson, J. D. Bauer, S. Ash, A. Ali, E. J. Osland, D. M. Purdie, A. D. Clouston, E. E. Powell and G. J. Galloway (2008). "Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis." J Magn Reson Imaging **28**(4): 937-945.

Cruz-Jentoft, A. J., G. Bahat, J. Bauer, Y. Boirie, O. Bruyère, T. Cederholm, C. Cooper, F. Landi, Y. Rolland, A. A. Sayer, S. M. Schneider, C. C. Sieber, E. Topinkova, M. Vandewoude, M. Visser and M. Zamboni (2019). "Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis." Age Ageing **48**(1): 16-31.

Davison, B. A., S. A. Harrison, G. Cotter, N. Alkhouri, A. Sanyal, C. Edwards, J. R. Colca, J. Iwashita, G. G. Koch and H. C. Dittrich (2020). "Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials." J Hepatol **73**(6): 1322-1332.

Dixon, W. T. (1984). "Simple proton spectroscopic imaging." Radiology **153**(1): 189-194.

Doda Khera, R., F. Homayounieh, F. Lades, B. Schmidt, M. Sedlmair, A. Primak, S. Saini and M. K. Kalra (2020). "Can Dual-Energy Computed Tomography Quantitative Analysis and Radiomics Differentiate Normal Liver From Hepatic Steatosis and Cirrhosis?" J Comput Assist Tomogr **44**(2): 223-229.

El-Badry, A. M., S. Breitenstein, W. Jochum, K. Washington, V. Paradis, L. Rubbia-Brandt, M. A. Puhan, K. Slankamenac, R. Graf and P. A. Clavien (2009). "Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard." Ann Surg **250**(5): 691-697.

Facchini, F. S., N. W. Hua and R. A. Stoohs (2002). "Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease." Gastroenterology **122**(4): 931-939.

Feldberg, M. A. and M. S. van Leeuwen (1990). "The properitoneal fat pad associated with the falciform ligament. Imaging of extent and clinical relevance." Surg Radiol Anat **12**(3): 193-202.

Fischer, M. A., R. Gnannt, D. Raptis, C. S. Reiner, P. A. Clavien, B. Schmidt, S. Leschka, H. Alkadhi and R. Goetti (2011). "Quantification of liver fat in the presence of iron and iodine: an ex-vivo dual-energy CT study." Invest Radiol **46**(6): 351-358.

Fischer, M. A., C. S. Reiner, D. Raptis, O. Donati, R. Goetti, P. A. Clavien and H. Alkadhi (2011). "Quantification of liver iron content with CT-added value of dual-energy." Eur Radiol **21**(8): 1727-1732.

Gassenmaier, S., K. Kähm, S. S. Walter, J. Machann, K. Nikolaou and M. N. Bongers (2021). "Quantification of liver and muscular fat using contrast-enhanced Dual Source Dual Energy Computed Tomography compared to an established multi-echo Dixon MRI sequence." Eur J Radiol **142**: 109845.

Gillies, R. J., P. E. Kinahan and H. Hricak (2016). "Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data." Radiology **278**(2): 563-577.

