

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Radiologische Diagnostik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Claus D. Claussen

**Softwaregestützte Bildsynchronisation zur automatisierten
Charakterisierung solider Leberläsionen mittels der
dynamischen MRT**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Daniela Maren Plathow, geb. Krause
aus
Karlsruhe
2008

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dipl. Phys. H.-P. Schlemmer
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Müller-Schimpfle

Meiner Familie und meinen Eltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

	SEITEN
Abkürzungsverzeichnis	7
Vorwort	8
TEXTEIL	10
A. EINLEITUNG	10
I. Schnittbildverfahren zur Bildgebung der Leber	10
I.1. Untersuchungstechniken der diagnostischen Radiologie	10
I.1.1. Sonographie	10
I.1.2. Computertomographie	11
I.1.3. Magnetresonanztomographie	13
I.1.3.1. Parallele Bildgebung	15
I.2. Kontrastmittel	16
I.2.1. Ultraschallkontrastmittel	17
I.2.2. CT-Kontrastmittel	18
I.2.3. MR-Kontrastmittel	19
I.3. Problematik der Atemverschieblichkeit	21
II. Solide Leberläsionen	22
II.1. Maligne Leberläsionen	23
II.1.1. Hepatozelluläres Karzinom	23
II.1.2. Cholangiozelluläres Karzinom	25
II.1.3. Lebermetastasen	26
II.2. Benigne Leberläsionen	27
II.2.1. Fokal Noduläre Hyperplasie	27
II.2.2. Leberadenom	28
III. Problem- und Zielstellung	30
B. MATERIAL UND METHODEN	32
I. Magnetresonanztomographie	32
II. Patientenkollektiv	33

II.1.	Hepatozelluläres Karzinom	33
II.2.	Lebermetastasen bei Mamma-Ca	34
II.3.	Fokal Noduläre Hyperplasie	34
II.4.	Leberadenom	34
III.	Auswertemethoden	34
III.1.	Bisherige Auswertetechnik von Leberläsionen	36
III.2.	Softwaregestützte Auswertung	38
III.2.1.	mit Subtraktion ohne Korrektur	38
III.2.2.	ohne Subtraktion mit Korrektur	39
III.2.3.	mit Subtraktion und Korrektur	40
III.2.4.	mit Perfusionskarte (HPI – hepatic perfusion index)	40
IV.	Statistik	42
C.	ERGEBNISSE	43
I.	Quantitative Auswertung	43
I.1.	Auswertung der Leberläsionen	43
I.1.1.	Dauer der Auswertung	43
I.1.2.	Anzahl der Läsionen	45
I.1.3.	Größe der Läsionen	45
I.1.4.	Sonstiges	46
I.2.	Messung der Perfusion	47
I.3.	Messung des HPI	51
II.	Qualitative Auswertung	52
D.	Diskussion	53
E.	Zusammenfassung	59
<u>FREMDLITERATUR ZUM THEMA</u>		61
<u>DANKSAGUNG</u>		70
<u>LEBENS LAUF</u>		71

Abkürzungsverzeichnis

CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CPR	curved planar reconstructions
CT	Computertomographie
DAS	Digitale Subtraktionsangiographie
FLASH	Fast Low Angle Shot
FES	Fastspinecho
FOV	Field of view
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie
GRAPPA	Generalized autocalibrating partially parallel acquisition
GRE	Gradientenecho
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HPI	Hepatic Perfusion Index
PAT	parallel acquisition technique
PV	portalvenös
Isotrop	Voxel mit selber Kantenlänge in allen 3 Dimensionen
MDCT	Multidetektor-CT
MRT	Magnetresonanztomographie
Offset	Schichtversatz zwischen dynamischen Bilddatensätzen
PACE	prospective acquisition correction
pMRT	parallele Magnetresonanztomographie
RFA	Radiofrequenzablation
SENSE	sensitivity encoded Algorithmus
SMASH	simultaneous acquisition of spatial harmonics
SNR	Signal-zu-Rausch Verhältnis
SPIO	Superparamagnetische Eisenoxidpartikel
TACE	transarterielle Chemoembolisation
USPIO	Ultrakleine superparamagnetische Eisenoxidpartikel
VIBE	Volume interpolated breathhold examination
Voxel	Volumenelement

Vorwort

In den letzten Jahren wurden viele Fortschritte bei der bildgebenden Diagnostik von Lebertumoren erzielt. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die Entwicklung und die breite Verfügbarkeit von Multidetektor-CT-Geräten und die Entwicklung der hochauflösenden Magnetresonanztomographie (MRT) im Abdomen mit Hilfe starker Gradientensysteme, neuartiger Spulengenerationen und Aufnahmetechniken.

Das Hauptziel all dieser Techniken ist dabei die richtige Selektion der jeweils passenden Therapie für den Patienten, welche die höchste Erfolgsrate bringt und Risiken vermeidet. Mit den Entwicklungen neuer therapeutischer Interventionen wie der Radiofrequenzablation (RFA) oder der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) aber auch der sicheren Verlaufsbeurteilung nach einer Therapie sind die Aufgaben und Herausforderungen an den Radiologen gewachsen.

Ein großes Problem in der Leberdiagnostik ist bei allen bisher zur Verfügung stehenden Techniken gerade der MRT die Bewegung der Leber während der Atmung und damit die Sicherstellung identischer Schichtpositionen des Organs zur Verlaufsbeurteilung. Atemgetriggerte Sequenztechniken bieten mittlerweile vielversprechende Ansätze der Atemkorrektur, jedoch versagen diese Techniken häufig z.B. bei mangelnder Kooperationsfähigkeit des Patienten und eine identische Schichtposition kann für dynamische Durchblutungsuntersuchungen oder Verlaufsbeurteilungen nicht erreicht werden. Eine inadäquate Bildgebung mit nur eingeschränkter Beurteilbarkeit ist die Folge. Die theoretische Möglichkeit einer gewissen manuellen Bild- und Schichtselektion, -synchronisation sowie Nachverarbeitung ist bei zunehmender Arbeitsverdichtung gerade in der Klinik nur eine theoretische Option und nicht praktikabel. Gerade für Verlaufskontrollen und Beurteilungen eines etwaigen Therapieansprechens stellt somit die Verfügbarkeit von Bildverarbeitungssystemen zur Synchronisation und Korrektur dynamischer Bilddatensätze eine zunehmende Herausforderung dar.

Neue Techniken der Datenverarbeitung bieten bei der Charakterisierung von Leberläsionen neben der Entwicklung neuer Kontrastmittel vielversprechende Ansätze, indem die zur Verfügung stehenden atemgetriggerten Datensätze vorverarbeitet, synchronisiert und z.T. korrigiert werden und so eine zeiteffiziente und reproduzierbare Auswertung synchronisierter dynamischer Bilddatensätze ermöglicht wird. Bisher gibt es eine solche softwaregestützte Auswertetechnik allerdings nicht.

In der vorliegenden Doktorarbeit wurde eine softwaregestützte Auswertetechnik zur Beurteilung dynamischer Bilddatensätze von soliden Leberläsionen im Vergleich zu herkömmlichen Auswertetechniken evaluiert. Die Auswertetechnik wurde grundlegend quantitativ und qualitativ evaluiert und bei Patienten mit malignen und benignen Leberläsionen untersucht, um das Potenzial und mögliche Perspektiven dieser Techniken zu eruieren.

TEXTTEIL

A. EINLEITUNG

I. Schnittbildverfahren zur Bildgebung der Leber

Deutlich verbesserte Langzeitprognosen nach kurativer Resektion von Lebertumoren haben in den letzten Jahren das Interesse an der bildgebenden Diagnostik zunehmend gesteigert [1]. Die Lebertherapie ist sicher geworden, sowohl was die unmittelbare Mortalität betrifft als auch in Bezug auf die Morbidität im Rahmen des posttherapeutischen Verlaufs [2]. Im letzten Jahrzehnt war es üblich, Patienten mit Lebertumoren zu explorieren, da die präoperative radiologische Diagnostik keine endgültige Aussage über die Resektabilität geben konnte. Mit der Verbesserung der radiologischen Technik ist die Explorativlaparotomie bei Patienten mit Lebertumoren heute zur Seltenheit geworden und eine enge Zusammenarbeit zwischen Therapeuten und Radiologen entstanden, die wesentliche Vorteile für den Patienten mit sich gebracht hat.

Im Folgenden wird kurz auf die Standardtechniken der Leberbildgebung eingegangen, die Sonographie, die Schnittbildtechniken Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Da gerade die Kontrastmittelkinetiken der Leber entscheidende Zusatzinformationen liefern können, wird darauf ebenfalls eingegangen werden und auch auf aktuelle Problematiken bei der Leberbildgebung. Ebenfalls werden Leberläsionen und deren Charakteristika kurz beschrieben, damit die Problematik und die Auswertetechnik im Material und Methodenteil klar wird.

I.1. Untersuchungstechniken der diagnostischen Radiologie

Die Sonographie oder Ultraschall ist neben der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie das Standardverfahren der Leberdiagnostik.

I.1.1. Sonographie

Die Sonographie ist seit Jahrzehnten das Verfahren der Wahl für die Erstuntersuchung der Leber. Mittels Schallwellen werden Dichteunterschiede und –sprünge der Gewebe erfasst. Durch die große Verfügbarkeit, das vorteilhafte Nutzen-Kosten-Verhältnis, die Möglichkeit der dynamischen und interaktiven Untersuchung sowie durch die exzellente Darstellung flüssigkeitsgefüllter Strukturen wie Gallenwege, Gallenblase und Gefäße innerhalb der homogenen Echotextur des Leberparenchyms, ist die Sonographie weiterhin akzeptiert und geschätzt. Mit den Fortschritten der CT- und MR-Technologie und der Entwicklung spezifischer Kontrastmittel wurde die Sonographie der Leber aufgrund der großen Untersucherabhängigkeit und limitierten Objektivierbarkeit der Bilder jedoch zunehmend zu einer Orientierungsuntersuchung reduziert. Verglichen mit den Ergebnissen dynamischer, mehrphasiger Untersuchungsprotokolle der Spiral-CT und MRT, auf die im Weiteren eingegangen wird, liegen die Detektionsraten fokaler Leberläsionen bei der konventionellen Sonographie mit 53-77% einerseits deutlich niedriger und unterliegen andererseits auch einer hohen technologie- und untersucherbedingten und von der Wahl der Referenzmethode abhängigen Schwankung [3, 4]. Allein durch die Verbesserung der Kontrastdarstellung durch selektive Nutzung von Oberschwingungen („harmonic imaging“), durch die Erhöhung des räumlichen Auflösungsvermögens und der Eindringtiefe, der Entwicklung von Panoramabildtechniken zur möglichst vollständigen Organdarstellung und reproduzierbaren Dokumentation sowie durch die Weiterentwicklung farbkodierter Dopplertechniken, konnte die Sonographie die exzellente Sensitivität und die diagnostische Sicherheit der CT und MRT bei der Untersuchung der Leber nicht erreichen. Erst mit dem Einsatz stabiler und transpulmonal passierbarer Substanzen mit reproduzierbarer signalverstärkender Wirkung und der nunmehr möglichen sonographischen Beurteilung der Perfusionsdynamik im arteriellen Gefäßsystem, wurde eine mögliche Alternative geschaffen [5].

I.1.2. Computertomographie

Bei der CT werden Dichteunterschiede mittels Röntgenstrahlen visualisiert und quantifiziert. Aufgrund der gewissen Strahlenbelastung handelt sich also im Gegensatz zur Sonographie oder der MRT um ein im weiteren Sinne invasives Verfahren. Durch die Einführung der Spiral-CT 1989 wurden Performance und Bildqualität der Computertomographie dramatisch verbessert. Nach der Entwicklung der Dual-Slice-CT-Geräte Anfang der 1990er Jahre wurde 1998 mit der Entwicklung der 4-Zeilen-Multidetector-CT(MDCT)-Geräte der Durchbruch zur Mehrzeilencomputertomographie geschafft. Seit 2001 sind MDCT-Geräte mit 16 Zeilen auf dem Markt, welche mit einer Detektorkonfiguration in höchster Auflösung von $16 \times (0,5-0,75 \text{ mm})$ bestückt sind. Mit der Entwicklung der 40–64 Zeilen-Geräte wurde die Detektorkonfiguration weiter verbessert; CT-Datensätzen mit isotropen Voxeln (d. h. die Voxel in der z-Achse besitzen, die gleiche Kantenlänge wie in der x- und y-Achse) sind hierdurch zunehmend Standard geworden. Dadurch können aus diesen Datensätzen mit Hilfe von 3D-Visualisierungsverfahren Reformationen in jeder beliebigen Raumebene ohne Verlust an Auflösung realisiert werden. Durch den Einsatz zunehmend leistungsstärkerer Röntgenröhren konnte dabei die Rotationszeit auf 0,5 s verkürzt werden, bei der neuesten Gerätegeneration sind auch Rotationszeiten von 0,37 s (Siemens) bzw. 0,4 s (Philips) erzielbar [6]. Es ist dadurch möglich, nicht nur den Oberbauch, sondern das ganze Abdomen in dünner Kollimation während einer Atemstillstandsphase zu untersuchen. Die Vorteile der MDCT liegen dabei in der Möglichkeit einer geringen Schichtdicke. Ähnlich der Spiral-CT ist bei Verdacht auf Lebermetastasen eine biphasische, kontrastmittelverstärkte MDCT unerlässlich, da sowohl hypo- als auch hypervaskularisierte Läsionen bei einem Patienten möglich sind [7].

Die Darstellung multiplanarer und sagittaler Rekonstruktionen ist dabei für die Beurteilung der Resektabilität von Lebertumoren von großer Bedeutung, da damit die topographische Beziehung des Tumors zu den Gefäßleitstrukturen besser dargestellt werden kann. Insbesondere in der Darstellung von hepatozellulären Karzinomen (HCC) ist die Anfertigung von MPR (multiplanaren Rekonstruktionen) oder CPR (curved planar reconstructions) entlang der Gefäße und Gallengänge hilfreich. So stellt die Darstellung einer ausgedehnten

Gefäßinvasion durch HCC mit Tumorthrombus eine Kontraindikation für eine Resektion sowie Embolisation dar.

Im Vergleich zur MRT hat die MDCT die Vorteile der besseren Verfügbarkeit, der rascheren Akquisitionszeit und der Möglichkeit, eine Leber-CT mit einer Untersuchung des gesamten Körperstammes zu kombinieren [8]. Gerade der letzte Punkt muß jedoch durch die zunehmende Einführung der Ganzkörper-MRT relativiert werden [9, 10, 11, 12]. Demgegenüber ist ein entscheidender Vorteil der MRT gegenüber der CT das Fehlen ionisierender Strahlung und der bessere Weichteilkontrast (v. a. auch durch leberspezifische MRT-Kontrastmittel). Gerade für Verlaufsuntersuchungen ist das unter Umständen ein nicht zu vernachlässigender Faktor.

I.1.3. Magnetresonanztomographie

Bei der MRT werden die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften der Gewebe visualisiert. Unter Verwendung unterschiedlicher Sequenztechniken können dabei die Gewebe unterschiedlich stark dargestellt und gewichtet werden. Vorteile der MRT bei der Bildgebung und Detektion von Läsionen in Weichteilen, insbesondere der Leber gegenüber der CT konnten bereits in Studien publiziert werden [13]. Die Entwicklung von der 2D- zur 3D-Bildgebung hat dabei nicht nur für 3D-Applikationen wie z.B. die MR-Angiographie Bedeutung erlangt, sondern hat sich auch in der Leberdiagnostik bewährt [14]. Die zwei grundlegenden Anwendungsgebiete in der Leber sind hierbei zum einen die dynamischen Untersuchungen nach Kontrastmittelgabe mit T1w-3D-Gradientenecho- (GRE-)Sequenzen und zum anderen die Diagnostik des hepatobiliären Systems mit der MRCP (Magnetresonanz-cholangiopankreatographie) mit T2w-3D-Fastspinecho- (FSE-) Sequenzen. Der Vorteil dieser Sequenzen besteht darin, dass ein isotroper 3D-Datensatz gewonnen wird, mit dem zahlreiche Nachverarbeitungen möglich sind [15]. Mit 3D-Sequenzen wird heutzutage eine hohe räumliche Auflösung erreicht. Das dadurch bedingte schlechtere Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) dieser Sequenzen spielt bei den beiden beschriebenen Applikationen eine eher untergeordnete Rolle, da aufgrund der starken T1-Zeitverkürzung durch die

Gadoliniumkontrastmittel bei T1w-dynamischen Untersuchungen bzw. die sehr lange T2-Relaxationszeit von Wasser bzw. Galle bei der MRCP ausreichend Signal zur Verfügung steht. Außerdem wird das durch die hohe räumliche Auflösung niedrigere SNR teilweise durch ein besseres SNR der 3D-Sequenzen kompensiert [16]. Vielmehr stellt das Problem der Organbewegung bzw. der identischen Schichtposition, auf das noch genauer eingegangen wird, für die dynamischen Anwendungsgebiete häufig ein ungelöstes Problem dar. Durch die Verfügbarkeit leberspezifischer Kontrastmittel, auf die im weiteren genauer eingegangen werden wird, konnte ebenfalls die Detektion von Lebermetastasen und HCC in der MRT gegenüber der Spiral-CT weiter verbessert werden [17, 18]. Daneben verspricht die Weiterentwicklung (semi-) automatischer Auswertelgorithmen die zunehmende Verbesserung und Beschleunigung der Auswertung („Workflowoptimierung“) gerade auch dynamischer Bilddatensätze.

Da in der vorliegenden Arbeit 3D-Techniken zur Anwendung kommen, soll zumindest deren Grundprinzip kurz erläutert werden. Das Grundprinzip der 3D-Sequenzen ist, dass nicht nur eine einzelne Schicht angeregt wird, sondern das gesamte Untersuchungsvolumen (slab). Zusätzlich zum auch sonst üblichen Frequenz- und Phasenkodiergradienten wird bei diesen Sequenzen noch ein 2. Phasenkodiergradient in Schichtrichtung (z-Richtung) geschaltet, der das Volumen in Partitionen unterteilt (im Gegensatz zu den einzelnen Schichten bei der 2D-Technik); das Gradientenschema in Frequenz- und Phasenkodierichtung bleibt dabei unverändert [19]. Die Verwendung dieser 3D-Technik erlaubt eine lückenlose Abdeckung ohne Abstand zwischen den Schichten, da nicht mehr die Gefahr einer Beeinflussung des Kontrasts durch überspringende HF-Anregungsprofile benachbarter Schichten besteht. Zudem können die Partitionen deutlich dünner, also mit einer deutlich höheren räumlichen Auflösung in Schichtrichtung akquiriert werden. Nahezu isotrope Voxel wie bei der CT sind hiermit mittlerweile auch in der MRT möglich.

