

Validierung einer neuen Software für halbautomatische Volumetrie – ist diese besser als manuelle Messungen?

Kumulative Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Leonie Elisabeth Noschinski, geb. Schwarz
geboren am 23.09.1985 in Kevelaer

angefertigt am: Universitätsklinikum Leipzig,
Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Betreuer: Prof. Dr. med. Thomas Kahn
Dr. med. Patrick Stumpp, MME

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 23.08.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Bibliographische Beschreibung.....	4
1.1. Referat.....	4
2. Abkürzungsverzeichnis.....	5
3. Einleitung.....	6
3.1. Indikationen für eine Leberteilresektion.....	6
3.2. Einteilung der Leberresektionen.....	7
3.3. Präoperative Planung.....	8
3.3.1. Bildgebung.....	9
Sonographie.....	9
Computertomographie.....	9
Magnetresonanztomographie.....	11
Weitere Bildgebende Verfahren.....	11
3.4. Lebervolumetrie.....	11
3.4.1. Mit Sonographiedaten.....	12
3.4.2. Mit MRT-Datensätzen.....	12
3.4.3. Mit CT-Datensätzen.....	13
3.4.4. Verdrängungsvolumetrie.....	15
3.4.5. Einflussfaktoren.....	15
3.5. Ziele der vorliegenden Studie.....	16
4. Publikationsmanuskript.....	18
5. Zusammenfassung der Arbeit.....	26
6. Literaturverzeichnis.....	30
7. Anlagen.....	35

1. Bibliographische Beschreibung

Leonie Elisabeth Noschinski

Validierung einer neuen Software für halbautomatische Volumetrie – ist diese besser als manuelle Messungen?

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Dissertation

47 S., 62 Lit., 6 Abb., 2 Tab.

1.1. Referat

Tumorerkrankungen der Leber, wie Metastasen oder das HCC, sind häufig und stellen eine der häufigsten Todesursachen dar. Meist ist der einzige kurative Therapieansatz eine Leberteileresektion. Um hier zu vermeiden, dass der Patient aufgrund einer zu kleinen Restleber ein Leberversagen erleidet, ist präoperativ die Durchführung einer Lebervolumetrie anhand von Bilddaten, meist CT-Datensätzen, nötig.

In der vorliegenden Studie wurden zwei Programme zur Lebervolumetrie verglichen. Eingeschlossen wurden 10 Patienten, die präoperativ einen 3-Phasen-CT-Scan erhielten und anschließend hemihepatektomiert wurden. Zum einen wurde ein manuelles Verfahren verwendet, bei dem die Lebergrenzen in jeder Schicht vom Untersucher definiert werden mussten, zum anderen eine halbautomatische Software, bei der das Gesamtvolumen der Leber automatisch erkannt wurde. Mit beiden Verfahren wurden jeweils das Gesamtvolumen und das Resektatvolumen bestimmt. Als Goldstandard diente das direkt postoperativ mittels Verdrängung bestimmte Volumen der Leberresektate. Zusätzlich wurde postoperativ ein CT-Scan der Resektate angefertigt. Alle Messungen wurden von sechs verschiedenen Auswertern mit unterschiedlicher Erfahrung durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der Messungen zu untersuchen. Zusätzlich wurde die benötigte Messzeit verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass beide Methoden präoperativ das Resektatvolumen zuverlässig voraussagen konnten (manuell: $\rho = 0,927$; halbautomatisch: $\rho = 0,939$); (ρ bezeichnet den Spearman Korrelationskoeffizienten mit Werten von $-1 \leq \rho \leq 1$). Die Differenz zum verdrängungsvolumetrisch bestimmten Volumen war mit der halbautomatischen Methode im Durchschnitt allerdings geringer (manuell: 57%, halbautomatisch: 33%). Die halbautomatische Volumetrie war circa viermal schneller als die manuelle Messung (manuell: $6:59 \pm 3:04$ min; halbautomatisch: $1:47 \pm 1:11$ min). Im Vergleich der Untersuchergruppen ließ sich zeigen, dass die Unterschiede zwischen den Messungen beider Gruppen im Durchschnitt mit der halbautomatischen Software kleiner waren (manuell: 171 ml; halbautomatisch: 41 ml).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass beide Programme zur präoperativen Lebervolumetrie gut geeignet sind, die halbautomatische Methode aber schnellere und vom Untersucher unabhängige Ergebnisse liefert.

2. Abkürzungsverzeichnis

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CT	Computertomographie/ Computertomogramm
MRT	Magnetresonanztomographie/ Magnetresonanztomogramm
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
PET	Positronenemissionstomographie
HU	Hounsfield Unit
INR	International Normalized Ratio
ROI	region of interest

3. Einleitung

Lebervolumetrie ist ein Verfahren, um das Volumen von Lebern oder Leberteilstücken anhand von Bilddaten zu bestimmen. Die präoperative Kenntnis des gesamten Lebervolumens und vor allem des angestrebten Restvolumens im Patienten ist bei der Planung einer Leberteilresektion sehr wichtig. Ansonsten droht postoperativ ein Leberversagen aufgrund einer zu kleinen Restleber [1].