- Goceri, E., Z. K. Shah, R. Layman, X. Jiang and M. N. Gurcan (2016). "Quantification of liver fat: A comprehensive review." Comput Biol Med **71**: 174-189.
- Goo, H. W. and J. M. Goo (2017). "Dual-Energy CT: New Horizon in Medical Imaging." Korean J Radiol **18**(4): 555-569.
- Hamurcu Varol, P., E. Kaya, E. Alphan and Y. Yilmaz (2019). "Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic fatty liver disease patients." Eur J Gastroenterol Hepatol **32**(10):1352-1357.
- Hernando, D., Y. S. Levin, C. B. Sirlin and S. B. Reeder (2014). "Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges." J Magn Reson Imaging **40**(5): 1003-1021.
- Hernando, D., S. D. Sharma, M. Aliyari Ghasabeh, B. D. Alvis, S. S. Arora, G. Hamilton, L. Pan, J. M. Shaffer, K. Sofue, N. M. Szeverenyi, E. B. Welch, Q. Yuan, M. R. Bashir, I. R. Kamel, M. J. Rice, C. B. Sirlin, T. Yokoo and S. B. Reeder (2017). "Multisite, multivendor validation of the accuracy and reproducibility of proton-density fat-fraction quantification at 1.5T and 3T using a fat-water phantom." Magn Reson Med **77**(4): 1516-1524.
- Homayounieh, F., R. Singh, C. Nitiwarangkul, F. Lades, B. Schmidt, M. Sedlmair, S. Saini and M. K. Kalra (2020). "Semiautomatic Segmentation and Radiomics for Dual-Energy CT: A Pilot Study to Differentiate Benign and Malignant Hepatic Lesions." AJR Am J Roentgenol **215**(2): 398-405.
- Hounsfield, G. N. (1973). "Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system." Br J Radiol **46**(552): 1016-1022.
- Hu, F., R. Yang, Z. Huang, M. Wang, F. Yuan, C. Xia, Y. Wei and B. Song (2019). "3D Multi-Echo Dixon technique for simultaneous assessment of liver steatosis and iron overload in patients with chronic liver diseases: a feasibility study." Quant Imaging Med Surg **9**(6): 1014-1024.
- Hur, B. Y., J. M. Lee, W. Hyunsik, K. B. Lee, I. Joo, J. K. Han and B. I. Choi (2014). "Quantification of the fat fraction in the liver using dual-energy computed tomography and multimaterial decomposition." J Comput Assist Tomogr **38**(6): 845-852.
- Hyodo, T., N. Yada, M. Hori, O. Maenishi, P. Lamb, K. Sasaki, M. Onoda, M. Kudo, T. Mochizuki and T. Murakami (2017). "Multimaterial Decomposition Algorithm for the Quantification of Liver Fat Content by Using Fast-Kilovolt-Peak Switching Dual-Energy CT: Clinical Evaluation." Radiology **283**(1): 108-118.
- Idilman, I. S., I. Ozdeniz and M. Karcaaltincaba (2016). "Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification." Semin Ultrasound CT MR **37**(6): 501-510.
- Johnson, T. R. (2012). "Dual-energy CT: general principles." AJR Am J Roentgenol **199**(5 Suppl): S3-8.

Johnson, T. R., B. Krauss, M. Sedlmair, M. Grasruck, H. Bruder, D. Morhard, C. Fink, S. Weckbach, M. Lenhard, B. Schmidt, T. Flohr, M. F. Reiser and C. R. Becker (2007). "Material differentiation by dual energy CT: initial experience." Eur Radiol **17**(6): 1510-1517.

Johnston, R. J., E. R. Stamm, J. M. Lewin, R. E. Hendrick and P. G. Archer (1998). "Diagnosis of fatty infiltration of the liver on contrast enhanced CT: limitations of liver-minus-spleen attenuation difference measurements." Abdom Imaging **23**(4): 409-415.

Kaltenbach, B., J. L. Wichmann, S. Pfeifer, M. H. Albrecht, C. Booz, L. Lenga, R. Hammerstingl, T. D'Angelo, T. J. Vogl and S. S. Martin (2018). "Iodine quantification to distinguish hepatic neuroendocrine tumor metastasis from hepatocellular carcinoma at dual-source dual-energy liver CT." Eur J Radiol **105**: 20-24.

Kameda, F., M. Tanabe, H. Onoda, M. Higashi, S. Ariyoshi, K. Ihara, E. Iida, M. Furukawa, M. Okada and K. Ito (2020). "Quantification of pancreas fat on dual-energy computed tomography: comparison with six-point Dixon magnetic resonance imaging." Abdom Radiol (NY) **45**(9): 2779-2785.

Khullar, V., A. Dolganiuc and R. J. Firpi (2014). "Pre-and-post transplant considerations in patients with nonalcoholic fatty liver disease." World J Transplant **4**(2): 81-92.

Kodama, Y., C. S. Ng, T. T. Wu, G. D. Ayers, S. A. Curley, E. K. Abdalla, J. N. Vauthey and C. Charnsangavej (2007). "Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver." AJR Am J Roentgenol **188**(5): 1307-1312.

Kooby, D. A., Y. Fong, A. Suriawinata, M. Gonen, P. J. Allen, D. S. Klimstra, R. P. DeMatteo, M. D'Angelica, L. H. Blumgart and W. R. Jarnagin (2003). "Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection." J Gastrointest Surg **7**(8): 1034-1044.

Kramer, H., P. J. Pickhardt, M. A. Kliwer, D. Hernando, G. H. Chen, J. A. Zagzebski and S. B. Reeder (2017). "Accuracy of Liver Fat Quantification With Advanced CT, MRI, and Ultrasound Techniques: Prospective Comparison With MR Spectroscopy." AJR Am J Roentgenol **208**(1): 92-100.