Neben der FLASH- (fast low angle shot) GRE-Sequenz gibt es für die Bildgebung der Leber eine T1w-3D-GRE-Sequenz, die VIBE- (volumetric

interpolated breathhold examination) Sequenz. Indem die Peripherie des k-Raums in Schichtrichtung mit Nullen aufgefüllt wird, kann die Sequenz deutlich beschleunigt werden [20]. Bei einer Schichtdicke von 4 mm und einer Matrix von 256×192 kann auf diese Weise ein Schichtblock von 20 cm in etwa 15–20 Sekunden untersucht werden. Die VIBE-Sequenz ist eine Weiterentwicklung der FLASH-Sequenz und bietet Vorteile gegenüber anderen T1w-2D-GRE-Sequenzen in der dynamischen Leberbildgebung, da ein hoher räumlicher Kontrast zwischen Gadolinium-anreichernden Arealen und dem umgebenden Lebergewebe erreicht wird [20]. Für die dynamische Leberbildgebung mit Gadoliniumkontrastmitteln ist die T1w-3D-GRE-Sequenz somit Standard.

I.1.3.1. Parallele Bildgebung

Erst die Einführung der parallelen Bildgebung in der MRT hat die Durchführung dynamischer Leberuntersuchungen ermöglicht und soll als Hintergrund der vorliegenden Arbeit kurz erläutert werden. Die Akquisitionszeit bzw. die Balance zwischen räumlicher Auflösung und möglicher und vertretbarer Messzeit ist in der MR Leberbildgebung eine kritische und begrenzende Größe. Die Technik der parallelen Bildgebung (parallele Magnetresonanztomographie: pMRT; parallel acquisition technique: PAT) setzt genau an diesem Punkt an und ist deshalb schon jetzt von großer Bedeutung für die Leberbildgebung und wird in der Zukunft voraussichtlich noch weiter an Bedeutung gewinnen. Das Grundprinzip der pMRT besteht darin, dass nicht alle Linien in Phasenkodierichtung im k-Raum akquiriert werden. Abhängig vom Beschleunigungsfaktor (oder PAT-Faktor) R werden bei $R=2$ nur jede 2., bei $R=3$ nur jede 3. Zeile ausgelesen. Dadurch verkürzt sich die Messzeit um den entsprechenden Faktor. Allerdings führt das Auslassen von Phasenkodierschritten auch zu einem reduzierten Bildfeld (field of view: FOV). Hier greifen nun die Rekonstruktionsalgorithmen der pMRT, welche die nicht akquirierten Daten auf der Basis der Sensitivitätsprofile der einzelnen Spulenelemente rekonstruieren können und dadurch die fehlenden Daten ersetzen [21]. Die Rekonstruktion der fehlenden Daten kann zum einen auf der Basis des k-Raums vorgenommen werden. Die entsprechenden Algorithmen

hierfür sind GRAPPA (generalized autocalibrating partially parallel acquisition) und SMASH (simultaneous acquisition of spatial harmonics [22, 23]). Zum anderen können die Einfaltungsartefakte auf der Grundlage der einzelnen Spulenelemente mit Hilfe des SENSE- (sensitivity-encoded) Algorithmus entfernt werden [24].

Wegen der insgesamt geringeren Menge an ursprünglich akquirierten Daten sowie aufgrund der speziellen Rekonstruktionsalgorithmen ist das SNR bei Verwendung der pMRT niedriger als bei konventioneller Akquisition. Zusätzlich wird das Bildrauschen inhomogen über das Bild verteilt, so dass Rauschartefakte im Vordergrund entstehen können, während der Bildhintergrund rauscharm bleibt. Die GRAPPA-Technik hat den Vorteil, besser mit Bilddaten zurechtzukommen, bei denen auch nach der pMRT-Rekonstruktion noch Einfaltungen (z. B. der Arme) am Bildrand vorliegen. Bisher ist allerdings nicht klar, welches Rekonstruktionsverfahren bei welcher Applikation vorzuziehen ist. Wegen des niedrigeren SNR schien die pMRT vorerst nur für die Hochkontrastbildgebung, wie z. B. die MR-Angiographie, interessant, da hier bei entsprechender Kontrastmittelwahl und geeigneter Applikation genügend Signal vorhanden ist. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass auch die Leberbildgebung mit T2w-Sequenzen von der Verwendung der pMRT profitiert. So konnte die Akquisitionszeit für eine hochaufgelöste T2w-Sequenz in Atemanhaltetechnik mit Hilfe der pMRT (GRAPPA; PAT-Faktor $R=2$) von 19 s/9 Schichten auf 13 s verkürzt werden, ohne dass die Bildqualität schlechter bewertet wurde [25]. Daraus lässt sich ableiten, dass die pMRT generell für die Leber-MRT zu empfehlen ist. Die gewonnene Zeit kann in eine höhere räumliche oder zeitliche Auflösung investiert werden.

I.2. Kontrastmittel

Das jeweilige Kontrastmittelverhalten von Leberläsionen, insbesondere deren dynamische Perfusionsveränderung über die Zeit entsteht durch die unterschiedliche Durchblutung im Vergleich zum normalen Leberparenchym und erlaubt z.T. relativ sichere Charakterisierungen bezüglich der Dignität.

Dargestellt wird dieses Kontrastmittelverhalten über die Zeit häufig in Signal-Zeit-Kurven. Die Charakterisierung der Leberveränderungen durch Ultraschallkontrastmittel, CT-Kontrastmittel und MR-Kontrastmittel basiert somit auf der entsprechenden Kontrastmittelperfusion [26]. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass gerade die arterielle Hyperperfusion ein Charakteristikum für Malignität von Leberläsionen sein und als ein Verlaufsparemeter beim Therapiemonitoring dienen kann [27, 28].

1.2.1. Ultraschallkontrastmittel

Bei Fehlen eines dynamischen Charakteristikums vermag die alleinige Darstellung der intratumoralen Gefäßarchitektur mittels farbkodierter Dopplersonographie bei entsprechender Erfahrung zwar zu einer Erhöhung der Spezifität der Ultraschalldiagnostik führen, in der Regel ist dabei aber keine, letztendlich aber für das Screening und für die Nachsorgeuntersuchung entscheidende Erhöhung der Sensitivität erreichbar [29, 30]. Die Entwicklung verschiedener Ultraschallkontrastmittel, die alle auf dem Prinzip der Echoverstärkung durch gashaltige Mikrobläschen beruhen, ermöglicht den Einsatz von Substanzen, die eine transpulmonale Passage überdauern, im arteriellen Gefäßsystem eine Signalverstärkung hervorrufen und letztendlich eine sonographische Beurteilung der Perfusionsdynamik von Tumoren ermöglichen. Die Grenzfläche der intravenös verabreichten Bläschen wirken als Reflektoren der Ultraschallwellen und führen zu einer Verstärkung der Blutechogenität. Darüber hinaus führen die flexiblen Gasbläschen unter Beschallung und in Abhängigkeit von der einwirkenden Schallenergie radiale Oszillationen aus. Diese Volumenänderungen treten schon bei sehr geringen Schallenergien auf und generieren bei Überschreitung eines Energieschwellenwertes nichtlineare, vom Membranaufbau der Gasbläschen bestimmte Resonanzfrequenzen. Da diese Schwingungen Vielfache der einschallten Frequenz (Oberwelle) sind und größtenteils noch innerhalb des Empfangsbereiches diagnostischer Ultraschallsysteme liegen, werden diese als Echos detektiert und durch verschiedene Subtraktionstechniken gegenüber dem umgebenden Gewebeecho verstärkt dargestellt.

Im Untersuchungsablauf wird nach Untersuchung der Leber in Nativtechnik und Darstellung der zu untersuchenden Region der Leber üblicherweise über eine periphere, großlumige Braunüle das Kontrastmittel im Bolus intravenös appliziert und mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült. Nach erfolgter Passage des pulmonalen Kapillarbettes wird das Kontrastmittel je nach Herzzeitvolumen ca. 15-35 Sekunden nach Injektion in der arteriellen Strombahn verteilt und führt zu einer Echogenitätszunahme. Kontinuierlich erfolgt darauf der Übergang in die portalvenöse (30 – 70 Sekunden) und die späte Phase (> 120 Sekunden).

I.2.2. CT-Kontrastmittel

Generell ist das Enhancement der Leber während der CT von der verabreichten Gesamtmenge an Jod in Relation zum Körpergewicht abhängig. In den meisten Studien wird eine Gesamtmenge von 38 bis 45 g Jod für ein optimales Leberenhancement empfohlen [31], was in der klinischen Routine einer Standarddosis von 120-150 ml Kontrastmittel oder einer individuellen Dosierung von 2 ml Kontrastmittel/ kg Körpergewicht entspricht. Jodallergien und etwaige Nierenerkrankungen sind dabei zu beachten. Die Einführung der MDCT ist einstweilen nicht mit einer signifikanten Reduktion der applizierten Kontrastmittelmenge verbunden, da der bestimmende Faktor die applizierte Jodmenge und nicht die reduzierte Akquisitionszeit ist. Die rasche Scanakquisition der neuen CT Geräte in bis zu 1-2 Sekunden (beim 64 Zeiler CT) verpflichtet zur Individualisierung der Scanverzögerung mittels Bolustriggerungssysteme. Nach Start der Kontrastmittelinjektion wird repetitiv ein Single-Slice Scan auf Höhe des Truncus coeliacus angefertigt, wobei automatisch das Enhancement in der Aorta gemessen wird. Nach Überschreiten eines vorher festgelegten Schwellenwertes (üblicherweise 100 – 150 Hounsfield Units) wird der Scan mit einer festzusetzenden Verzögerung automatisch gestartet. Der Trend zu zunehmend hohen Flussraten ist deutlich erkennbar [32]. Die Bildgebung erfolgt darauf je nach Fragestellung in der arteriellen, portalvenösen und späten Phase.

I.2.3. MR-Kontrastmittel

Nicht-spezifische, extrazelluläre Gadoliniumchelate sind der Grundstein der MRT-Kontrastmittel. Grundsätzlich besitzen diese Kontrastmittel ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil und können insbesondere auch bei Patienten mit Nierenerkrankungen eingesetzt werden, zudem sind sie im Vergleich zu vielen anderen Kontrastmitteln sehr preisgünstig [33]. Bei Verdacht auf eine Leberpathologie werden abhängig von der klinischen Fragestellung und der Art des Kontrastmittels verschiedene Leberprotokolle verwendet. Zunächst werden native Sequenzen angefertigt, eine T1-gewichtete GRE in Atemanhaltetechnik und eine T2-gewichtete Turbospinechosequenz (TSE), oft kombiniert mit Fettunterdrückung. Bei Untersuchungen mit unspezifischem Gadoliniumchelatkontrastmittel wird dieses als i. v. Bolusinjektion verabreicht, anschließend folgt eine T1-gewichtete GRE-Sequenz. Gadolinium enthält paramagnetische Komplexe, welche die T1-Relaxation verkürzt. Dies resultiert in einer Erhöhung der Signalintensität des Gewebes in T1-gewichteten Sequenzen. Bei diesen Substanzen ist das richtige Timing der dynamischen Serie wichtig, um die entsprechenden Phasen (arteriell, portalvenös, Spätphase) korrekt darzustellen. Die Signalintensität bestimmter Leberläsionen wird durch diese erhöht. Grundvoraussetzung für eine valide Darstellung der Kontrastmittelperfusion kleiner Läsionen ist eine korrekte und identische Schichtebene zu allen Zeitpunkten der Bildakquisition, um tatsächlich das interessierende Objekt auch korrekt über die Zeit zu messen. Unter Perfusion wird dabei die Durchblutung bestimmter parenchymatöser Strukturen verstanden, im weiteren die Durchblutung im Allgemeinen.

Neben nicht-spezifischen Leberkontrastmitteln gibt es spezifische Leberkontrastmittel. Die hepatozytenspezifischen Kontrastmittel mit gadolinium- und manganbasierenden Substanzen repräsentieren dabei eine Kategorie. Die auf Gadolinium basierenden sogenannten bimodalen Kontrastmittel, welche als hepatozytenspezifisch zu betrachten sind, sind kombinierte Kontrastmittel mit perfusions- und hepatozytenspezifischen Eigenschaften [34, 35].

Zur ersten Gruppe gehören die Gadobenate Dimeglumine und Gadoxetate, bei diesen ist eine Gabe in Form eines Bolus möglich, es können somit

Morphologie und funktionelle Eigenschaften beurteilt werden. Sie verbinden die Möglichkeit einer extrazellulären Substanz und einer spezifischen Aufnahme durch das Leberparenchym. Gerade bei Substanzen wie Gd-EOB-DTP (Primovist[®], Schering AG, Berlin) beträgt die Menge des Kontrastmittels, welches durch Hepatozyten aufgenommen wird, etwa 50% [36]. Neben einer weiteren Charakterisierungsmöglichkeit von Leberläsionen liegt ein weiterer Benefit hier in der Kontrastierung der Gallenwege [37]. Gd-EOB-DTP zeigte sich dabei in ersten Studien gegenüber der CT signifikant überlegen hinsichtlich der Differenzierung benigner und maligner Leberläsionen (82% gegenüber 71% [38]). Die auf Mangan basierenden Substanzen sind hauptsächlich T1 verkürzende Kontrastmittel. Das Kontrastmittel wird dabei von Parenchymzellen der Leber, des Pankreas, der Nieren und Nebennieren aufgenommen. Die maximale Anfärbung der Leber wird etwa 20 Minuten nach Kontrastmittelapplikation erreicht, mit einem Plateau bis 4 Stunden nach Kontrastmittelapplikation. Das diagnostische Fenster ist weit, ein dynamisches Scannen ist somit nicht notwendig. Tumoren, welche keine Hepatozyten enthalten, zeigen keine Kontrastmittelaufnahme und sind zum umgebenden, Kontrastmittel aufnehmenden Parenchym hypointens. Hepatozelluläre Läsionen mit hochdifferenzierten Hepatozyten können jedoch, abhängig vom Grad der Differenzierung, auch eine Kontrastmittelaufnahme zeigen [39]. Weiterhin gibt es retikuloendotheliale Leberkontrastmittel, wo das Kontrastmittel mittels Phagozytose in das retikuloendotheliale System aufgenommen wird. Diese typischerweise eisenhaltigen Kontrastmittel verursachen Magnetfeldinhomogenitäten mit Verkürzung der T2 Relaxationszeit. Es kommt somit bei T2 gewichteten Sequenzen zu einem deutlichen Signalabfall des normalen Lebergewebes, während Läsionen, die keine Kupffer-Zellen aufweisen, unveränderte Signalintensität haben. SPIOs (superparamagnetische Eisenoxidpartikel) haben dabei Durchmesser 50-180nm, USPIOs (ultrakleine superparamagnetische Eisenoxidpartikel) haben einen Durchmesser von 45-60nm. USPIOs können als Bolus appliziert werden und eine dynamische Bildgebung mittels T1 und T2* gewichteten Sequenzen ist möglich.

I.3. Problematik der Atemverschieblichkeit

Ein grundsätzliches Problem bei allen Techniken der Bildgebung mobiler Organe ist deren Bewegung während der Atmung und die Sicherstellung der identischen Atem- und Schichtlage [40, 41]. Die einfachste Lösung zur Vermeidung von Atemartefakten ist die Akquisition einer Sequenz in perfektem Atemanhalten. In der Praxis hat sich gezeigt, dass die Obergrenze einer nahezu bewegungsfreien Atemanhaltephase bei Patienten mit gutem Gesundheitszustand in der Regel bei 20 Sekunden liegt, bei Patienten mit alters- oder krankheitsbedingt eingeschränktem Gesundheitszustand deutlich darunter, und dass bei manchen Patienten eine Untersuchung in Atemanhalten überhaupt nicht möglich ist. Andererseits ist auch für die abdominelle Bildgebung eine sehr hohe räumliche Auflösung unverzichtbar. Im Prinzip sind dazu längere Akquisitionszeiten erforderlich, sodass das Problem atmungsbedingter Bewegungsartefakte zum Tragen kommt.

Etablierte Möglichkeiten zur Kompensation der Atembewegungen bieten Techniken der Atemtriggerung mit dem Atemgurt und die navigatorgestützten Triggerungstechniken [42]. Die Technik der Atemtriggerung mit Atemgurt basiert auf Druckschwankungen, die durch die Umfangsvermehrung des Abdomens bei Inspiration in einem flexiblen Schlauch erzeugt werden. Das so gewonnene analoge Signal wird als sogenannte Atemkurve zur Steuerung der Bildakquisition verwendet, die typischerweise in der längeren Expirationsphase erfolgt. Da ein respiratorischer Zyklus normalerweise ca. 4–5 Sekunden dauert und das Gewebe somit viel Zeit hat, um die Longitudinalmagnetisierung wiederherzustellen, eignet sich die Atemtriggerung gut für T2w-FSE-Sequenzen. Das gleiche Prinzip verfolgen auch die navigatorgestützten Triggermethoden. Dabei wird die Atemkurve durch eine Zwerchfellkurve ersetzt, die mit einer niedrig aufgelösten 2D-GRE-Sequenz gemessen wird. Grundsätzlich erforderlich ist hierbei natürlich eine hohe zeitliche Abtastrate, die z. B. bei der PACE-Technik (prospective acquisition correction, Siemens Medical Solutions, Erlangen) bei 150 ms liegt. Die mit der Navigatorsequenz erhaltene Kurve wird in gleicher Weise wie bei der Triggerung mit Atemgurt für die Steuerung der Bildakquisition verwendet.

Bei beiden Techniken ist es unabdingbar, dass eine weitgehend regelmäßige und stabile Atmung und damit Atem- bzw. Zwerchfellkurve vorliegt. Bei der Triggerung mit dem Atemgurt können Probleme auftreten, wenn dieser falsch positioniert wird. Andere Probleme, wie das Abrutschen des Gurtes während der Messung oder die Behinderung der Bewegung durch die aufgelegte Spule, können schwerer behoben werden. Bei der Navigatortriggerung ist die exakte Positionierung des Navigatormessfeldes wichtig und sollte mit Hilfe eines Localizers in zumindest 2, besser 3 Ebenen vorgenommen werden. Diese Technik wurde in der vorliegenden Doktorarbeit bei den Patienten angewandt. Bei einem Vergleich von Patienten und Probanden konnte festgestellt werden, dass in der Gruppe der Probanden (meist junge, gesunde Individuen ohne Einschränkung der Atmung) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Techniken festzustellen waren. Obwohl in der Patientengruppe (häufig ältere Patienten mit Einschränkung der Atemanhaltefähigkeit) eine signifikant bessere Bildqualität und weniger Artefakte bei Verwendung der Atemtriggerung zu verzeichnen waren, konnten weiterhin deutliche Schichtdifferenzen und z.T. Artefakte gerade in den dynamischen Bildserien verzeichnet werden [43]. Das Problem der Atembewegung und –artefakte sowie nicht identischer Schichtpositionen ist bisher nicht suffizient gelöst und stellt ein großes Problem bei der Auswertung dynamischer Bilddatensätze des Abdomens dar.

II. Solide Leberläsionen

Metastasen sind die häufigsten bösartigen Läsionen der Leber. So sind im Leberregister des Institutes für Pathologie der Universität zu Köln seit 1996 von insgesamt 12161 Leberproben in 1357 Fällen (11,2%) Tumoren oder tumorähnliche Neubildungen nachgewiesen worden. Die größte Gruppe innerhalb der Neubildungen machen mit 611 Fällen (5%) Lebermetastasen solider Tumoren aus. An zweiter Stelle finden sich hepatozelluläre Karzinome (380 Fälle). Die anderen Tumore sind seltener und schließen cholangiozelluläre Karzinome (0,5%), Gefäßtumoren (0,4%), fokale noduläre Hyperplasien (0,36%) und Leberzelladenome (0,23%) ein [44].

II.1. Maligne Leberläsionen

II.1.1. Hepatozelluläres Karzinom

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) hat eine regional sehr unterschiedliche Prävalenz, besonders häufig ist das HCC in Afrika und Asien. Neue Studien zeigen eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit auch in den Industrienationen. Bei 60-90% aller Patienten entwickelt sich das HCC auf dem Boden einer Leberzirrhose, weshalb diese als Präkanzerose anzusehen ist. Das HCC-Risiko korreliert mit der Ätiologie sowie der Schwere und der Dauer der zugrunde liegenden Lebererkrankung. Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen von HCC-Risikopatienten und Verbesserungen bei der bildgebenden Diagnostik führen zu einer frühen Erkennung des HCC [45].

Eine kurative Resektion sollte unbedingt angestrebt werden, da sie die einzige Chance für ein Langzeitüberleben darstellt [46, 47]. Eine exakte und sichere radiologische Detektion und Demarkierung ist hierbei essentiell. Obwohl eine de-novo-Entwicklung möglich ist, liegt die Ursache der Entstehung typischerweise in einer schrittweisen Progression von zellulären Atypien (Abb. 1). Zunächst entwickeln sich sogenannte low-grade-dysplastische Knoten, welche eindeutig benignen fokalen Leberveränderungen entsprechen. Wenn die zellulären Atypien fortschreiten, entstehen high-grade-Dysplasien, und im Weiteren ein frühes HCC [48]. Die beiden letzteren Stadien sind histologisch schwierig voneinander zu unterscheiden, daher spielt eine MRT mit hoher Bildqualität bei kurzfristiger Kontrolluntersuchung im Management solcher Läsionen eine wichtige Rolle für die Patienten.

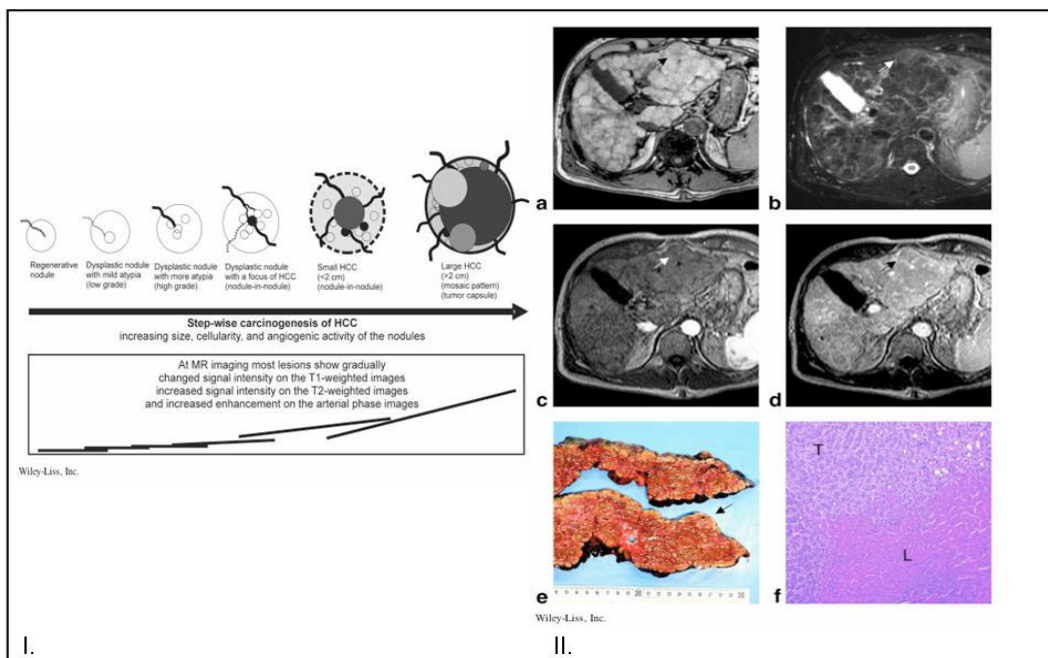


Abb. 1 Schrittweise Entstehung des HCCs aus zellulären Atypien. Gerade die frühe Abrenzung zu dem umgebenden zumeist zirrhotisch präformierten Lebergewebe stellt eine große Herausforderung an die MRT dar. I. Schrittweise Vergrößerung, Zunahme der Neovaskularität und Zunahme der arteriellen Kontrastmittelaufnahme welche sich mit vorherigen oder weiteren Stadien der Karzinogenese überschneiden kann. II. a. Transversale T1w-GE Darstellung einer makronodulär-zirrhotisch veränderten Leber bei Hepatitis B. Im linken Leberlappen sieht man einen subkapsulären Knoten mit etwas verminderter Signalintensität. b. Transversale fettsupprimierte T2w-FSE zeigt diskrete Hyperintensitäten in dem dominanten Knoten (Pfeil). c. Transversale T1w-GE in arterieller Phase nach KM Applikation, es findet sich eine diskrete Kontrastmittelaufnahme. d. Transversale späte Kontrastmittelaufnahme. e. Nach Explantation der Leber finden sich die ausgeprägten makronodulären Leberveränderungen mit dem dominanten Knoten im linken Leberlappen. F. HE Färbung bei 100x Vergrößerung, es findet sich ein HCC Focus (T) innerhalb von normal erscheinenden Hepatozyten (aus [49]).

Im Child-A-Stadium sollte eine Resektion angestrebt, im Child-B- und -C-Stadium unter Voraussetzung der Erfüllung der Transplantationskriterien (ein Tumor <5 cm oder bis zu 3 Tumoren <3 cm) eine Lebertransplantation evaluiert werden [50]. Es gibt 3 Formen des HCC in der Leber: In etwa der Hälfte der Fälle kommt es solitär vor, multifokal in etwa 40% und diffus in weniger als 10%. Eine Pseudokapsel von komprimiertem Gewebe besteht in 50–80% der Fälle [51]. Entsprechend muss die Therapie angepasst werden.

Nach Applikation von Ultraschallkontrastmittel weisen HCCs ein ähnliches dynamisches Verhalten wie nach Injektion von jodhaltigen und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln, mit ausgeprägter Kontrastmittelaufnahme in der früharteriellen Phase auf. Dies ermöglicht die Detektion auch von sehr kleinen und auch mittels konventioneller, intraoperativer Sonographie mitunter nicht darstellbarer HCCs innerhalb einer häufig assoziierten Leberzirrhose [52]. Insbesondere in der MDCT Technik geht der Trend zu Untersuchungen mit hoher Kontrastmittelflussrate von mindestens 5 ml pro Sekunde, da die kontrastreiche Darstellung kleiner HCCs auf den Nachweis ihrer Hypervaskularisierung in der arteriell-dominanten Phase beruht [53]. Das Erscheinungsbild der HCCs in der nativ-MRT ist sehr variabel: Sie sind typischerweise mäßig hypointens in T1-Wichtung und gering hyperintens in T2-gewichteten Bildern. Jedoch können die Tumoren auch gering hyper- oder

isointens in T1- bzw. isointens in T2-Wichtung sein. Dieses Signalverhalten findet sich manchmal im frühen HCC. Zentrales Fett oder Einblutungen sind weitere Gründe für eine erhöhte Signalintensität in T1-Wichtung, kommen aber seltener vor. HCCs unter 1,5 cm sind oft sowohl in T1- als auch T2-Wichtung isointens, daher ist eine Kontrastmittelgabe hier unabdingbar für die Detektion. Falls eine Pseudokapsel vorhanden ist, ist diese als dünner, hypointenser Rand in T1- und gering hyperintens in T2-Wichtung abgrenzbar [54]. Ein entsprechendes Bildbeispiel findet sich im Teil Material und Methoden. HCCs sind in den meisten Fällen stark vaskularisiert und weisen daher eine starke Kontrastierung in der arteriellen bzw. PV-Phase nach i. v. Applikation von Gadoliniumchelaten auf. Kleine Läsionen haben ein homogenes Enhancement, während Tumoren über 2 cm typischerweise diffuse heterogene Anfärbungen zeigen. Einzelne stark dysplastische Knoten können ebenfalls ein intensives Enhancement in der Frühphase nach Kontrastmittelgabe haben und so ein frühes HCC imitieren. HCCs präsentieren sich in der interstitiellen Phase (2 min nach Kontrastmittelgabe) bereits hypointens im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe. Eine späte Anfärbung der Pseudokapsel, falls vorhanden, ist ein weiteres typisches Zeichen. Zudem liegt in etwa 30% der HCC ein Erscheinungsbild der Knoten im Knoten in der frühen arteriellen Phase vor [55]. Eine wichtige Aufgabe des Radiologen ist ebenfalls, eine potenzielle Gefäßinvasion des HCC auszuschließen. Eine Ausbreitung in Portalgefäße tritt häufig auf, auch eine Invasion in Lebervenen ist möglich. Intravasale Thromben sind leicht hyperintens in T1-Wichtung im Vergleich zum Signalverlust bei perfundierten Gefäßen. Ein Gadoliniumenhancement von versorgenden Gefäßen des Thrombus ist dann beweisend für eine Tumorinvasion in das Gefäß. Eine zentrale Pfortaderthrombose macht die potenziell lebensverlängernde transarterielle Chemoembolisation (TACE) unmöglich [56].

II.1.2. Cholangiozelluläres Karzinom

Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) ist das zweithäufigste primäre Malignom in der Leber und entwickelt sich aus dem Gallengangsepithel. Das Kontrastmittelverhalten bei Applikation von Ultraschallkontrastmittel bzw. CT Kontrastmittel gleicht dem des HCC.

In der nativen Serie in der MRT hat das CCC iso- bis hypointense Signalintensität in T1-Wichtung im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe, in T2-Wichtung ist der Tumor mäßig bis deutlich hyperintens, abhängig von seinen fibrotischen Anteilen und der muzinösen Komponente. Diese Signalgebung ist jedoch nicht sehr spezifisch, daher ist eine Kontrastmittelgabe zur weiteren Spezifizierung notwendig [57].

Nach Kontrastmittelgabe zeigt das CCC in der arteriellen Phase nur ein minimales bis mäßiges Randenhancement, jedoch eine nach zentral fortschreitende Anfärbung in der Spätphase. CCC nehmen dabei grundsätzlich keine leberspezifischen Kontrastmittel auf.

II.1.3. Lebermetastasen

Bei der Lebermetastasentherapie hat sich die radiologische prätherapeutische Diagnostik in den letzten Jahren stark verändert [58]. Die Evaluierung verschiedenster leberspezifischer MR-Kontrastmittel und der Einsatz dynamischer Bildserien haben die Anzahl der Patienten, bei denen intraoperativ zusätzliche Herde gefunden wurden, auf unter 10% gesenkt [59]. Primärtumoren mit der höchsten Wahrscheinlichkeit Lebermetastasen zu entwickeln, sind dabei das Mammakarzinom, Pankreaskarzinom und das kolorektale Karzinom.

Die Sensitivität für die sonographische Detektion hepatischer Metastasen ist sehr variabel und beträgt in Abhängigkeit von Studiendesign, apparativer Methodik und den verwendeten Referenzen zwischen 53-77%. Die Sensitivität von CT und MRT liegt deutlich höher. Häufig ist der Rand der Metastasen als stark vaskularisierter, echoreicher Ring erkennbar. Während der portalvenösen Phase stellt sich das Fremdgewebe der Metastasen im Vergleich zum zunehmend echoreichen Lebergewebe echoarm dar, unabhängig welche Echogenität die Läsion vor der Kontrastmittelapplikation aufgewiesen hat. Als diagnostisch bedeutsam gilt die Spätphase, während der sich die nunmehr scharf demarkierten Läsionen besonders deutlich von der homogen echoreichen Leber abheben [60].

Auf nativen, T1-gewichteten Sequenzen weisen Metastasen eine etwas niedrigere Signalintensität auf als das umgebende Lebergewebe und eine etwas höhere in T2-Wichtung. Nach i. v. Applikation von Gadoliniumchelaten zeigen sie in der arteriellen Phase oft ein ringförmiges Enhancement, welches einer desmoplastischen Reaktion und vaskulären Proliferation an der Tumor-Leber-Grenze entspricht. Diese Anfärbung schreitet bis ins Zentrum der Läsion fort, mit gleichzeitigem peripherem Auswaschverhalten (Washout).

II.2. Benigne Leberläsionen

II.2.1. Fokal noduläre Hyperplasie

Die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) wird nahezu immer zufällig entdeckt. Es besteht weder die Gefahr der malignen Transformation noch der Blutung und selbst große Tumoren sind in den seltensten Fällen symptomatisch. Sie ist die zweithäufigste gutartige Leberläsion, gehäuft bei jungen Frauen. Die Histologie der FNH ist ähnlich dem regulären Lebergewebe außer dem Vorhandensein eines abnormen Gallensystems, welches nicht an den Galleabfluss der übrigen Leber gekoppelt ist. Die Leberläsionen sind selten größer als 5 cm im Durchmesser, jedoch wurden auch vereinzelt FNH bis über 10 cm gefunden [61]. Hier besteht dann häufig eine zentrale Narbe, welche histologisch einer Gefäßmalformation entspricht. Da diese fokalen Leberveränderungen die gleichen Elemente wie das normale Leberparenchym haben, ist es oft schwierig, sie ohne Kontrastmittel ausreichend darzustellen. Mittels kontrastmittelangehobenem Ultraschall können die charakterischen gefäßführenden Narben der FNH, aber auch die arterielle Hypervaskularisation dargestellt werden [62]. Mittels CT sollte ein Scan in der arteriell-dominanten Phase prinzipiell durchgeführt werden, da in dieser der Tumor-Leber-Kontrast hypervaskularisierter Läsionen wie HCC oder FNH maximal ist. Es gibt mittlerweile auch Studien, die den Wert doppelt arterieller Phasenscans bei der FNH untersucht haben und eine Erhöhung der Sensitivität auf 86% von 54% in der alleinigen früharteriellen bzw. 78% in der spätarteriellen Phase feststellen konnten [63]. Auf nativen, T1-gewichteten Sequenzen sind FNH iso- bis minimal hypointens im Vergleich zum regulären Leberparenchym, manchmal ist

zusätzlich noch eine zentrale Narbe hypointens abgrenzbar. In nativer T2-Wichtung sind sie iso- bis leicht hyperintens, eine eventuelle Narbe ist dann hyperintens. Bei Gabe von Gadoliniumchelaten zeigen FNH in den dynamischen T1-gewichteten Sequenzen ein starkes, homogenes Enhancement in der arteriellen Phase und ein rasches Auswaschverhalten mit Isointensität portal-venös. Falls eine zentrale Narbe vorhanden ist, färbt sich diese langsamer an, dadurch ist das Zentrum der Läsion in der arteriellen Phase noch hypointens und in der Spätphase iso- bis hyperintens im Vergleich zum normalen Lebergewebe. Die Signalintensität auf Nativsequenzen und die zentrale Narbe mit ihrem charakteristischen Anfärbemuster helfen in der Unterscheidung zum HCC. Leider können FNH in der gadoliniumverstärkten MRT atypische Eigenschaften zeigen. Außerdem haben kleine FNH in der Regel keine sichtbare zentrale Narbenbildung, was die Unterscheidung von anderen hypervaskularisierten Tumoren in der Leber erschwert. Auch können zentrale Narben in anderen benignen und malignen Lebertumoren vorkommen und sind somit kein diagnostisches Zeichen für eine FNH [64].

II.2.2. Leberadenom

Leberadenome sind seltene Tumoren, die mit einer Kontrazeptiva- oder Anabolikaeinnahme assoziiert sind [65]. Aufgrund eines Einblutungsrisikos und einer möglichen malignen Transformation, welche in seltenen Fällen berichtet wird, werden Adenome der Leber in vielen Fällen reseziert. Sie erreichen eine Größe von 5–10 cm im Durchmesser und sind von einer Kapsel umgeben. Sie sind oft fetthaltig und enthalten auch Kupffer-Sternzellen, jedoch in vermindertem Ausmaß und mit geringer oder fehlender Leberfunktion. Obwohl die Adenome funktionierende Hepatozyten aufweisen, gibt es keine Gallengänge [66].

In T1-Wichtung sind oft Fett, Einblutungen und Glykogeneinlagerungen durch erhöhte Signalintensität zu erkennen, während Areale mit herabgesetzter Signalintensität Nekrosen, alten Einblutungen oder Verkalkungen entsprechen können. In T2-Wichtung sind Adenome meist hyperintens, aber in Bereichen von Einblutung oder Nekrose inhomogen. Adenome zeigen nach Gabe von

Gadoliniumchelaten in der früharteriellen Phase bereits ein starkes Enhancement, wiederum inhomogen beim Vorliegen von Einblutungen. In der Spätserie weisen sie dann iso- oder hypointense Signalgebung im Vergleich zum umgebenden Leberparenchym auf. Aus therapeutischer Sicht besteht weiterhin bei unklarer Datenlage über die Potenz zur malignen Entartung und der potenziellen Gefahr der Einblutung sowie Ruptur eine Operationsindikation [67].

III. Problem- und Zielstellung

In der modernen Leberbildgebung kommt der diagnostischen Radiologie zunehmend die Aufgabe einer sicheren Detektion und Charakterisierung von Leberläsionen zu. Gerade unter dem Hinblick moderner Lebertherapien wie der Radiofrequenzablation (RFA) oder selektiver Chemoembolisationstechniken (z.B. TACE) kommt ebenfalls der sicheren nicht-invasiven Verlaufskontrolle zur Beurteilung eines möglichen Therapieansprechens der MRT gerade aufgrund des ebenfalls hervorragenden Weichteilkontrastes eine zunehmende Bedeutung zu. Neben der reinen Größenbestimmung einer Läsion ist dabei die sichere Charakterisierung der Perfusion, also der Durchblutung der Läsion im zeitlichen Verlauf im Vergleich zum umliegenden Gewebe entscheidend. So konnte gezeigt werden, dass eine hohe Perfusion in der arteriellen Phase ein wichtiger Indikator für Malignität ist und eine Abnahme der Perfusion im Therapieverlauf ein erster Indikator für ein Therapieansprechen sein kann. In der MR Mammographie sind diese Indikatoren mittlerweile klinischer Standard. Grundvoraussetzung für eine sichere Charakterisierung der Perfusion im zeitlichen Verlauf ist allerdings eine identische Schichtposition der Leber um auch tatsächlich dieselbe Region einer Läsion zu beurteilen. Bei im Wesentlichen atemimmobilen Organen wie der Mamma besteht diese Problematik entsprechend nicht. Für Verlaufsbeurteilungen auch kleiner Läsionen und Veränderungen atemmobiler Organe ist hingegen eine identische Schichtposition des Organs bei Minimierung möglicher Atemartefakte entscheidend, um wie bei der MR Mammographie sichere und reproduzierbare Aussagen treffen zu können. Vor allem bei Patienten mit einer reduzierten Atemfunktion bzw. reduzierter Compliance, aber auch z.T. bei Patienten mit normaler Atemfunktion versagen häufig bisher zur Verfügung stehende Techniken zur Minimierung dieser Atemverschiebungen. Ohne eine zeitaufwendige manuelle und damit untersucherabhängige Schichtselektion und –synchronisation ist hier eine sichere Tumorperfu-sionsbestimmung und –charakterisierung nur eingeschränkt möglich und so ist im klinischen Alltag eine sichere Charakterisierung von Leberläsionen im arteriellen, portalvenösen und späten Verlauf nur eingeschränkt möglich und beschränkt sich häufig auf die

Bestimmung der Läsionsgröße. Gerade kleine und frühe Läsionen bzw. Veränderungen unter Therapie sind damit häufig nur eingeschränkt beurteilbar. Suffiziente unterstützende Techniken der Bildsynchronisation und –korrektur, insbesondere dynamischer Bilddatensätze im Rahmen einer Workflowoptimierung, gibt es bisher nicht.