Lee, S. S., Y. Lee, N. Kim, S. W. Kim, J. H. Byun, S. H. Park, M. G. Lee and H. K. Ha (2011). "Hepatic fat quantification using chemical shift MR imaging and MR spectroscopy in the presence of hepatic iron deposition: validation in phantoms and in patients with chronic liver disease." J Magn Reson Imaging **33**(6): 1390-1398.

Lee, S. S., S. H. Park, H. J. Kim, S. Y. Kim, M. Y. Kim, D. Y. Kim, D. J. Suh, K. M. Kim, M. H. Bae, J. Y. Lee, S. G. Lee and E. S. Yu (2010). "Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations." J Hepatol **52**(4): 579-585.

Leng, S., L. Yu, J. G. Fletcher and C. H. McCollough (2015). "Maximizing Iodine Contrast-to-Noise Ratios in Abdominal CT Imaging through Use of Energy Domain Noise Reduction and Virtual Monoenergetic Dual-Energy CT." Radiology **276**(2): 562-570.

Lim, R. P., K. Tuvia, C. H. Hajdu, M. Losada, R. Gupta, T. Parikh, J. S. Babb and B. Taouli (2010). "Quantification of hepatic iron deposition in patients with liver disease: comparison of chemical shift imaging with single-echo T2*-weighted imaging." AJR Am J Roentgenol **194**(5): 1288-1295.

Longo, R., C. Ricci, F. Masutti, R. Vidimari, L. S. Croc , L. Bercich, C. Tiribelli and L. Dalla Palma (1993). "Fatty infiltration of the liver. Quantification by 1H localized magnetic resonance spectroscopy and comparison with computed tomography." Invest Radiol **28**(4): 297-302.

Luo, X. F., X. Q. Xie, S. Cheng, Y. Yang, J. Yan, H. Zhang, W. M. Chai, B. Schmidt and F. H. Yan (2015). "Dual-Energy CT for Patients Suspected of Having Liver Iron Overload: Can Virtual Iron Content Imaging Accurately Quantify Liver Iron Content?" Radiology **277**(1): 95-103.

Ma, J. (2008). "Dixon techniques for water and fat imaging." J Magn Reson Imaging **28**(3): 543-558.

Ma, J., Z. Q. Song and F. H. Yan (2014). "Separation of hepatic iron and fat by dual-source dual-energy computed tomography based on material decomposition: an animal study." PLoS One **9**(10): e110964.

Ma, X., N. S. Holalkere, R. A. Kambadakone, M. Mino-Kenudson, P. F. Hahn and D. V. Sahani (2009). "Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications." Radiographics **29**(5): 1253-1277.

Macari, M., R. Yeretsian and J. Babb (2007). "Assessment of low signal adjacent to the falciform ligament on contrast-enhanced MRI." AJR Am J Roentgenol **189**(6): 1443-1448.

Machann, J., C. Thamer, B. Schnoedt, N. Stefan, H. U. Haring, C. D. Claussen, A. Fritsche and F. Schick (2006). "Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: a comparative study using spectral fat-selective MRI and volume-localized 1H-MR spectroscopy." Magn Reson Med **55**(4): 913-917.

Mayerhoefer, M. E., A. Materka, G. Langs, I. H ggstr m, P. Szczypi ski, P. Gibbs and G. Cook (2020). "Introduction to Radiomics." J Nucl Med **61**(4): 488-495.

McCollough, C. H., S. Leng, L. Yu and J. G. Fletcher (2015). "Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications." Radiology **276**(3): 637-653.

Mendonca, P. R., P. Lamb and D. V. Sahani (2014). "A Flexible Method for Multi-Material Decomposition of Dual-Energy CT Images." IEEE Trans Med Imaging **33**(1): 99-116.

Milic, S., I. Mikolasevic, L. Orlic, E. Devcic, N. Starcevic-Cizmarevic, D. Stimac, M. Kapovic and S. Ristic (2016). "The Role of Iron and Iron Overload in Chronic Liver Disease." Med Sci Monit **22**: 2144-2151.

Molwitz, I., M. Leiderer, R. McDonough, R. Fischer, A. K. Ozga, C. Ozden, E. Tahir, D. Koehler, G. Adam and J. Yamamura (2021). "Skeletal muscle fat quantification by dual-energy computed tomography in comparison with 3T MR imaging." Eur Radiol **31**(10): 7529-7539.

Nougaret, S., B. Monsonis, N. Molinari, B. Riviere, L. Piron, Z. Kassam, C. Cassinotto and B. Guiu (2020). "Quantification of liver fat content in liver and primary liver lesions using triple-echo-gradient-echo MRI." Eur Radiol **30**(9): 4752-4761.

Pais, R., A. S. t. Barritt, Y. Calmus, O. Scatton, T. Runge, P. Lebray, T. Poynard, V. Ratziu and F. Conti (2016). "NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges." J Hepatol **65**(6): 1245-1257.

Pandey, N., G. J. Hoilat and S. John (2022). Liver Biopsy. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470567/>

Panicek, D. M., C. S. Giess and L. H. Schwartz (1997). "Qualitative assessment of liver for fatty infiltration on contrast-enhanced CT: is muscle a better standard of reference than spleen?" J Comput Assist Tomogr **21**(5): 699-705.

Pickhardt, P. J., P. M. Graffy, S. B. Reeder, D. Hernando and K. Li (2018). "Quantification of Liver Fat Content With Unenhanced MDCT: Phantom and Clinical Correlation With MRI Proton Density Fat Fraction." AJR Am J Roentgenol **211**(3): W151-W157.

Piekarski, J., H. I. Goldberg, S. A. Royal, L. Axel and A. A. Moss (1980). "Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease." Radiology **137**(3): 727-729.

Povsic, M., O. Y. Wong, R. Perry and J. Bottomley (2019). "A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)." Adv Ther **36**(7): 1574-1594.

Rahemi, H., N. Nigam and J. M. Wakeling (2015). "The effect of intramuscular fat on skeletal muscle mechanics: implications for the elderly and obese." J R Soc Interface **12**(109): 20150365.

Ratziu, V., F. Charlotte, A. Heurtier, S. Gombert, P. Giral, E. Bruckert, A. Grimaldi, F. Capron and T. Poynard (2005). "Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease." Gastroenterology **128**(7): 1898-1906.

Reeder, S. B., I. Cruite, G. Hamilton and C. B. Sirlin (2011). "Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy." J Magn Reson Imaging **34**(4): 729-749.

Reeder, S. B., H. H. Hu and C. B. Sirlin (2012). "Proton density fat-fraction: a standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration." J Magn Reson Imaging **36**(5): 1011-1014.

Rinella, M. E. (2015). "Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review." Jama **313**(22): 2263-2273.

Rinella, M. E., R. McCarthy, K. Thakrar, J. P. Finn, S. M. Rao, A. J. Koffron, M. Abecassis and A. T. Blei (2003). "Dual-echo, chemical shift gradient-echo magnetic resonance imaging to quantify hepatic steatosis: Implications for living liver donation." Liver Transpl **9**(8): 851-856.

Rockey, D. C., S. H. Caldwell, Z. D. Goodman, R. C. Nelson and A. D. Smith (2009). "Liver biopsy." Hepatology **49**(3): 1017-1044.

Schick, F. (2005). "[The bases of magnetic resonance tomography]." Radiologe **45**(1): 69-86; quiz 87-68.

Schick, F. (2006). "[Sequences in MRI. Part II]." Radiologe **46**(9): 803-817; quiz 818-809.

Schwenzer, N. F., F. Springer, C. Schraml, N. Stefan, J. Machann and F. Schick (2009). "Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance." J Hepatol **51**(3): 433-445.

Sciorati, C., E. Clementi, A. A. Manfredi and P. Rovere-Querini (2015). "Fat deposition and accumulation in the damaged and inflamed skeletal muscle: cellular and molecular players." Cell Mol Life Sci **72**(11): 2135-2156.

Sebastiani, G. and A. P. Walker (2007). "HFE gene in primary and secondary hepatic iron overload." World J Gastroenterol **13**(35): 4673-4689.

Siddique, A. S., O. Siddique, M. Einstein, E. Urtasun-Sotil and S. Ligato (2020). "Drug and herbal/dietary supplements-induced liver injury: A tertiary care center experience." World J Hepatol **12**(5): 207-219.

Sirlin, C. B. and S. B. Reeder (2010). "Magnetic resonance imaging quantification of liver iron." Magn Reson Imaging Clin N Am **18**(3): 359-381, ix.

Skelly, M. M., P. D. James and S. D. Ryder (2001). "Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology." J Hepatol **35**(2): 195-199.