In der vorliegenden Doktorarbeit wurde eine softwaregestützte Bildsynchronisation und –korrektur zur Beurteilung dynamischer Bilddatensätze im Vergleich zu herkömmlichen Auswertetechniken systematisch evaluiert. Die Auswertetechnik wurde evaluiert und bei Patienten mit malignen und benignen Leberläsionen untersucht, um das Potenzial und mögliche Perspektiven zu bestimmen. Ziel war die Untersuchung einer möglichen Steigerung der Auswertegenauigkeit im direkten Vergleich zu bisherigen Auswertepraktika. Weiterhin wurde die Objektivierbarkeit und Reproduzierbarkeit der Technik unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Beschleunigung der Auswertezeit und Workflowoptimierung eruiert. Neben quantitativen wurden qualitative Faktoren ausgewertet, um auch subjektive Faktoren und Einschätzung eines solchen workflowoptimierenden Werkzeugs zu bestimmen.

B. MATERIAL UND METHODEN

I. Magnetresonanztomographie

Die Untersuchungen wurden an 1,5 T MR Systemen der neuesten Generation durchgeführt (SIEMENS AVANTO und Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen). Das AVANTO System ermöglicht die Verbindung von bis zu 76 Array Elementen von multiplen phased-array Oberflächenspulen und die simultane Signalerfassung von bis zu 32 unabhängigen Receiver Kanälen. Die Gradientenstärke beträgt 30 bzw. 40 mT/ m bei einer minimalen Anstiegsgeschwindigkeit von 200 μ s, die maximale Anstiegssteilheit beträgt 200 T/m/s. Bei den Untersuchungen wurde ein iPAT unter Verwendung des GRAPPA Algorithmus mit dem Faktor R = 2 verwendet.

Verwendet wurden FLASH Sequenzen bzw. VIBE Sequenzen. Die dynamische Bildgebung erfolgte in nativer, arterieller, portalvenöser und später Phase unter Applikation von Gd-DTPA (Magnevist[®], Schering, Berlin) bzw. Gd-BOPTA (Multihance[®], Bracco, Konstanz). Folgende leberspezifischen Sequenzparameter fanden bei den Untersuchungen neben weiteren Routinesequenzen Anwendung:

Region	Sequenz	Ebene	Räumliche Auflösung (mm ³)	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	Akquisitionszeit (ms)
Abdomen	T2w-TSE fatsat	Axial	2.1 × 1.5 × 6.0	242	4.13	–	57
	T1w-FLASH2D fatsat	Axial	1.6 × 1.2 × 6.0	>3800	95	–	>106
<i>Nach intravenöser Gd-DTPA Applikation</i>							
Abdomen	T1w-FLASH2D fatsat Bzw. T1w-VIBE 3D	Axial	2.1 × 1.5 × 6.0	242	4.13	–	57

Tabelle 1 Sequenzprotokoll der leberspezifischen Sequenzen.

Die Kontrastmittelmenge betrug 0,1 bzw. 0,05 mmol/ kg Körpergewicht und wurde über ein Injektorsystem (MEDRAD, Pennsylvania, USA) appliziert mit anschließendem NaCl Bolus von 20ml mit einem Fluss von 2 ml/ Sekunde. Die Untersuchungsdauer betrug etwa 30 Minuten.

II. Patientenkollektiv

Alle Patienten wurden im Rahmen von klinisch indizierten Routineerstuntersuchungen bzw. von Verlaufskontrollen untersucht. In der vorliegenden Doktorarbeit wurde keine neuartigen Sequenztechniken, Kontrastmittel o.ä. evaluiert, sondern eine neue Auswertetechnik im Rahmen des Postprocessing zur Workflowoptimierung [68]. Eine dezidierte Erlaubnis von Seiten der Ethikkommission war nicht erforderlich, die Auswertungen erfolgten retrospektiv bei bereits vorliegenden Daten.

Zur Untersuchung der Wertigkeit der neuen Auswertetechnik im Vergleich zu den bisherigen manuellen Auswertetechniken wurden Patienten mit malignen und benignen Leberläsionen ausgewertet. Fokus waren Patienten mit HCC, da gerade bei diesem Patientenkollektiv die sichere Beurteilung des Leberparenchyms für den Radiologen eine große Herausforderung darstellt. Bei zumeist zirrhotisch verändertem Leberparenchym häufig einhergehend mit Aszites und nur eingeschränkter Atemcompliance stellt hier die sichere Demarkierung und Charakterisierung, aber auch die Differenzierung von Leberläsionen ein großes radiologisches Problem dar. Neben Patienten mit HCC wurden Patienten mit Metastasen bei Mamma-Ca, Patienten mit Leberadenomen und FNH in die Untersuchung eingeschlossen.

Im einzelnen war die Patientencharakteristik wie folgt.

II.1. Hepatozelluläres Karzinom

Insgesamt wurden 17 Patienten mit HCC in die Untersuchung eingeschlossen (13 Männer und 4 Frauen, Mittleres Alter $65,7 \pm 6,8$ Jahre). Bei den Patienten mit HCC lag in 13 Fällen (76%) eine aktuelle histologische Sicherung vor (maximal 12 Monate von der eigentlichen MR Untersuchung entfernt). 55 Läsionen wurden ausgewertet. Bei 42% der Patienten lag ein Stadium CHILD A

vor, bei 58% lag ein CHILD B Stadium vor. Bei 5 Patienten wurde eine VIBE-Sequenz verwendet, bei 12 Patienten wurde eine FLASH-Sequenz verwendet.

II.2. Lebermetastasen bei Mamma-Ca

Insgesamt wurden 5 Patientinnen mit Lebermetastasen bei fortgeschrittenem Mamma-Ca in die Untersuchung eingeschlossen (Mittleres Alter $53,2 \pm 10,6$ Jahre). Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde keine Chemotherapie bei den Patientinnen durchgeführt. Bei allen Patientinnen wurde eine FLASH-Sequenz verwendet.

II.3. Fokal noduläre Hyperplasie

Insgesamt wurden 6 Patientinnen mit FNH in die Untersuchung eingeschlossen (Mittleres Alter $39,5 \pm 7,4$ Jahre). Bei 2 Patienten wurde eine VIBE Sequenz verwendet, bei 4 Patientinnen wurde eine FLASH-Sequenz verwendet. Zur Sicherung der Diagnose lag bei allen Patientinnen zumindest eine Verlaufskontrolle vor.

II.4. Adenome

Insgesamt wurden 5 Patienten mit Leberadenomen in die Untersuchung eingeschlossen (1 Mann und 4 Frauen, Mittleres Alter $50,4 \pm 12$ Jahre). Bei allen Patienten wurde eine FLASH-Sequenz verwendet. Zur Sicherung der Diagnose lag bei allen Patienten zumindest eine Verlaufskontrolle vor.

III. Auswertemethoden

Die Leberläsionen wurden systematisch ausgewertet, zum einen manuell nach der bisherigen Auswertemethode und zum anderen unter Verwendung einer neuen Software zur automatischen Bildkorrektur und –synchronisation (HepaCare, SIEMENS Medical Solutions, Erlangen).

Quantitativ ausgewertet wurde die jeweilige Auswertezeit in Sekunden, die Anzahl der Läsionen, die Größe der Läsionen, der Offset (s.u.), die Perfusion in 5 Regionen einschließlich der Leberläsion über die Zeit. Qualitativ ausgewertet

wurde der Ladekomfort, der Komfort bei der Unterstützung der Läsionsfindung und der Bedienkomfort, die Auffindbarkeit des zuführenden Läsionsgefäßes.

Die Software wurde von unserer Abteilung in Kooperation mit SIEMENS entwickelt. Der Korrekturmodus wendet dabei im Hintergrund einen Deformierungsalgorithmus an, mit dem die einzelnen Schichten der einzelnen dynamischen Serien aus der nativen, arteriellen, portalvenösen und späten Phase angepasst und synchronisiert werden und somit eine identische Schichtposition in allen Serien und zu allen Phasen der Kontrastmittelanflutung erreicht werden kann. Zeitraubendes manuelles Schichtselektieren, –sortieren, korrigieren und synchronisieren entfallen und eine sichere Subtraktion ist sofort möglich. Subtraktionstechniken wurden angewandt, da hierbei – ähnlich wie bei der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) – lediglich kontrastmittelgefüllte Strukturen dargestellt werden. Gerade tumorzuführende Gefäße und hyperperfundierte Läsionen lassen sich hierdurch sicher und schnell visualisieren. Zur Erstellung der Subtraktionsaufnahmen wurden Nativaufnahmen von der jeweiligen Kontrastmittelphase subtrahiert.

Im Einzelnen erfolgte die Auswertung und Evaluierung der unterschiedlichen Auswertetechniken nach dem Ablauf - manuelle Auswertetechnik von Leberläsionen und darauf Vergleich mit der softwaregestützten Auswertung. Zur genauen Untersuchung der Wertigkeit von Korrekturmodus und Subtraktion erfolgten separate Beurteilungen der softwaregestützten Auswertung mit Subtraktion ohne Korrektur, ohne Subtraktion mit Korrektur, mit Subtraktion und Korrektur. Im Anschluss erfolgte noch eine Auswertung unter Erstellung einer Perfusionskarte unter Verwendung des hepatic perfusion index (HPI). Der HPI ist dabei ein Index, welcher die Perfusionscharakteristika der dynamischen Bilddatensätze in einer Karte vereinigt.

Die genaue Berechnung des HPI Wertes erfolgt folgendermaßen:

Für jedes Voxel der nativen, arteriellen und portalvenösen Phase wird der Durchschnitt des Signals berechnet (N , A , V). Daraus wird berechnet $dA = A - N$ und $dV = V - N$. Wenn einer der Werte kleiner 1 ist wird dieser auf 1 gesetzt. Darauf erfolgt $d = \text{Max}(dA, dV)$. Der HPI berechnet sich dann als $\text{HPI} = 100 \times dA/d$. Die späte dynamische Kontrastmittelphase wird bei der Berechnung des

HPI nicht berücksichtigt. Die Auswertungen selbst erfolgten auf einer standardmäßigen SYNGO Oberfläche (SIEMENS Medical Solutions, Erlangen). SYNGO war die Basis sowohl für die manuelle Auswertetechnik wie auch die softwaregestützte Auswertetechnik.

Im einzelnen erfolgte die Auswertung wie folgt:

III.1. Bisherige Auswertetechnik von Leberläsionen

Nach Erstellung der dynamischen Bilddatensätze erfolgte eine manuelle Durchsicht der verschiedenen Bildebenen (Abb. 3).

1. Sich pathologisch demarkierende Läsionen wurden in den weiteren dynamischen Bildserien aufgesucht und charakterisiert. Anzahl und Größe der Läsionen wurden in axialer Ebene quantifiziert. Es erfolgte ebenfalls eine Durchsicht, ob eine Tumorsegmentarterie detektierbar war. Ebenfalls erfolgte die Beurteilung der Perfusionscharakteristik anhand der dynamischen Bildserien, die Beurteilung einer möglichen Pfortaderthrombose sowie die Beurteilung möglicher Artefakte. Die hierfür benötigte Zeit wurde in Sekunden erfasst. Im Folgenden werden die sukzessiven Arbeitsschritte mittels Screenshots dargestellt.

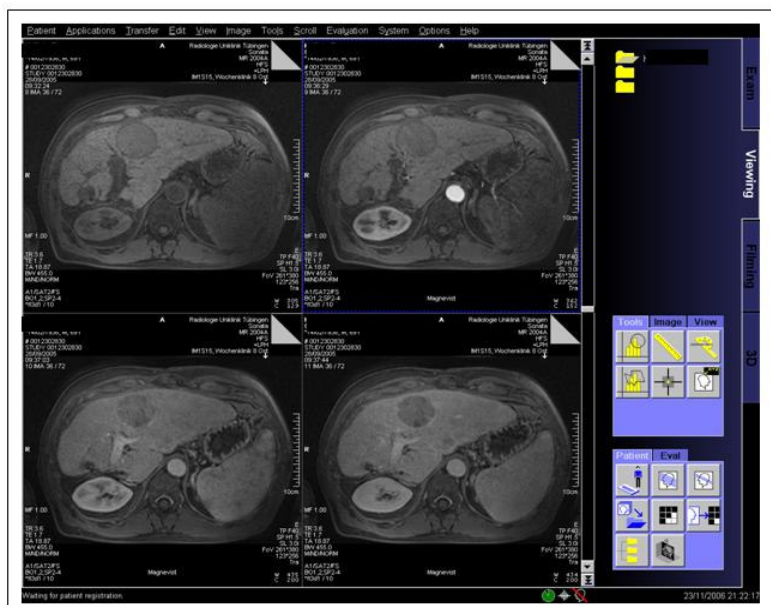


Abb. 3 Darstellung der nativen (links oben), arteriellen (rechts oben), PV (links unten) und der späten Phase (rechts unten). In dem vorliegenden Bildbeispiel ist ein rund konfiguriertes HCC mit hypoperfundiertem Randsaum demarkierbar.

2. Zur Beurteilung der Atemabhängigkeit und Genauigkeit der Messung der Schichtebene in jeder Kontrastmittelphase wurde der „Offset“, also die atemabhängige Schichtverschiebung zwischen den dynamischen Serien bestimmt (Abb. 4). Hierzu erfolgte zuerst die Festlegung einer charakteristischen Schicht in der arteriellen Phase und darauf die manuelle Korrektur der Schichten in den entsprechenden übrigen Phasen. Hierdurch konnte die Verschiebung quantifiziert werden.

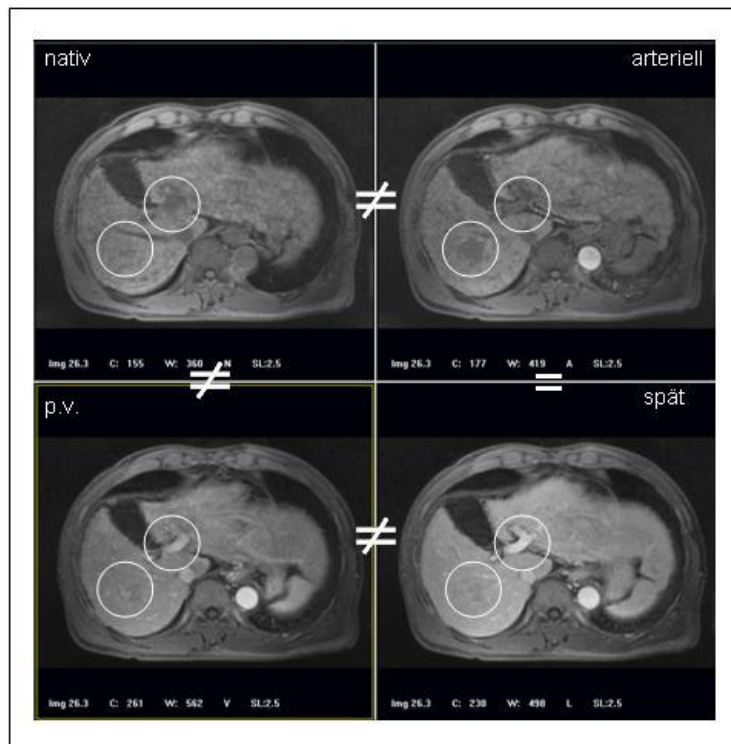


Abb. 4 Trotz identisch angegebener Schichtposition bei Atemtriggerung findet sich ein deutlicher Offset zwischen den Phasen, exemplarisch im Bereich der Leberläsion sowie der Leberpforte (Kreise). Lediglich die späte Phase zeigt nahezu keinen Offset und damit nahezu dieselbe Schichtposition wie die arterielle Phase.

Abb. 6 Links ist die Oberfläche bei HepaCare ohne Korrektur dargestellt, d.h. eine automatische Schichtanpassung ist in diesem Schritt noch nicht erfolgt. Rechts ist die Oberfläche bei HepaCare ohne Korrektur nach Subtraktion, d.h. sämtliche Phasen wurden von der arteriellen Phase subtrahiert und dargestellt. Eingezeichnet sind die für die folgenden Schritte notwendigen Buttons, zum einen zur Aktivierung der Korrektur (Reg) bzw. zur Erstellung der HPI Karte auf Basis von HepaCare.

2. Bei dieser Untersuchung erfolgte darauf die morphologische Beurteilung anhand der oben genannten Kriterien. Eine Korrektur der Schichtebenen erfolgte bei diesem Untersuchungsschritt somit nicht.

III.2.2. Ohne Subtraktion mit Korrektur

1. Nach Erstellung der dynamischen Bilddatensätze erfolgt eine sofortige Kopie der 4 Bilddatenserien in HepaCare und darauf Starten des Korrekturmodus in Korrelation mit der arteriellen Phase.

2. Auf Basis dieser schichtkorrigierten Serien erfolgte darauf die morphologische Beurteilung anhand der oben genannten Kriterien.

3. Nach Speicherung der schichtkorrigierten nativen PV und späten Phase erfolgte das Kopieren der gespeicherten Datensätze mit der arteriellen Phase in Mean Curve. Die Perfusionskurven auf Basis der schichtkorrigierten Serien wurden entsprechend dem aufgeführten Schema darauf erstellt (Abb. 7).