Sommer, C. M., C. B. Schwarzwaelder, W. Stiller, S. T. Schindera, U. Stampfl, N. Bellemann, M. Holzschuh, J. Schmidt, J. Weitz, L. Grenacher, H. U. Kauczor

and B. A. Radeleff (2012). "Iodine removal in intravenous dual-energy CT-cholangiography: is virtual non-enhanced imaging effective to replace true non-enhanced imaging?" Eur J Radiol **81**(4): 692-699.

Springer, F., J. Machann, C. D. Claussen, F. Schick and N. F. Schwenzer (2010). "Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy." World J Gastroenterol **16**(13): 1560-1566.

St Pierre, T. G., P. R. Clark, W. Chua-anusorn, A. J. Fleming, G. P. Jeffrey, J. K. Olynyk, P. Pootrakul, E. Robins and R. Lindeman (2005). "Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance." Blood **105**(2): 855-861.

Storey, P., A. A. Thompson, C. L. Carqueville, J. C. Wood, R. A. de Freitas and C. K. Rigsby (2007). "R2* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5T." J Magn Reson Imaging **25**(3): 540-547.

Sun, H., X. Y. Hou, H. D. Xue, X. G. Li, Z. Y. Jin, J. M. Qian, J. C. Yu and H. D. Zhu (2015). "Dual-source dual-energy CT angiography with virtual non-enhanced images and iodine map for active gastrointestinal bleeding: image quality, radiation dose and diagnostic performance." Eur J Radiol **84**(5): 884-891.

Szczepaniak, L. S., E. E. Babcock, F. Schick, R. L. Dobbins, A. Garg, D. K. Burns, J. D. McGarry and D. T. Stein (1999). "Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo." Am J Physiol **276**(5): E977-989.

Tilg, H. and M. Effenberger (2020). "From NAFLD to MAFLD: when pathophysiology succeeds." Nat Rev Gastroenterol Hepatol **17**(7): 387-388.

Tomic, D., W. W. Kemp and S. K. Roberts (2018). "Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies." Eur J Gastroenterol Hepatol **30**(10): 1103-1115.

Veteläinen, R., A. van Vliet, D. J. Gouma and T. M. van Gulik (2007). "Steatosis as a risk factor in liver surgery." Ann Surg **245**(1): 20-30.

Virtanen, J. M., M. E. Komu and R. K. Parkkola (2008). "Quantitative liver iron measurement by magnetic resonance imaging: in vitro and in vivo assessment of the liver to muscle signal intensity and the R2* methods." Magn Reson Imaging **26**(8): 1175-1182.

Vuppalanchi, R., A. Unalp, M. L. Van Natta, O. W. Cummings, K. E. Sandrasegaran, T. Hameed, J. Tonascia and N. Chalasani (2009). "Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic Fatty liver disease." Clin Gastroenterol Hepatol **7**(4): 481-486.

Walter, S. S., S. Schneeweiss, M. Maurer, M. S. Kraus, J. L. Wichmann, M. N. Bongers, M. Lescan, F. Bamberg and A. E. Othman (2018). "Virtual non-enhanced dual-energy CT reconstruction may replace true non-enhanced CT scans in the setting of suspected active hemorrhage." Eur J Radiol **109**: 218-222.

Weishaupt, D., V. D. Köchli and B. Marincek (2009). Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Heidelberg, Springer.

Willeminck, M. J., M. Persson, A. Pourmorteza, N. J. Pelc and D. Fleischmann (2018). "Photon-counting CT: Technical Principles and Clinical Prospects." Radiology **289**(2): 293-312.

Wood, J. C., C. Enriquez, N. Ghugre, J. M. Tyzka, S. Carson, M. D. Nelson and T. D. Coates (2005). "MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients." Blood **106**(4): 1460-1465.

Yokoo, T., S. D. Serai, A. Pirasteh, M. R. Bashir, G. Hamilton, D. Hernando, H. H. Hu, H. Hetterich, J. P. Kühn, G. M. Kukuk, R. Loomba, M. S. Middleton, N. A. Obuchowski, J. S. Song, A. Tang, X. Wu, S. B. Reeder and C. B. Sirlin (2018). "Linearity, Bias, and Precision of Hepatic Proton Density Fat Fraction Measurements by Using MR Imaging: A Meta-Analysis." Radiology **286**(2): 486-498.

Younossi, Z., F. Tacke, M. Arrese, B. Chander Sharma, I. Mostafa, E. Bugianesi, V. Wai-Sun Wong, Y. Yilmaz, J. George, J. Fan and M. B. Vos (2019). "Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis." Hepatology **69**(6): 2672-2682.