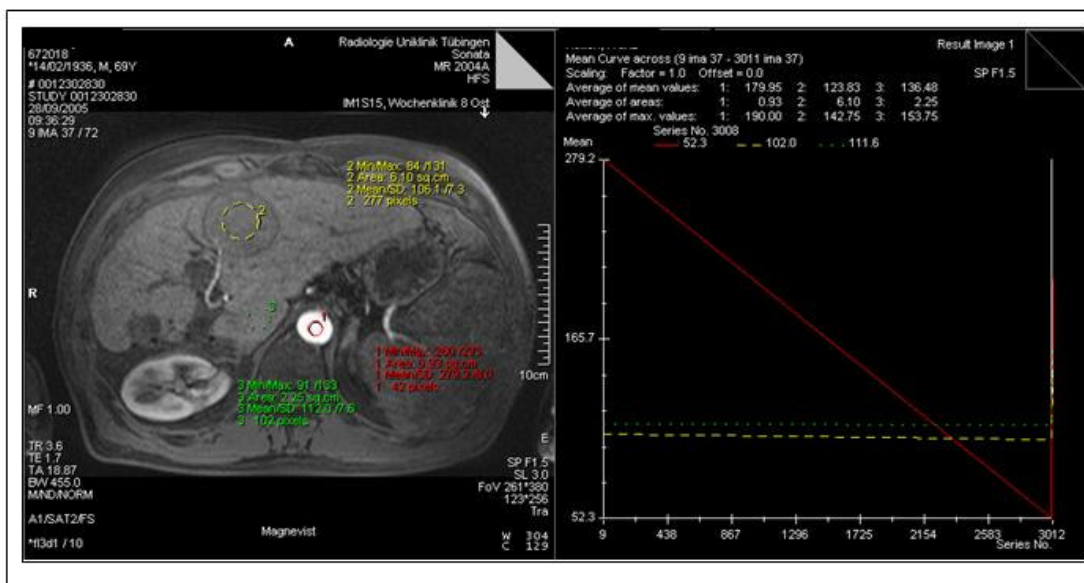


Abb. 7 Darstellung der korrigierten Datensätze in Mean Curve. Dargestellt sind exemplarische ROIs im Tumor, Leberparenchym und der Aorta.

III.2.3. Mit Subtraktion mit Korrektur

1. Nach Erstellung der dynamischen Bilddatensätze erfolgt eine sofortige Kopie der 4 Bilddatenserien in HepaCare und darauf Starten des Korrekturmodus in Korrelation zur arteriellen Phase. Darauf erfolgte die Subtraktion wie oben beschrieben.

2. Auf Basis der schichtkorrigierten und subtrahierten Bilddatensätze erfolgte darauf die morphologische Beurteilung anhand der oben genannten Kriterien (Abb. 8).

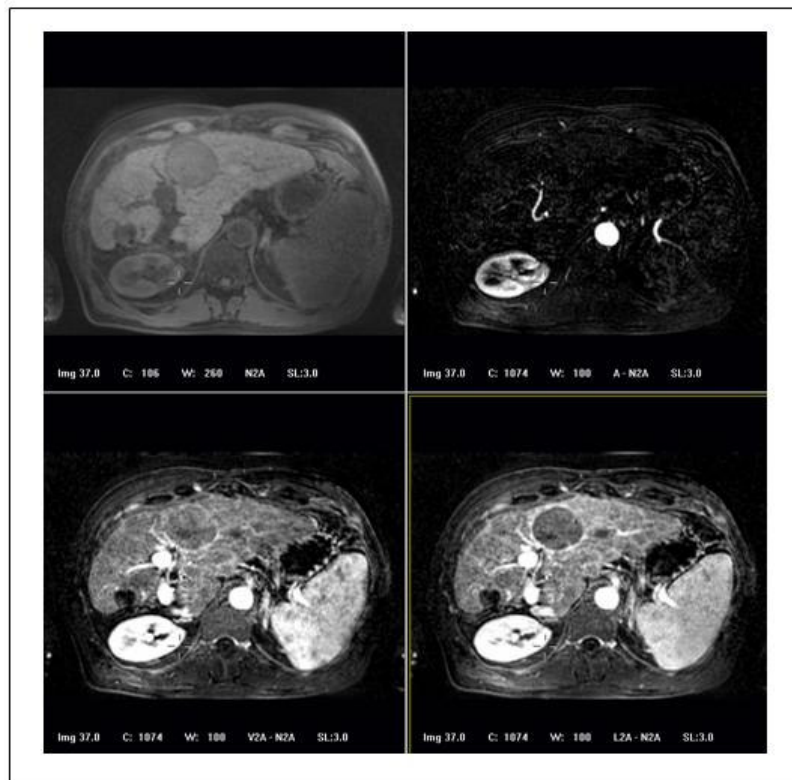


Abb. 8 Darstellung der korrigierten Datensätze nach Subtraktion.

III.2.4. mit Perfusionskarte (HPI – hepatic perfusion Index))

1. Nach Erstellung der dynamischen Bilddatensätze erfolgte eine sofortige Kopie der nativen, arteriellen und der PV Phase in HepaCare und darauf Aktivierung der HPI Karte (Abb. 8).

2. Zur Beurteilung der Perfusioncharakteristika der oben genannten Regionen wurden in diese erneut ROIs gelegt und die entsprechenden Werte dokumentiert.

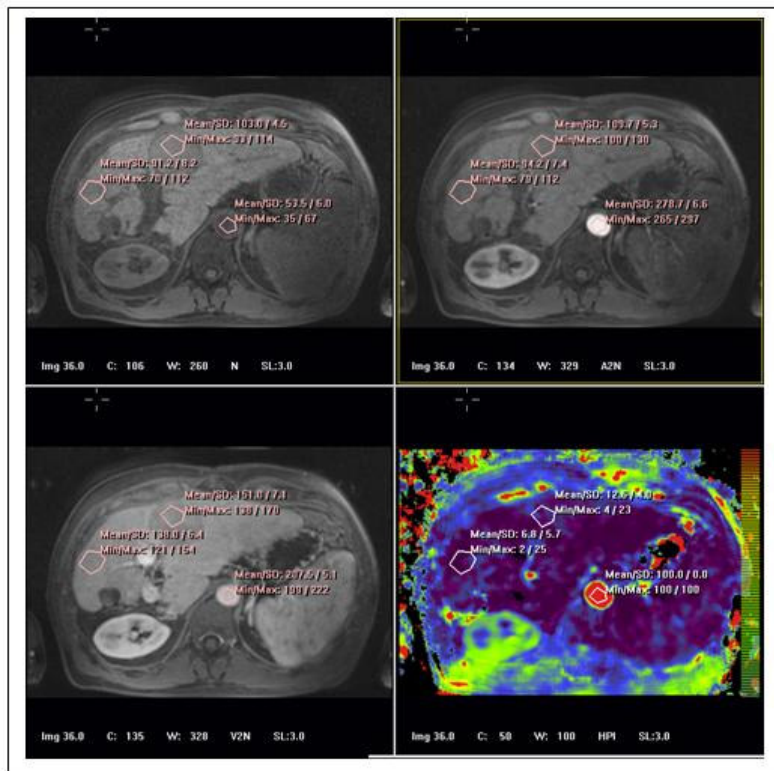


Abb. 9 Oberfläche nach Aktivierung der HPI Karte, die erstellte Summationskarte aus nativer, arterieller und PV Phase ist rechts unten dargestellt. Exemplarische ROIs im Tumor, Leberparenchym und der Aorta sind dargestellt.

Nach Dokumentation der oben genannten Schritte erfolgte die qualitative Beurteilungen:

Es wurde beurteilt, ob durch die Auswerteschritte I bis IId sich Änderungen der eigentlichen Diagnose ergaben. Bei der qualitativen Auswertung wurde auf einer 7-Punkte Skala [69] (-3=mit HepaCare substantiell besser, -2=besser, -1=etwas besser, 0 nahezu gleich, 1=ohne HepaCare etwas besser, 2=ohne HepaCare besser, 3=ohne HepaCare substantiell besser) jeweils der Komfort beim Laden, die Hilfe beim Finden von Läsionen und der Bedienkomfort getrennt im Vergleich zur konventionellen Technik bewertet.

IV. Statistik

Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung von SPSS Software (SPSS Institute Inc., Cary, NC, USA). Unter Verwendung des Student t-Test für gepaarte Stichproben wurde ein Signifikanzlevel $p < 0,05$ als signifikant und $p < 0,01$ als hochsignifikant definiert. Ebenfalls wurde Mittelwert, Standardabweichung und Median unter Verwendung von Excel 6.0 (Microsoft Inc., USA) berechnet. Zur Erstellung der Grafiken wurde Excel und Origin 5.0 eingesetzt.

C. ERGEBNISSE

I. Quantitative Auswertung

I.1. Auswertung der Leberläsionen

In der klinischen Routine ist die Beurteilung der Leber, ggf. im dynamischen Verlauf jedoch ohne zusätzliche Erstellung von Kontrastmittelkurven, im Beurteilungsprozess Standard. Zur sicheren Beurteilung eines möglichen Benefits einer softwaregestützten Auswertung wurden entsprechend der beschriebenen Auswertetechniken (siehe Material und Methoden, Auswertetechnik) die Bilddatensätze beurteilt.

I.1.1. Dauer der Auswertung

Zur sicheren Erfassung der Auswertedauer bei Anwendung der beschriebenen unterschiedlichen Auswertestrategien wurde jeweils mit Beginn der Auswertung mittels einer Stoppuhr die Zeit bis zum Ende erfasst. In Abb. 10 ist eine sukzessive signifikante Verkürzung der Auswertezeit bei den Patienten unter Anwendung einer softwaregestützten Auswertung nachweisbar.

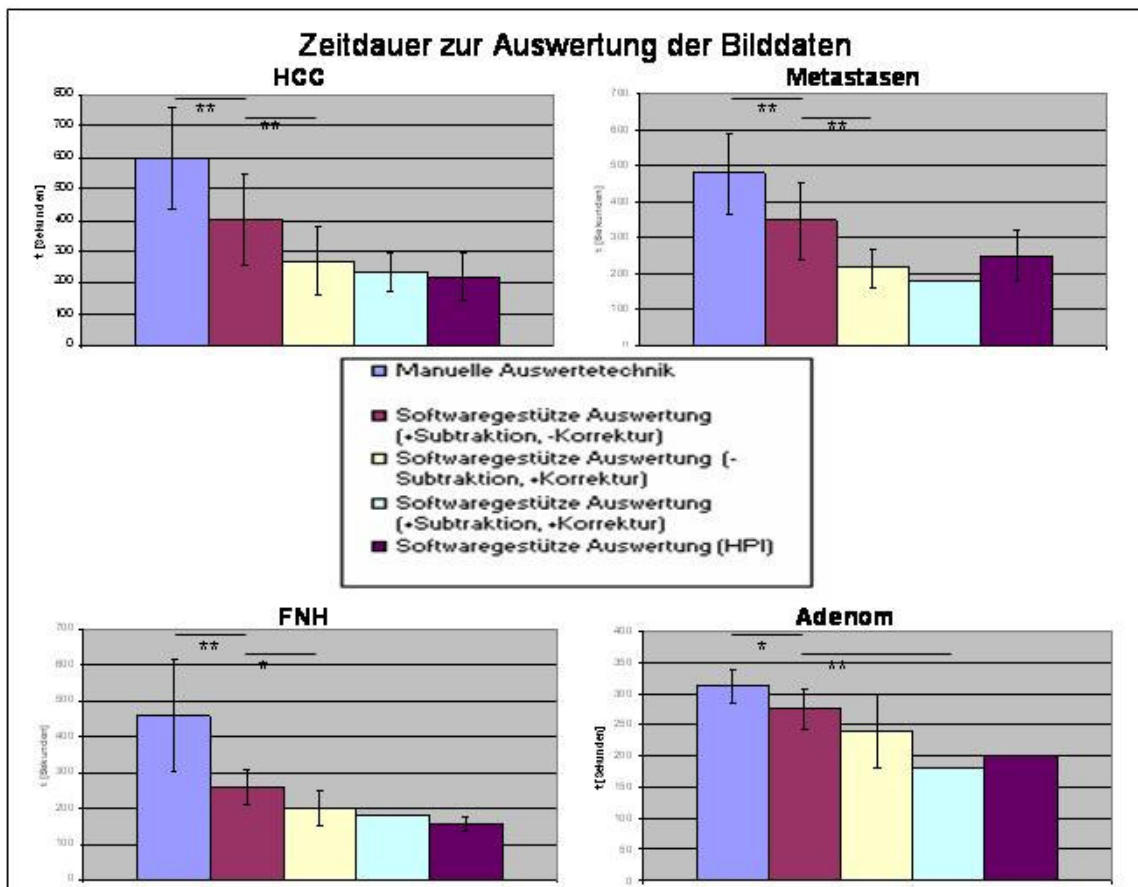


Abb. 10 Zeitdauer zur Auswertung der Bilddatensätze unter Verwendung der 5 Auswertelgorithmen (** $p < 0,01$, * $p < 0,05$). Im Vergleich zur manuellen Auswertetechnik konnte mittels softwaregestützten Auswertetechniken bei allen untersuchten Läsionsentitäten ein signifikanter Zeitgewinn erreicht werden mit einem maximalen Zeitgewinn unter Verwendung sowohl des Korrekturmodus wie der Subtraktion bzw. des HPI.

In den weiteren Abbildungen sind die identischen Legenden entsprechend minimiert dargestellt.

In manueller Auswertetechnik wurden zur Beurteilung $597,6 \pm 163,5$ Sekunden, unter softwaregestützter Anwendung ohne Korrekturmodus aber einer Subtraktion $401,1 \pm 143,9$ Sekunden ($p < 0,01$) und unter Anwendung des Korrekturmodus $268,2 \pm 110,4$ Sekunden ($p < 0,01$) benötigt.

Unter Anwendung von HepaCare mit Korrekturmodus und Subtraktion wurden $231,7 \pm 61,6$ Sekunden benötigt. Unter Anwendung des Perfusionsindex (HPI) wurden $218,8 \pm 73,3$ Sekunden benötigt.

Hochsignifikante Verkürzungen der Beurteilungsdauer unter softwaregestützter Auswertung konnten insbesondere auch bei Patienten mit Lebermetastasen nachgewiesen werden, aber auch bei Patientinnen mit den benignen Leberläsionen FNH und Adenom. Zu beachten ist, dass bei allen malignen Leberläsionen und bei Patientinnen mit FNH unter Anwendung von HepaCare nach Korrektur und Subtraktion die Zeit der Auswertung auf nahezu 1/3 verkürzt werden konnte. Bei Patienten mit Adenomen konnte die Auswertezeit halbiert werden.

I.1.2. Anzahl der Läsionen

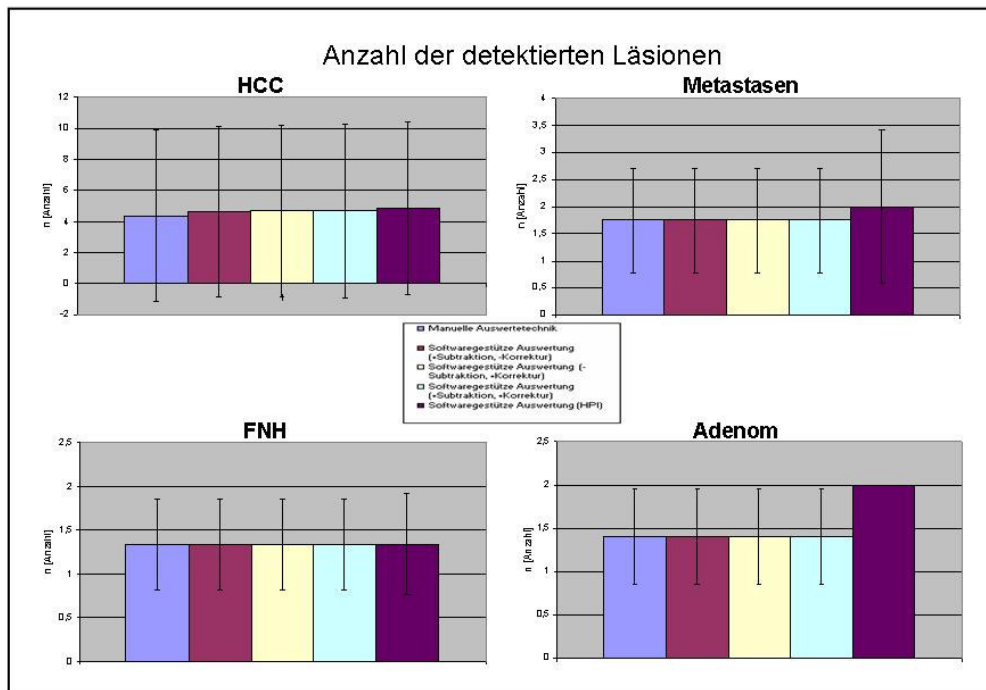


Abb. 11 Anzahl der Läsionen in Abhängigkeit von der Auswertetechnik. Insgesamt fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Auswertetechniken, die softwaregestützte Auswertetechnik war somit nicht mit einem möglichen Verlust der Befundungsqualität verbunden.

Bei allen Patienten wurde die Anzahl der Leberläsionen quantifiziert. Insgesamt wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Auswertetechniken gefunden (Abb. 11). Der signifikante Zeitgewinn mittels softwaregestützter Auswertung ging somit nicht mit einem möglichen Verlust der Befundungsqualität einher.

I.1.3. Größe der Läsionen

Bei allen Patienten wurde der maximale Durchmesser der Läsionen in axialer Ebene vermessen (Abb. 12) Insgesamt wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Auswertetechniken gefunden. Es kann insgesamt jedoch eine Tendenz festgestellt werden, dass bei Messung

des Durchmessers mittels HPI die Läsionen insgesamt größer als mit den übrigen Auswertetechniken gemessen werden.

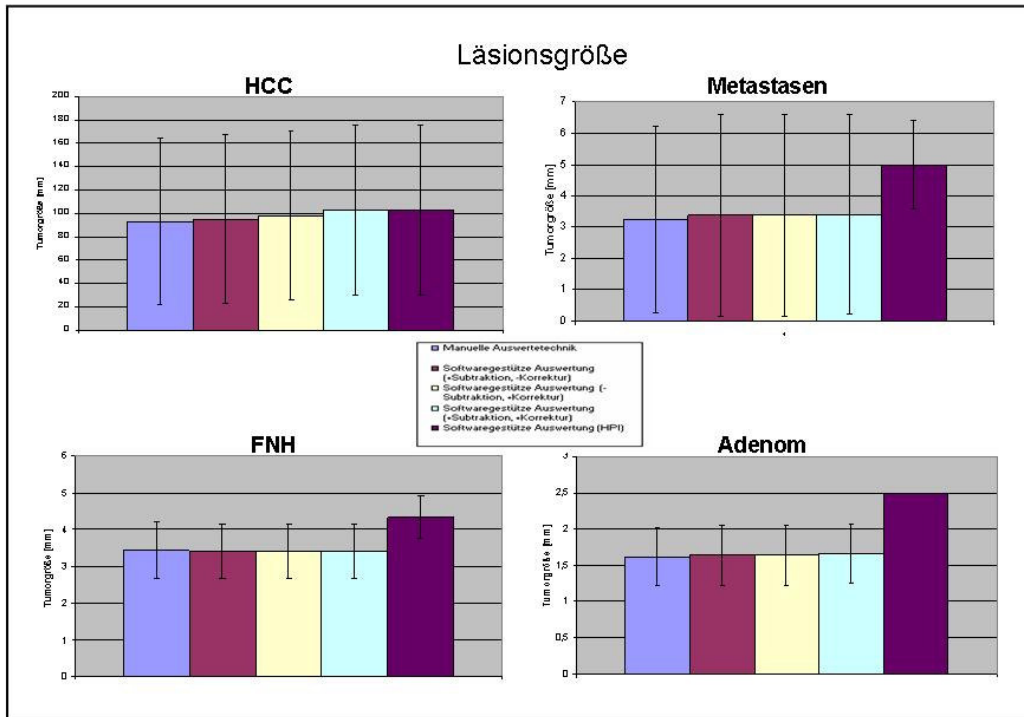


Abb. 12 Durchschnittliche maximale Größe der Läsionen in axialer Ebene in Abhängigkeit von der Auswertetechnik. Insgesamt fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Auswertetechniken, die softwaregestützte Auswertetechnik war somit nicht mit einem möglichen Verlust der Befundungsqualität verbunden.