Yu, H., C. A. McKenzie, A. Shimakawa, A. T. Vu, A. C. Brau, P. J. Beatty, A. R. Pineda, J. H. Brittain and S. B. Reeder (2007). "Multiecho reconstruction for simultaneous water-fat decomposition and T2* estimation." J Magn Reson Imaging **26**(4): 1153-1161.

Yu, Y., L. Guo, C. Hu and K. Chen (2014). "Spectral CT imaging in the differential diagnosis of necrotic hepatocellular carcinoma and hepatic abscess." Clin Radiol **69**(12): e517-524.

Yu, Y., X. Lin, K. Chen, W. Chai, S. Hu, R. Tang, J. Zhang, L. Cao and F. Yan (2013). "Hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia of the liver: differentiation with CT spectral imaging." Eur Radiol **23**(6): 1660-1668.

Zhang, L. J., J. Peng, S. Y. Wu, Z. J. Wang, X. S. Wu, C. S. Zhou, X. M. Ji and G. M. Lu (2010). "Liver virtual non-enhanced CT with dual-source, dual-energy CT: a preliminary study." Eur Radiol **20**(9): 2257-2264.

Zhang, P. P., H. H. Choi and M. A. Ohliger (2022). "Detection of fatty liver using virtual non-contrast dual-energy CT." Abdom Radiol (NY) **47**(6): 2046-2056.

Zhang, Y. N., K. J. Fowler, G. Hamilton, J. Y. Cui, E. Z. Sy, M. Balanay, J. C. Hooker, N. Szeverenyi and C. B. Sirlin (2018). "Liver fat imaging-a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging." Br J Radiol **91**(1089): 20170959.

Zhong, X., M. D. Nickel, S. A. Kannengiesser, B. M. Dale, B. Kiefer and M. R. Bashir (2014). "Liver fat quantification using a multi-step adaptive fitting approach with multi-echo GRE imaging." Magn Reson Med **72**(5): 1353-1365.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Malte Bongers gefertigt.

Die Datenerhebung und Auswertung des Patientenkollektivs von 511 Patienten mit 557 Leber-MRT-Untersuchung sowie dazugehörigen CT-Untersuchungen habe ich eigenständig durchgeführt. Die Entscheidung, ob die Segmentierung der Leber durch LiverLab korrekt erfolgte, habe ich in Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. med. Bongers selbst getroffen. Gleiches gilt für das Setzen der ROIs zur Messung der Fett- und Eisenwerte. Sowohl die Erarbeitung der exakten Fragestellung als auch die statistische Auswertung habe ich in Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. med. Bongers und unter Anleitung von Dr. med. Gassenmaier durchgeführt.

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits erfolgreich in der folgenden Publikation veröffentlicht (siehe Kapitel 9).

Die Abbildungen drei und fünf sowie elf bis 19 und die Tabellen eins bis drei sowie fünf bis sieben habe ich eigenständig erstellt. Zum Teil in Anlehnung an die genannte Publikation.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Malte Bongers und Dr. med. Sebastian Gassenmaier verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Frankfurt, den 15.07.2023

Karin Kähm

9 Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits erfolgreich in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Sebastian Gassenmaier, Karin Kähm, Sven S. Walter, Jürgen Machann, Konstantin Nikolaou, Malte N. Bongers; „Quantification of liver and muscular fat using contrast-enhanced Dual Source Dual Energy Computed Tomography compared to an established multi-echo Dixon MRI sequence“ European Journal of Radiology 142 (2021)

Die freundliche Genehmigung zur Wiederverwendung bereits publizierter Inhalte liegt vor.

10 Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Malte Bongers für die Überlassung dieses spannenden Themas und den Einblick in die diagnostische Radiologie. Für seine Offenheit, sein großes Wissen und seine weitreichende Erfahrung bin ich aufrichtig dankbar.

Für die ausdauernde und hervorragende Betreuung möchte ich ganz herzlich Herrn Dr. med. Sebastian Gassenmaier danken, der mir auch in verzweifelten Momenten zeitnah unterstützend zur Seite stand.

Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. sc. hum. Jürgen Machann für die Beratung bei physikalischen Grundlagen und Fragestellungen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann für die emotionale Unterstützung, seine Geduld und seine fortwährenden motivierenden Worte.

Ebenso möchte ich meiner Familie danken, die mir mit liebevollen Ermutigungen stets zur Seite standen.