1.1.4. Sonstiges

Artefakte und Sequenzen

Bei der Beurteilung der Bilderserien bezüglich möglicher Artefakte zeigten sich keine signifikanten Artefakte welche die Auswertung beeinflusst oder unmöglich gemacht haben könnten. Es zeigte sich unabhängig von der Entität der Leberläsion keine Abhängigkeit des Auswertealgorithmus von der MR-Sequenz.

Offset

Lediglich bei 4 der 17 Patienten mit HCC lag zwischen den Kontrastmittelanflutungsphasen keine wesentliche Schichtverschiebung vor,

d.h., dass nahezu kein Offset vor lag. Bei 6 Patienten traten deutliche Offsets auf (Verschiebung um mindestens 2 Schichtebenen (4 Patienten CHILD B, 2 Patienten CHILD A), bei 5 Patienten traten leichte Offsets auf. 5 der eingeschlossenen Patienten zeigten eine Pfortaderthrombose in konventioneller Auswertetechnik. Alle softwaregestützten Auswertetechniken konnten insgesamt 6 Pfortaderthrombosen detektieren.

Bei Patienten mit Lebermetastasen traten sehr deutliche Offsets bei einer Patientin und leichte Offsets bei 4 Patientinnen auf.

Bei Patientinnen mit FNH traten sehr deutliche Offsets bei 3 Patientinnen und leichte Offsets bei 3 Patientinnen.

Bei Patientinnen mit Adenomen traten sehr deutliche Offsets bei 3 Patientinnen und leichte Offsets bei 2 Patientinnen.

Nach Anwendung von HepaCare mit Korrekturmodus war kein wesentlicher Offset in allen Bildserien mehr detektierbar.

Unter softwaregestützter Auswertung mit Korrektur und insbesondere Subtraktion war bei 11 der 17 Patienten mit HCC das zuführende Haupttumorgefäß sicher zu detektieren. Unter Verwendung der manuellen Technik war das bei 7 der Patienten sicher möglich ($p < 0,01$).

Nach Anwendung von HepaCare und des Korrekturmodus kam es durch Anwendung des Korrekturalgorithmus in keinem der untersuchten Fälle zu diagnostisch relevanten Artefakten, die womöglich zu einer falschen Diagnose geführt hätten können.

I.2. Messung der Perfusion

Darstellung und Quantifizierung des Kontrastmittelverhaltens von Leberläsionen über die Zeit sind in der klinischen Routine nicht Standard. Im Vergleich der Darstellung der Kontrastmittelanflutung ohne Softwareunterstützung gegenüber mit Softwareunterstützung mit Korrektur zeigte sich insbesondere bei Patienten mit malignen Lebererkrankungen, dass mittels HepaCare deutlich sicherere Quantifizierungen von Perfusionen möglich sind; so ist in Abb. 13 erkennbar,

dass eine signifikante Differenz zwischen rechter und linker Leberarterie vorliegt ($p < 0,05$).

Eine Differenz sollte jedoch nicht bestehen und ist durch die nicht korrigierte Atembewegung zu erklären, sie ist also artefiziell. Bei der softwaregestützten Auswertung ist diese Differenz, als mögliches Maß für die Genauigkeit und Synchronizität der Schichtebenen, deutlich weniger ausgeprägt (Abb. 13, 14 und Tab. 1).

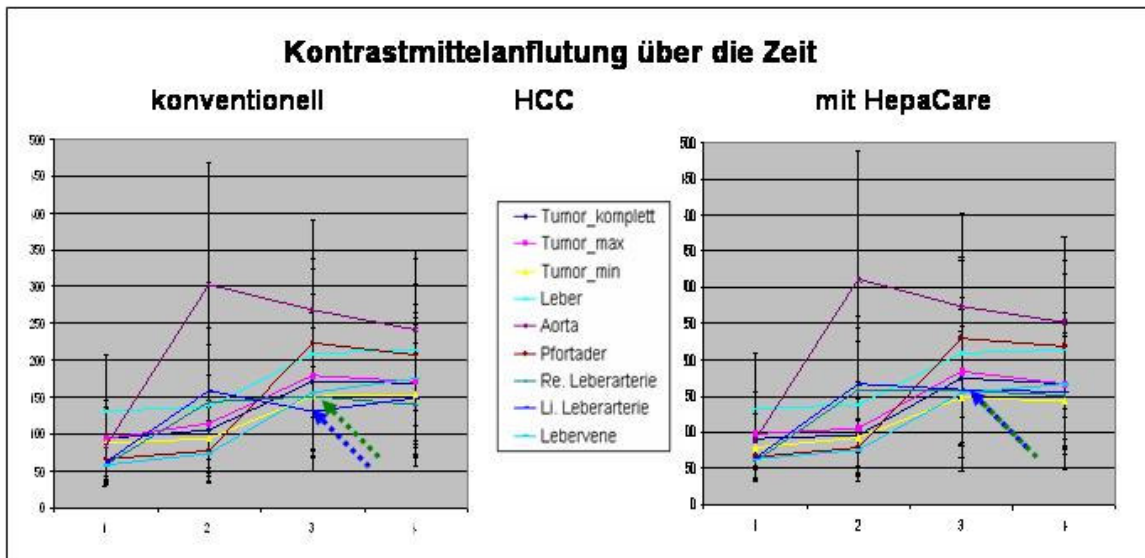


Abb. 13 Kontrastmittelanflutung unterschiedlicher hepatischer Strukturen über die Zeit (1 native, 2 arterielle, 3 PV und 4 späte Phase). Ohne HepaCare (konventionell) ist eine signifikante Differenz zwischen rechter und linker Leberarterie (siehe Pfeile, $p < 0,05$) zu erkennen. Unter Verwendung von HepaCare mit Korrektur zeigt sich der physiologische nahezu identische Verlauf der rechten und linken Leberarterie (siehe Pfeil). Die atembedingten Artefakte aufgrund von Offsets konnten somit mittels softwaregestützter Auswertetechnik deutlich gesenkt werden. In den weiteren Abbildungen sind die identischen Legenden entsprechend minimiert dargestellt.

Bei Patienten mit HCC zeigte sich der Tumorpeak in der PV Phase, wobei ein signifikanter Unterschied je nach Messung in maximal oder minimal perfundierten Arealen des HCC festgestellt werden konnte ($p < 0,01$).

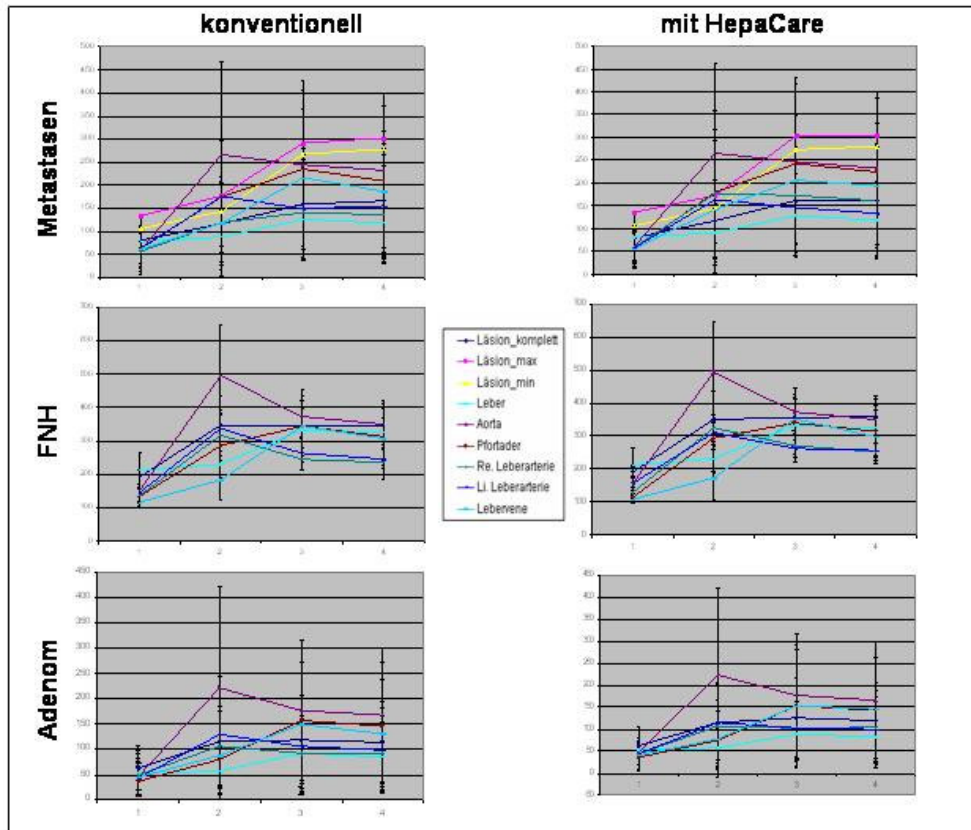


Abb. 14 Kontrastmittelanflutung unterschiedlicher hepatischer Strukturen über die Zeit (1 native, 2 arterielle, 3 PV und 4 späte Phase). Bei Patienten mit Lebermetastasen wurde wie bei Patienten mit HCC neben der Messung der Kontrastmittelanflutung über der gesamten Läsion ebenfalls die Kontrastmittelanflutung in maximal und minimal perfundierten Läsionsarealen bestimmt. Ohne HepaCare konnte bei allen Läsionen eine deutliche Differenz zwischen rechter und linker Leberarterie festgestellt werden. Unter Verwendung von HepaCare mit Korrektur zeigt sich der physiologische nahezu identische Verlauf der rechten und linken Leberarterie. Als deutliches Zeichen der Malignität fand sich bei Patientinnen mit Lebermetastasen insbesondere ab der PV Phase eine deutliche Hyperperfusion, deren Peak sogar den der Aorta zumindest erreichte.

Patientinnen mit Lebermetastasen zeigten einen steilen Anstieg der Kontrastmittelanflutung, deren Peak ab der PV Phase den der Aorta zumindest erreichte. Die benignen Leberläsionen zeigten hingegen einen relativ flachen Verlauf der Kontrastmittelanflutung ohne wesentlichen Peak.

	Leberarterie	Ohne softwaregestützter Auswertung				Mit softwaregestützter Auswertung			
		Nativ	Arteriell	PV	Spät	Nativ	Arteriell	PV	Spät
HCC	Re. MW	58,8	143,7	151,3	139,7	63,9	166,1	159,3	155,1
	Stdabw.	29,9	77,9	73,1	70,1	29,3	93,4	79,7	75,9
	Li. MW	62,1	158,9	131,5	148,4	60,4	159,3	157,0	150,8
	Stdabw.	26,9	85,6	60,5	74,4	28,1	84,4	72,4	69,8
Metastasen	Re. MW	56,2	119,4	141,4	135,8	58,2	163	145,4	132,6
	Stdabw.	48,8	84,3	98,75	104,9	46,1	129,4	97,2	90,5
	Li. MW	62,6	175,4	149,2	155,4	58,8	177	172,2	161
	Stdabw.	48,7	120,1	104,5	110,0	45,1	139,4	132,0	124,1
FNH	Re. MW	136,3	317,3	245,1	236,3	157	310,8	261,6	255,8
	Stdabw.	20,3	62,2	31,7	52,8	21,4	39,2	43,6	39,6
	Li. MW	145	337,5	263	245,6	129,1	324,5	271,6	252,6
	Stdabw.	24,5	52,1	47,9	29,3	16,0	40,2	28,9	26,1
Adenom	Re. MW	49,2	106,2	92	93	44,2	115	102,6	99,4
	Stdabw.	42,8	80,2	69,7	72,6	37,2	90,3	74,4	72,6
	Li. MW	42,6	129,8	106,4	98,2	44,8	107,7	102,8	103,8
	Stdabw.	34,2	115,5	95,3	84,0	34,7	93,0	76,1	82,3

Tabelle 1 Kontrastmittelanflutung in der re. und li. Leberarterie ohne vs mit softwaregestützter Auswertung über die Zeit (native, arterielle, PV (=portalvenöse) und späte Phase). Ohne softwaregestützter Auswertung konnte bei allen Läsionen eine deutliche Differenz zwischen rechter und linker Leberarterie festgestellt werden. Unter Verwendung der Software mit Korrektur zeigt sich der physiologische nahezu identische Verlauf der rechten und linken Leberarterie.

Anhand der Abb. 15 ist das Verhältnis von Tumor zu Pfortader, zu rechter und linker Leberarterie und zu Lebervene dargestellt und das Verhältnis von Leberparenchym zu denselben genannten Strukturen in der PV Phase. Die PV Phase wurde gewählt, da in dieser Phase bei Patienten mit HCC der höchste Peak der Kontrastmittelanflutung erreicht wurde. In konventioneller Technik ist ein deutlicher Unterschied gerade zwischen rechter und linker Leberarterie zu sehen.

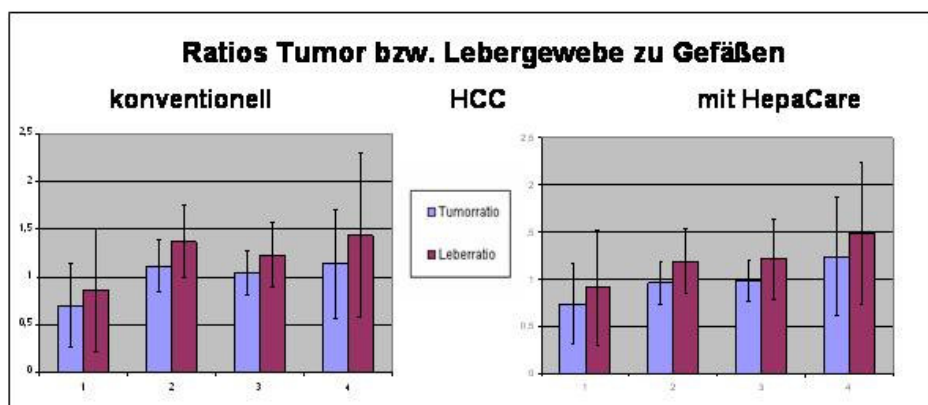


Abb. 15 Verhältnis (Ratio) von Tumor- und Lebergewebe in der PV Phase zur Pfortader (1), rechter (2) und linker (3) Leberarterie und Lebervene (4). Die deutliche Atemabhängigkeit der sicheren Detektion gerade kleiner Strukturen wie der Leberarterien wird durch die deutliche Differenz zwischen rechter und linker Leberarterie als Maß der Schichtverschiebung zwischen den dynamischen Phasen ohne HepaCare deutlich. Mit HepaCare mit Korrekturmodus zeigte sich keine wesentlichen Differenz zwischen rechter und linker Leberarterie.

I.3. Messung des HPI

In Abb. 16 sind die HPI dargestellt.

Bei Patienten mit HCC besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem HPI des Tumors und des Leberparenchyms (21 ± 14 vs 8 ± 6 , $p < 0,01$).

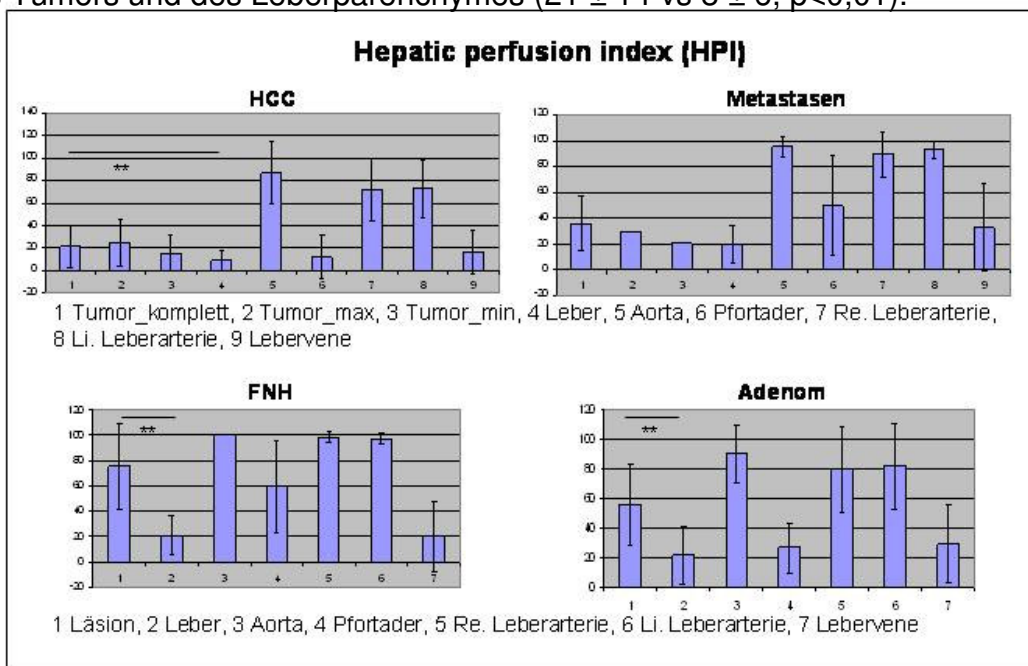


Abb. 16 HPI Karte der verschiedenen Läsionen. Gerade bei Patienten mit HCC, FNH und Adenomen zeigten sich hochsignifikante Perfusionsunterschiede zwischen Läsion und normalem Lebergewebe (** $p < 0,01$).

Wie auch bei den anderen Läsionen besteht kein signifikanter Unterschied des HPI zwischen rechter und linker Leberarterie, es ist somit von einer suffizienten Schichtkorrektur mittels softwaregestützter Auswertung auszugehen. Bei Patientinnen mit Lebermetastasen fand sich ein gewisser Unterschied des HPI zwischen Metastasen und Leberparenchym, dieser war jedoch nicht signifikant. Hochsignifikant war die Differenz bei Patientinnen mit FNH und Adenomen ($p < 0,01$).

II. Qualitative Auswertung

In der qualitativen Auswertung wurden die Auswertetechniken IIa bis IIc mit der bisherigen konventionellen Auswertetechnik verglichen.

In keinem Fall wurde der Einsatz von HepaCare als Verschlechterung empfunden, in allen Fällen, unabhängig von der Entität wurde der Einsatz von HepaCare als deutlicher Komfortgewinn empfunden (Abb. 17).

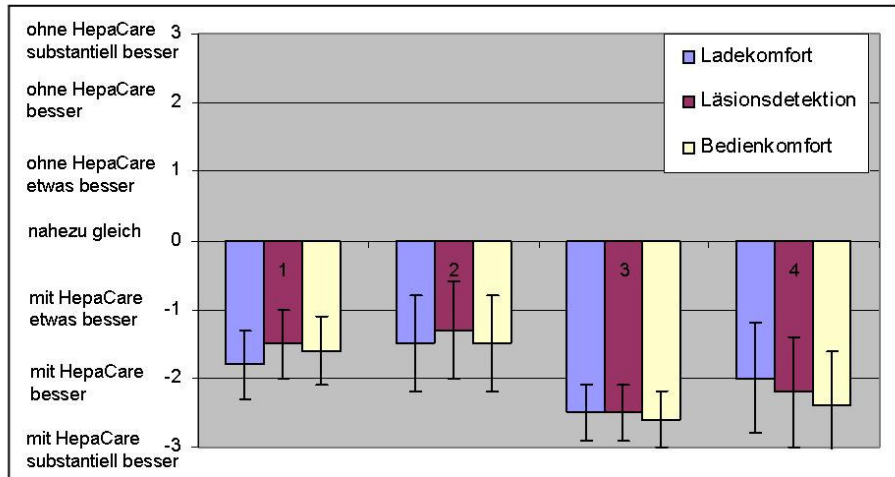


Abb. 17. Qualitative Beurteilung des Ladekomforts, des Komforts der Läsionsdetektion sowie des gesamten Bedienkomforts auf einer Skala von -3 bis +3 (1 – Vergleich konventionelle Technik vs. HepaCare mit Subtraktion ohne Korrektur, 2 – konventionelle Technik vs. HepaCare ohne Subtraktion mit Korrektur, 3 – konventionelle Technik vs. HepaCare mit Korrektur und Subtraktion, 4 – konventionelle Technik vs. HPI Karte).

D. DISKUSSION

Insgesamt weißt die Leber eine äußerst komplexe Architektur auf. Aus diesem Grund ist die Bandbreite an Pathologien sehr groß. Diese haben ihren Ursprung in den Hepatozyten, Endothelzellen, Lymphozyten oder dem Gallengangepithel. Häufig auftretende gutartige Läsionen der Leber beinhalten insbesondere die FNH und das Adenom. Eher selten sind hingegen solitäre nekrotisierende Läsionen und entzündliche Pseudotumoren [70]. Das häufigste primäre Malignom ist das HCC [71]. Sekundäre Malignome kommen, entsprechend der zweifachen Blutversorgung der Leber und der diskontinuierlichen Begrenzung der Sinusoide, welche eine offene Kommunikation zum extrazellulären Raum erlauben, sehr häufig vor. Sie spielen eine wichtige Rolle in der weiteren therapeutischen Planung von Karzinompatienten [72].

Wie bereits erwähnt ist die genaue Charakterisierung bzw. Diagnosestellung von Leberläsionen mittels Bildgebung heute von großer Bedeutung. Zum einen gibt es eine hohe Prävalenz von gutartigen Veränderungen des Leberparenchyms in der gesunden Bevölkerung [73], zum anderen können auch gutartige Läsionen bei Patienten mit bekannten Malignomen (außerhalb der Leber) vorliegen. Die an den Radiologen von Seiten des Therapeuten gestellte Frage lautet, ob eine gegebene benigne oder maligne Leber- bzw. Gallengangspathologie durch eine Intervention bestmöglich zu behandeln ist bzw. ein Therapieansprechen vorliegt. Diese Aussage kann heute in gemeinsamer Diskussion für einen Großteil der Patienten sicher beantwortet werden. Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und schlechter Kooperationsfähigkeit, insbesondere was das kontrollierte Atmen betrifft, ist die Bildgebung hingegen noch immer problematisch und z.T. nicht weiterführend. So ist trotz moderner Techniken der Atemtriggerung die Sicherstellung identischer Schichtpositionen des Organs nicht gewährleistet; es findet sich zwischen den dynamischen Bilddatensätzen ein Schichtversatz (Offset). Neben ebenfalls auftretenden atembewegungsbedingten Bildartefakten ist aufgrund fehlender suffizienter Nachverarbeitungssysteme eine zeiteffiziente Bearbeitung gerade dynamischer Kontrastmittelanflutungskurven auf Basis identischer und

reproduzierbarer Schichtpositionen somit nur sehr eingeschränkt möglich. Insgesamt stehen uns heute eine Vielzahl radiologischer Möglichkeiten zur Abklärung von Leberpathologien zur Verfügung, die mitunter divergierende Informationen liefern. In der Auswahl der Diagnostik sollen dabei Kosten, ein geringer zeitlicher Aufwand, Verfügbarkeit, Genauigkeit und Sicherheit auch von den resultierenden therapeutischen Möglichkeiten beeinflusst werden. Am Beginn der MRT-Ära stand die Annahme, dass Kontrastmittel nicht notwendig wären und die Relaxationsdifferenzen zwischen Läsionen und gesundem Leberparenchym zur Charakterisierung ausreichen würden. Das stellte sich aber als nur teilweise richtig heraus, da nativ oft ein Überlappungsbereich in der Signalintensität zwischen benignen und malignen Läsionen vorliegt, manche Läsionen sind auch erst nach Kontrastmittelgabe abgrenzbar. Die Notwendigkeit einer genaueren Charakterisierung unter Einschluß der Kontrastmittelanflutung in fokalen Leberläsionen war für die Entwicklung und den Einsatz von Kontrastmitteln ausschlaggebend. Mit dem Gebrauch von extrazellulären, unspezifischen Kontrastmitteln, welche eine ähnliche Pharmakokinetik wie die jodhaltigen Röntgenkontrastmittel und Ultraschallkontrastmittel haben, ist man hinsichtlich Detektion und korrekter Charakterisierung oft limitiert, da eine optimale Bildgebung gerade dynamischer Bilddatensätze aufgrund von Atem- und Bewegungsartefakten, häufig einhergehend mit nicht identischen Schichtpositionen, oft eingeschränkt. Der Option einer manuellen Schichtkorrektur und –synchronisation spricht die zunehmende Arbeitsverdichtung im klinischen Alltag entgegen und so bleibt diese Option eher theoretisch und nicht praktikabel. Bei fehlenden dynamischen Informationen entstehen dann Schwierigkeiten bei Raumforderungen, welche ein uncharakteristisches Kontrastmittelanfärbeverhalten besitzen. Deshalb wurden in der Vergangenheit eine Vielzahl von leberspezifischen MRT-Kontrastmitteln für den klinischen Gebrauch eingeführt. Bei diesen liegt eine verbesserte Detektion der Leberläsionen im Vergleich zur nativen MRT bzw. CT vor.

Bereits in früheren Arbeiten wurde darauf hingewiesen, dass automatisierte Arbeitsabläufe und eine Änderung des Workflows in der diagnostischen

Radiologie zeitliche Vorteile bringen können [74, 75]. So reduzierte sich bei Gale et al. die Zeit für die Befundung an einer PACS Workstation durch die Einführung einer Autoread-Funktion vom Ausgangswert um 38%. Durch diese Funktion zum automatischen Einlesen und Anordnen der nächsten Untersuchung konnte vor allem die Zeit zwischen zwei Interpretationen deutlich gesenkt werden. Siegel und Reiner berichteten, dass die automatisierte Untersuchungsanordnung zur Befundung eine 10%ige Zeitersparnis für den Radiologen bedeutete. Der eigentlichen Workflowoptimierung, gerade in Bezug auf Korrektur und Synchronisation von Atem- und Bewegungsverschiebungen zwischen den Serien, wurde bisher allerdings nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Ein Grund mag darin zu sehen sein, dass erst in den letzten Jahren Sequenzen zur Verfügung gestellt wurden, die eine tatsächliche dynamische Untersuchung bei ausreichender räumlicher Auflösung gestatten. So ist zum aktuellen Zeitpunkt gerade die zeiteffiziente und reproduzierbare radiologische Auswertung dynamischer Bildserien ein großes Problem. Auf das Problem der Untersucherabhängigkeit und damit nur eingeschränkten Reproduzierbarkeit der Auswertung bei einer zeitaufwendigen manuellen Schichtkorrektur und Auswertung wurde bereits hingewiesen. So ist es noch immer üblich in der klinischen Routine z.B. weder Kontrastmittelanflutungskurven über die Zeit zu erstellen noch Subtraktionsaufnahmen zu erstellen, wie es z.B. bei der MR-Mammographie mittlerweile Standard ist [76, 77, 78, 79]. Ebenfalls ist es bisher nicht möglich, ganze Perfusionskarten, auf der man quasi auf einen Blick die Perfusionscharakteristik suspekter Läsionen erfahren kann, zu erstellen. In der MR-Bildgebung der Mamma bedarf es aufgrund der fehlenden wesentlichen Atem- und Bewegungsänderung des Organs während der Bilderstellung keiner weiteren Bildnachverarbeitung. So konnten hier bereits frühzeitig auf Basis dynamischer Bildserien und Kontrastmittelanflutungskurven, Subtraktionskarten und Scores wie der etablierte Göttinger Score von Fischer et al. [80] entwickelt werden, mit dessen Hilfe eine sichere Charakterisierung und Beurteilung von Läsionen der Mamma möglich ist [81, 82]. Beurteilt werden hier der initiale Signalanstieg in %, der postinitiale Signalverlauf (postinitialer Signalanstieg, Plateauform, postinitialer Signalabfall), die Form der Läsion und

deren Begrenzung sowie die Kontrastmittelverteilung in der Läsion. Hiernach werden entsprechend Punkte verteilt und es kann eine Einteilung und Empfehlung nach BIRADS (Breast Imaging Reporting And Data System) erfolgen. Bei fehlender sicherer Synchronizität und Korrektur abdomineller dynamischer Bilddatensätze bleiben diese Techniken bisher allerdings auf diese wenig bis nicht-atemmobilen Organe beschränkt. Der zeitliche Aufwand, gerade bei Verlaufsuntersuchungen, bei fehlender Unterstützung der Bildselektion, -synchronisation und ggf. -korrektur war bisher zu groß. Auf die große Untersucherabhängigkeit solcher Auswertungen ist ebenfalls bereits hingewiesen worden.

In der vorliegenden Doktorarbeit konnte gezeigt werden, dass mittels einer softwareunterstützten Auswertung dynamischer Bilddatensätze eine sichere Charakterisierung und Beurteilung auch abdomineller Läsionen bezüglich deren Kontrastmittelkinetik möglich geworden ist. Es konnte gezeigt werden, dass Offsets dynamischer Bildserien, gerade bei schwerkranken Patienten mittels eines Korrekturfilters unabhängig von der angewendeten Sequenz sicher und automatisch korrigiert werden können und so nahezu identisch-synchronisierte und damit einfach zu analysierende Schichtebenen zu erzielen sind. Sowohl dynamische Kontrastmittelanflutungskurven, wie auch Subtraktionsaufnahmen sind in kurzer Zeit erstellbar. Da die Schichtkorrektur automatisch erfolgt, entfällt hierbei ebenfalls das Problem einer möglichen Untersucherabhängigkeit. Gerade für Verlaufsuntersuchungen und die Beurteilung von einem etwaigen Therapieansprechen sind beide Faktoren für die klinische Routine neben dem zeitlichen Faktor entscheidende Punkte. Es konnte nachgewiesen werden, dass unter Verwendung von HepaCare, gerade mit Korrekturmodus und Subtraktion eine hochsignifikante Zeitersparnis erzielt werden kann bei insgesamt deutlichem Komfortgewinn für den Radiologen. Der Faktor der Zeitersparnis liegt dabei bei einem Faktor von 2 bis 3 und ist gerade bei einer möglichen klinischen Umsetzung nicht zu unterschätzen. Um sicherzustellen, dass dieser Zeitgewinn nicht mit einem möglichen Qualitätsverlust verbunden ist, wurden die Läsionen anhand der unterschiedlichen Auswertetechniken charakterisiert, quantifiziert und verglichen. Da zwischen den einzelnen Auswertetechniken

keine signifikanten Unterschiede gerade bezüglich Anzahl und Größe der Läsionen gefunden werden konnten und bei allen Techniken nahezu dieselben Läsionscharakteristika gefunden wurden, ist von einem möglichen Qualitätsverlust der Befundung nicht auszugehen. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Erstellung von Perfusionskarten möglich ist und ebenfalls zu validen Informationen in kürzester Zeit führen kann. Für eine erste Orientierung oder Demonstrationszwecke sind diese Maps sinnvoll, wenn auch in Bezug auf die Läsionsgröße eine Tendenz, Läsionen zu überschätzen festgestellt werden konnte.

Gerade Patienten mit HCC stellen noch immer eine große Herausforderung für die MR Bildgebung dar. Trotz des bekannten guten Weichteilkontrastes der MRT ist eine sichere Demarkierung des HCC, insbesondere in einem frühen Stadium, zu dem häufig ausgeprägt zirrotisch veränderten umgebenden Leberparenchym schwierig. Da konsekutiv häufig ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand vorliegt, kann häufig eine suffiziente Bildqualität trotz Atemtriggerung und ähnlichen Techniken nicht erreicht werden, identische Schichtpositionen liegen im Verlauf häufig nicht vor. Das konnte auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. So war der Offset gerade bei Patienten mit höherem CHILD Stadium ausgeprägter als bei Patienten mit niedrigerem CHILD Stadium oder gesunden Patienten mit benignen Leberläsionen. Durch Messung der rechten und linken Leberarterie bei unkorrigierten Bildserien konnte dieser Offset visualisiert werden. Auf die Problematik darauf basierender Verlaufskontrollen sei nur am Rand noch einmal hingewiesen. Unter Verwendung von HepaCare konnte dieser Offset deutlich vermindert werden, z.T. war er nicht mehr existent. Bei 6 der 17 Patienten mit HCC und Offset war nach Anwendung der softwaregestützten Auswertung kein relevanter Offset mehr detektierbar und die dynamischen Bilddatensätze darauf sicher auswertbar. An dieser Stelle muss selbstverständlich auch darauf hingewiesen werden, dass mittels eines solchen Softwaretools lediglich mittels Deformierungsalgorithmen, welche die atemlageabhängige Verformung von Organen berücksichtigen, die Bildserien korrigiert, synchronisiert und optimiert

werden. Absolut insuffiziente Bildgebung kann selbstverständlich auch mit einem Korrekturmodus nicht Befundungsqualität erreichen.

Unter Berücksichtigung von Subtraktionstechniken konnte weiterhin die Detektierbarkeit zuführender Tumorgefäße von 7 auf 12 der 17 Patienten mit HCC gesteigert werden, was möglicherweise die Option einer sicheren TACE oder RFA eröffnen kann [83, 84]. Insgesamt ist somit eine deutliche Workflowoptimierung mittels softwaregestützter Auswertung beim HCC zu erwarten. Zur Komplettierung der Untersuchung wurde HepaCare noch bei Lebermetastasen bei Mamma-Ca und benignen Leberläsionen eruiert. Insgesamt bestätigten die Ergebnisse all dieser Läsionen die Ergebnisse des HCC. Aufgrund des besseren Allgemeinzustandes und der per se besseren Demarkierbarkeit der Läsionen war der Offset bei diesen Patienten von vorne herein geringer und damit der Benefit einer softwaregestützten Auswertung nicht ganz so augenfällig wie beim HCC. Aber gerade die hochsignifikante Zeitersparnis bei mindestens gleichbleibender Befundqualität konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Unter Verwendung der Kontrastmittelanflutungskurven konnten deutliche Unterschiede bezüglich der Kontrastmittelverläufe zwischen den Läsionen festgestellt werden. So zeigten Patienten mit HCC einen gewissen Peak, jedoch deutlich unterhalb dem der Aorta in der arteriellen und PV Phase. Ebenfalls konnte das aus der MR Mammographie bekannte Phänomen des Kontrastmittelplateaus festgestellt werden. Gerade Patientinnen mit FNH zeigten hingegen einen ausgeprägten Kontrastmittelpeak in der PV Phase. Differenzierungen zwischen den einzelnen Läsionen anhand der Kontrastmittelkurven erscheinen somit möglich.

Eine softwaregestützte Auswertung von dynamischen Bilddatensätzen ist somit bei der Leber zeiteffizient und sicher möglich geworden und die Entwicklung von Scores bei der Läsionscharakterisierung ist möglich. Da die Leber das mobilste Organ des Abdomens darstellt und in der vorliegenden Doktorarbeit die sichere und zeiteffiziente Korrektur und Synchronisation der Bilddatensätze nachgewiesen werden konnte, erscheint die Anwendung der softwaregestützten Auswertung auch bei mobilen Organen wie der Nieren möglich und eine weitere sichere Differenzierung und Charakterisierung von Läsionen möglich.

E. Zusammenfassung

Moderne MR-Techniken der Leber sind in der Lage neben einem hervorragenden Weichteilkontrast theoretisch durch eine Quantifizierung der Kontrastmittelanflutung und –charakteristik Aussagen zu Dignität und Therapieverlauf zu liefern. Dem Problem der Organmobilität und damit nicht identischen Schichtposition während unterschiedlicher Atem- und damit Kontrastmittelanflutungsphasen versucht man praktisch bisher durch Atemtriggerungstechniken zu begegnen. Trotzdem ist das Problem nicht identischer Schichtpositionen bei dynamischen MR Untersuchungen in der Klinik ungelöst. Manuelle Schichtkorrekturen und –synchronisationen sind aufgrund der hohen Zeiterfordernis und Untersucherabhängigkeit in der klinischen Praxis kaum praktikabel. Automatisierte unterstützende Bearbeitungssoftware zur Schichtkorrektur und –synchronisation liegen bislang nicht vor. Eine inadäquate Bildgebung mit nur eingeschränkter Beurteilbarkeit ist häufig die Folge.

Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war es in einem direkten und systematischen Vergleich der herkömmlichen Auswertetechnik mit einer neu entwickelten softwaregestützten Auswertetechnik das Potenzial und mögliche Limitationen einer solchen Technik im Rahmen einer Workflowoptimierung bei der Auswertung von dynamischen Datensätzen der Leberperfusion quantitativ und qualitativ auszuwerten. Die Bearbeitungssoftware ermöglicht dabei sowohl eine automatische Bildsynchronisation und -korrektur wie auch Bildsubtraktion. Es wurden hierzu 55 Läsionen bei 17 Patienten mit HCC, 5 Patienten mit Lebermetastasen bei Mamma-Ca, 6 Patientinnen mit FNH und 5 Patienten mit Leberadenomen mittels 5 Auswertelgorithmen vergleichend ausgewertet.

Es konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung der softwareunterstützten Auswertungsmethode eine zeiteffiziente, sichere und reproduzierbare Auswertung von dynamischen Leberperfusionsdatensätzen mit identischer Schichtposition in den Atemphasen möglich ist. Die Zeitersparnis war dabei gerade beim HCC mit einem Faktor von 2 – 3 hochsignifikant bei insgesamt gleichbleibender Befundungssicherheit. Der Korrekturalgorithmus ist dabei in der Lage, Offsets, d.h. unterschiedliche Schichtpositionen zwischen den

dynamischen Phasen, signifikant zu korrigieren und zu synchronisieren, ohne Artefakte zu erzeugen. 6 Patienten mit HCC mit deutlichem Offset zeigten nach Anwendung der Bildunterstützung keine wesentlichen Offsets mehr. Auch bei den anderen Entitäten zeigten sich keine wesentlichen Offsets nach softwaregestützter Bildbearbeitung. Ebenfalls können Details wie tumorzuführende Gefäße unter Anwendung von Subtraktionstechniken sicherer detektiert werden als mit manueller Technik. Kontrastmittelanflutungskurven und Subtraktionsdarstellungen waren sicher und schnell erstellbar, wobei deutliche Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Dignitäten der Leberläsionen festgestellt werden.

Insgesamt zeigte die softwaregestützte Auswertung dynamischer Bildserien mit Korrekturalgorithmus zur Schichtsynchronisation und Subtraktion eine deutliche Workflowoptimierung, d.h. Zeitgewinn bei mindestens gleich bleibender Befundungsqualität und höherem Bedienungskomfort. Die Entwicklung von Scores zur Auswertung und Charakterisierung von Perfusionsdatensätzen, wie bereits in der MR Mammographie etabliert, erscheinen damit möglich geworden. Ebenfalls ist ein deutlicher Benefit bei der Beurteilung von Läsionen anderer atemmobiler Organe zu erwarten.

FREMDLITERATUR ZUM THEMA

1. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH (1999). Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230:309-318.
2. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M (2003). One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 138:1198-1206.
3. Wernecke K, Rummeny E, Bongartz G, Vassallo P, Kivelitz D, Wiesmann W, Peters PE, Reers B, Reiser M, Pircher W (1999). Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT and MR imaging. *AJR* 157: 731-739.
4. Ohlsson B, Tranberg KG, Lundstedt Cm Ekberg H, Hederstrom E (1993). Detection of hepatic metastases in colorectal cancer: a prospective study of laboratory and imaging methods. *Eur J Surg* 159: 275-281.
5. Delorme S, Krix M (2006). Contrast-enhanced ultrasound for examining tumor biology. *Cancer Imaging* 27;148-152.
6. Flohr T, Ohnesorge B, Schaller S (2004). Heutiger Stand und zukünftige Entwicklungen in der Mehrschichtcomputertomographie. *Radiologe* 44: 113-120.
7. Kulinna C, Helmberger T, Kessler M, Reiser M (2001). Verbesserung der Diagnostik von Lebermetastasen mit der Multi-Detektor-CT. *Radiologe* 41: 16-23.
8. Muller-Horvat C, Radny P, Eigentler TK, Schafer J, Pfannenber C, Horger M, Khorchidi S, Nagele T, Garbe C, Claussen CD, Schlemmer HP (2006). Prospective comparison of the impact on treatment decisions of whole-body magnetic resonance imaging and computed tomography in patients with metastatic malignant melanoma. *Eur J Cancer* 42: 342-350.
9. Schlemmer HP, Schaefer J, Pfannenber C, Radny P, Korchidi S, Müller-Horvat C, Nägele T, Tomaschko K, Fenchel M, Claussen CD (2005). Fast

whole-body assessment of metastatic disease using a novel magnetic resonance imaging system. *Invest Radiol* 40: 64-71.

10. Schafer JF, Schlemmer HP (2006). Total-body MR imaging in oncology. *Eur Radiol* 16: 2000-2015.

11. Schaefer JF, Fischmann A, Lichy M, Vollmar J, Fenchel M, Claussen CD, Schlemmer HP (2004). Oncologic screening with whole-body MRI: possibilities and limitations. *Der Radiologe* 9: 854-863.

12. Goyen M, Schlemmer HP (2006) . Whole body MRI - diagnostic strategy of the future? *Radiologe*. 2006 Sep 23.

13. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, Dahmen G, Bockisch A, Debatin JF, Ruehm SG (2003). Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 290: 3199-3206.

14. Lee VS, Lavelle MT, Rofsky NM (2000). Hepatic MR imaging with a dynamic contrast-enhanced isotropic volumetric interpolated breath-hold examination: feasibility, reproducibility, and technical quality. *Radiology* 215: 365-372.

15. Schaible R, Textor J, Kreft B, Neubrand M, Schild H (2001). Value of selective MIP reconstructions in respiratory triggered 3D TSE MR-cholangiography on a workstation in comparison with MIP standard projections and single-shot MRCP. *Röfo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 173:416-423.

16. Rofsky NM, Lee VS, Laub G (1999). Abdominal MR imaging with a volumetric interpolated breath-hold examination. *Radiology* 212:876-884.

17. Oudkerk M, Torres CG, Song B, König M, Grimm J, Fernandez-Cuadrado J, Op de Beeck B, Marquardt M, Dijk P van, Cees de Groot J (2002). Characterization of liver lesions with mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging: multicenter study comparing MR and dual-phase spiral CT. *Radiology* 223: 517-524.

18. Schima W, Függer R, Schober E, Oettl C, Wamser P, Grabenwöger F, Ryan JM, Novacek G (2002). Diagnosis and staging of pancreatic cancer:

comparison of mangafodipir-enhanced MRI and contrast-enhanced helical hydro-CT. *AJR Am J Roentgenol* 179: 717-724.

19. Nitz WR (2003). Magnetic resonance imaging. Sequence acronyms and other abbreviations in MR imaging. *Radiologe* 43:745-763.

20. Dobritz M, Radkow T, Nittka M, Bautz W, Fellner FA (2002). VIBE with parallel acquisition technique? a novel approach to dynamic contrast-enhanced MR imaging of the liver. *Röfo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 174:738-741.

21. Heidemann RM, Ozsarlak O, Parizel PM (2003). A brief review of parallel magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 13:2323-2337.

22. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM (2002). Generalized auto-calibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 47:1202-1210.

23. Sodickson DK, Manning WJ (1997). Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays. *Magn Reson Med* 38:591-603.

24. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P (1999). SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med* 42:952-962.

25. Zech CJ, Herrmann KA, Huber A, Dietrich O, Stemmer A, Herzog P, Reiser MF, Schoenberg SO (2004). High-resolution MR-imaging of the liver with T2-weighted sequences using integrated parallel imaging: comparison of prospective motion correction and respiratory triggering. *J Magn Reson Imaging* 20:443-450.

26. Low RN (2001). MRI of the liver using gadolinium chelates. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 9: 717-743.

27. Krix M, Plathow C, Kiessling F, Herth F, Karcher A, Essig M, Schmitteckert H, Kauczor HU, Delorme S (2004). Quantification of perfusion of liver tissue and metastases using a multivessel model for replenishment kinetics of ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol.*; 30: 1355-1363.

28. Krix M, Plathow C, Essig M, Herfarth K, Debus J, Kauczor HU, Delorme S (2005). Monitoring of liver metastases after stereotactic radiotherapy using low-

MI contrast-enhanced ultrasound--initial results.

Eur Radiol.; 15: 677-684.

29. Uggowitz M, Kugler C, Gröll R, Mischinger H, Stacher R, Fickert P, Weigle A (1998). Sonographic evaluation of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver with a transpulmonary galactose-based contrast agent (levovist). Br J Radiol 71: 1026-1032.

30. Tanaka S, Kitamura T, Fujita M, Nakanashi K, Okuda S (1990). Color Doppler flow imaging of liver tumors. AJR 154: 5090-514.

31. Brink JA, Heiken JP, Forman HP, Sagel SS, Molina PL, Brown PC (1995). Hepatic spiral CT reduction of dose of intravenous contrast material. Radiology 197: 83-88.

32. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Tsuda K, Tomoda K, Narumi Y, Oi H (1998). Effects of injection rates of contrast material on arterial phase hepatic CT. AJR 171: 429-432.

33. Semelka RC, Helmberger TK (2001). Contrast agents for MR imaging of the liver. Radiology 218: 27-38.

34. Pauleit D, Textor J, Bachmann R (2002). Hepatocellular carcinoma: detection with gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging of the liver. Radiology 222: 73-80.

35. Wersebe A, Wiskirchen J, Decker U, Schick F, Dietz K, Muller-Schimpfle M, Claussen CD, Pereira PL (2006). Comparison of Gadolinium-BOPTA and Ferucarbotran-enhanced three-dimensional T1-weighted dynamic liver magnetic resonance imaging in the same patient.

Invest Radiol; 41: 264-271.

36. Hammerstingl R, Zangos S, Schwarz W (2002). Contrast-enhanced MRI of focal liver tumors using a hepatobiliary MR contrast agent: detection and differential diagnosis using Gd-EOB-DTBA-enhanced versus Gd-DTPA-enhanced MRI in the same patients. Acad Radiol 119-120.

37. Morana G, Grazioli L, Schneider G (2002). Hypervascular hepatic lesions: dynamic and late enhancement pattern with Gd-BOPTA- Acad Radiol 9: 476-479.

-
38. Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A (2004). Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology* 230: 266-275.
 39. Reimer P, Schneider G, Schima W (2004). Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol* 14: 559-578.
 40. Plathow C, Ley S, Fink C; Puderbach M, Heilmann M, Zuna I, Kauczor HU (2004). Evaluation of chest motion and volumetry during the breathing cycle by dynamic MRI in healthy subjects: Comparison with pulmonary function tests. *Invest Radiol* 39: 202–209.
 41. Plathow C, Schoebinger M, Fink C, Hof H, Debus J, Meinzer HP, Kauczor HU (2006). Quantification of Lung Tumor Volume and Rotation at 3D Dynamic Parallel MR Imaging with View Sharing: Preliminary Results. *Radiology* 240: 537-545.
 42. Katayama M, Masui T, Kobayashi S (2001). Fat-suppressed T2-weighted MRI of the liver: comparison of respiratory-triggered fast spin-echo, breath-hold single-shot fast spin-echo, and breath-hold fast-recovery fast spin-echo sequences. *J Magn Reson Imaging* 14:439-449.
 43. Zech CJ, Schoenberg SO, Herrmann KA, Dietrich O, Menzel MI, Lanz T, Wallnöfer A, Helmberger T, Reiser MF (2004). Moderne Leberbildgebung mit der MRT. *Der Radiologe* 44: 1160-1169.
 44. Kasper HU, Drebber U, Dries V, Dienes HP (2005). Liver Metastases: Incidence and Histogenesis. *Z Gastroenterol*; 43: 1149-1157.
 45. Allgaier HP, Galandi D (2003). New Minimal-Invasive Options - Interventional Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Klinikerzt* 32: 284-287.
 46. Okuda K (2002). Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol* 17:401-405.
 47. El-Serag H, Davila J (2004). Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 39:798-803.

-
48. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND (2001). Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology* 219:445-454.
 49. van den Bos IC, Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, de Man RA (2006). Stepwise carcinogenesis of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: Demonstration on serial MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Oct 5.
 50. Belghiti J, Cortes A, Abdalla E, Regimbeau J, Prakash K, Durand F, Sommacale D, Dondero F, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Kianmanesh R (2003). Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 238:885-893.
 51. Grazioli L, Olivetti L, Fugazzola C (1999). The pseudocapsule in hepatocellular carcinoma: correlation between dynamic MR imaging and pathology. *Eur Radiol* 9: 62-67.
 52. Torzilli G, Ollivari N, Moroni E, Del Fabro D, Gambetti A, Leoni P, Montorsi E, Makuuchi M (2004). Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transplant* 10: 534-538.
 53. Laghi A, Iannaccone R, Rossi, Carbone I, Ferrari R, Mangiapane F, Nofroni I, Passariello R (2003). Hepatocellular carcinoma: detection with triple-phase multi-detector row helical CT in patients with chronic hepatitis. *Radiology* 226: 543-549.
 54. Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H (1994). Early advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. *Radiology* 192: 379-387.
 55. Kelekis NL, Semelka RC, Woosley JT (1996). Malignant lesions of the liver with high signal intensity on T1-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging* 6: 291-294.
 56. Llovet J, Bruix J (2003). Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37:429-442.
 57. Worawattanakul S, Semelka RC, Noone TC, Calvo BF, Kelekis NL, Woosley JT (1998). Cholangiocarcinoma: spectrum of appearances on MR images using current techniques. *Magn Reson Imaging* 16: 993-1003.

-
58. Braga L, Guller U, Semelka R (2004). Modern hepatic imaging. *Surg Clin North Am* 84:375-400.
59. Sahani DV, Kalva SP, Tanabe KK, Hayat SM, OrsquoNeill MJ, Halpern EF, Saini S, Mueller PR (2004). Intraoperative US in patients undergoing surgery for liver neoplasms: comparison with MR imaging. *Radiology* 232:810-814.
60. Albrecht T, Blomley MUK, Burns PN (2003). Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver specific phase of SHU508A: multicenter study. *Radiology* 227: 361-370.
61. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C (1999). Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 23: 1441-1454.
62. Dill-Macky MU, Burns PN, Khalili K, Wilson SR (2002). Focal hepatic masses: enhancement patterns with SHU508A and pulse-inversion US. *Radiology* 222: 95-102.
63. Murakami T, Kim T, Takamura M, Hori M, Takahashi S, Federle MP, Tsuda K, Osuga K, Kawata S, Nakamura H, Kudo M (2001). Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 218: 763-767.
64. Ba-Ssalamah A, Schima W, Schmook MT (2002). Atypical focal nodular hyperplasia of the liver: imaging features of non-specific and liver-specific MR contrast agents. *AJR Am J Roentgenol* 179: 1447-1456.
65. Soe KL, Soe M, Gluud S (1992). Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 12: 73-79.
66. Paulson EK, McClellan JS, Washington K (1994). Hepatic adenoma: MR characteristics and correlation with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 163: 113-116.
67. Chiche L, Dao T, Salame E, Galais MP, Bouvard N, Schmutz G, Rousselot P, Bioulac-Sage P, Segol P, Gignoux M (2000). Liver adenomatosis: reappraisal, diagnosis, and surgical management: eight new cases and review of the literature. *Ann Surg* 231:74-81.
68. Reiner B, Siegel E, Carrino JA (2002). Workflow Optimization: Current Trends and Future Directions. *J Digit Imaging*15:141-152.

-
69. Shea B, Bouter LM, Grimshaw JM, Francis D, Ortiz Z, Wells GA, Tugwell PS, Boers M. Scope for improvement in the quality of reporting of systematic reviews. From the Cochrane Musculoskeletal Group (2006). *J Rheum* 33: 9-15.
70. Perilongo G, Shafford EA (1999). Liver tumours. *Eur J Cancer* 35: 953–958.
71. Suriawinata AA, Thung SN (2002). Malignant liver tumors. *Clin Liver Dis* 6: 527–554.
72. Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y (2004). Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 11: 84–91.
73. Mathieu D, Caseiro-Alves F (2004). Imaging of benign liver lesions. *JBR-BTR* 87: 76–83.
74. Gale DR, Gale ME, Schwartz R, Muse VV, Walker RE (2000). An automated PACS Interface: A timesaving Enhancement. *AJR* 174: 33-36.
75. Siegel E, Reiner B (2002). Workflow Redesign: The Key to Success When Using PACS. *AJR* 178: 563-566.
76. Betsch A, Arndt E, Stern W, Wallwiener D, Claussen CD, Muller-Schimpfle M (2001). Can follow-up controls improve the accuracy of MR mammography? A retrospective analysis of MR mammography follow-up studies. *Rofo*. 173:24-30.
77. Fischer U, von Heyden D, Vosshenrich R, Viehweg I, Grabbe E (1993). Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the breast. *Röfo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1993;158 : 287-292
78. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C (1997). Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 24 : 94-108
79. Malich A, Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Marx C, Facius M, Kaiser WA (2005). Potential MRI Interpretation Model: Differentiation of Benign from Malignant Breast Masses. *AJR* 185:964-970.
80. Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Malich A, Kaiser W (2005). Further Signs in the Evaluation of Magnetic Resonance Mammography: A Retrospective Study. *Invest Radiol* 40:430-435.

-
81. Wersebe A, Xydeas T, Clauss T, Dietz K, Belka C, Fersis N, Claussen CD, Muller-Schimpfle M (2001). Quantitative assessment of therapy related effects after breast conserving therapy with dynamic MRI of the breast. *Rofo* 173:1109-1117.
82. Muller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, Kurz S, Dammann F, Claussen CD (1997). Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *AJR Am J Roentgenol* 168: 1323-1329.
83. Huppert PE, Lauchart W, Duda SH, Torkler C, Kloska SP, Weinlich M, Benda N, Pereira P, Claussen CD (2004). Chemoembolization of hepatocellular carcinomas: which factors determine therapeutic response and survival? *Rofo* 176: 375-385.
84. Pereira PL, Clasen S, Boss A, Schmidt D, Gouttefangeas C, Burkart C, Wiskirchen J, Tepe G, Claussen CD (2004). Radiofrequency ablation of liver metastases. *Radiologe*; 44: 347-357.

DANKSAGUNG

Die Umsetzung interdisziplinärer Ziele gelingt nur in intensiver Teamarbeit. Somit gilt mein Dank allen Mitarbeitern, Kollegen und Freunden der Abteilung Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Professor Dr. med. Claus D. Claussen gilt mein Dank für die Überlassung des Themas. Herrn Professor Dr. med. Dipl. Phys. Heinz-Peter Schlemmer gilt mein besonderer Dank für seine stetige Unterstützung, Rückenstärkung und die Freiheiten, die er mir bei der Umsetzung der Arbeit immer gewährt hat sowie für die inspirierenden Gespräche. Herrn Dr. med. M.Sc. Mathias Lichy danke ich im besonderen für die Unterstützung bei der praktischen Umsetzung der Auswertungen, der Interpretation der Ergebnisse und die vielen hilfreichen Diskussionen bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit.

Dank gebührt auch Herrn Dr. Kiefer sowie Herrn Dr. Horger aus der Sektion MRT der Firma SIEMENS, die mir das Programm HepaCare zur Verfügung gestellt haben und bei praktischen Fragen immer ein offenes Ohr hatten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinem Mann Christian, der mir auch in hektischen Zeiten immer an der Seite stand und meinen Eltern, ohne die ich nie soweit gelangt wäre.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Daniela Plathow, geb. Krause

Weinbergweg 12

72070 Tübingen-Hirschau

*14. Dezember 1973 in Karlsruhe

verheiratet mit PD Dr. med. M.Sc. Christian Plathow

2 Kinder - Jonas Christian Plathow, * 23.04.2003

Felix Daniel Plathow, *12.06.2005

Studium

1993 -1995	Vorklinisches Studium in Heidelberg
24.08.1995	Ärztliche Vorprüfung
29.08.1996	1. Staatsexamen (Note: 2,0)
19.03.1999	2. Staatsexamen (Note: 2,0)
10.04.2000	3. Staatsexamen (Note: 2,0)

Beruflicher und wissenschaftlicher Werdegang

2000 – 2001	Ärztin im Praktikum, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Frankfurt (Prof. Kaufmann)
2002 - 2005	Assistenzärztin, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Kreiskrankenhaus Weinheim (Dr. Hamerla)
2006 - 2007	Assistenzärztin, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Kreiskrankenhaus Herrenberg (Dr. Knörzer)
Seit 2007	Assistenzärztin, Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe Krankenhaus Siloah, Pforzheim (Dr. Kramer)

Auslandsaufenthalte

1997	Gynäkologie und Geburtshilfe, Durban, Südafrika
1999	Chirurgie im Rahmen des PJ, Winterthur, Schweiz