3.1. Indikationen für eine Leberteilresektion

Indikationen für eine Leberresektion sind in den häufigsten Fällen Lebertumoren. Unter diesen sind wiederum Lebermetastasen der häufigste Grund für die Durchführung einer Leberteilresektion. Die Leber stellt einen bevorzugten Absiedlungsort für Organmetastasen dar, wobei - aufgrund der Drainage über die Pfortader - Metastasen aus dem Gastrointestinaltrakt die häufigsten sind. Andere Tumoren, die in die Leber metastasieren können, sind: Lungen-, Mamma- und Nierenkarzinome sowie Neuroendokrine Tumoren und Karzinome des Genitaltraktes. Ebenfalls häufige Indikationen für eine Leberteilresektion sind primäre Lebertumoren wie das Hepatocelluläre Karzinom (HCC) und das Cholangiocelluläre Karzinom (CCC). Das HCC ist weltweit die fünfthäufigste Krebsart und die dritthäufigste Krebstodesursache [2]. Auch benigne primäre Lebertumoren, wie Leberhämangiome oder die fokale noduläre Hyperplasie, und Leberzysten können eine Indikation für eine Leberteilresektion darstellen. Vor allem für die malignen Erkrankungen stellt die Resektion die Therapie der Wahl und häufig den einzigen kurativen Therapieansatz dar.

Auch im Bereich der Lebertransplantation wird, bei Leberlebendteilspenden, beim Spender eine Leberresektion durchgeführt. Für Kinder bis 25 kg Körpergewicht ist meist der linkslaterale Leberlappen (Segmente II-III), der ca. 20% der Spenderleber ausmacht, als Leberteilspende ausreichend. Erwachsene benötigen als Spenderleber in der Regel einen rechten Leberlappen (Segmente V-VIII), der dann 60% der Leber des Spenders ausmacht [3]. Für die Gesundheit des

Spenders ist es wichtig, dass diesem mindestens 30% der eigenen Leber erhalten bleiben [4].

3.2. Einteilung der Leberresektionen

Leberresektionen können je nach Patient und Krankheitsbild unterschiedliche Ausmaße annehmen. Um diese zu differenzieren wird die Einteilung der Leber von Couinaud aus dem Jahr 1957 zugrunde gelegt [5]. Couinaud teilt die Leber anhand der Pfortader und der drei Hauptlebervenen in acht Segmente ein. Die Vena hepatica media trennt den linken vom rechten Leberlappen und die Äste der Vena portae teilen die inferiores (I, III, IVb, V, VI) von den superiores (II, IVa, VII, VIII) Lebersegmenten. Der linke Leberlappen umfasst die Segmente I-IV, wobei das Segment I anatomisch dem Lobus caudatus und das Segment IV dem Lobus quadratus entspricht. Segment IV wird zusätzlich in ein superiores Segment IVa und ein inferiores Segment IVb unterteilt. Die Vena hepatica sinistra trennt in kranio-kaudaler Richtung die Segmente II und III von Segment IV. Der rechte Leberlappen umfasst die Segmente V-VIII. Die Vena hepatica dextra trennt hier die Segmente V und VIII von den Segmenten VI und VII. Alle Segmente sind voneinander funktional unabhängig und haben jeweils ihre eigene Gefäßversorgung und ihren eigenen Galleabfluss. Aus diesem Grund bietet sich eine Leberresektion entlang der Segmentgrenzen an.

Leberresektionen lassen sich grundsätzlich in typische und atypische Resektionen unterscheiden. Eine typische Resektion orientiert sich an den Couinaud-Segmenten, eine atypische erfolgt unabhängig davon. Atypische Resektionen werden meist als Keilresektion oder Enukleation bei benignen Erkrankungen durchgeführt, da hier kein Sicherheitsabstand eingehalten werden muss. Allerdings kann es aufgrund der atypischen Resektionsränder vermehrt zu Blutungen kommen. Typische Resektionen lassen sich nach der Brisbane-Klassifikation aus dem Jahr 2000 einteilen [6] (Tabelle 1). Die Hemihepatektomie rechts ist mit Entfernung von rund 65% Lebervolumen größer.

Couinaud-Segmente	Leberresektion
Segment V-VIII (\pm Segment I)	(Hemi-)Hepatektomie rechts
Segment II-IV (\pm Segment I)	(Hemi-)Hepatektomie links
Segment IV-VIII (\pm Segment I)	Trisektorektomie oder erweiterte (Hemi-)Hepatektomie rechts
Segment II, III, IV, V, VIII (\pm Segment I)	Trisektorektomie oder erweiterte (Hemi-)Hepatektomie links
Ein Segment von I-VIII	Segmentektomie
Zwei zusammenhängende Segmente von I-VIII	Bisegmentektomie

Tabelle 1: Brisbane-Klassifikation der Leberresektionen

Bei normaler Leberfunktion müssen laut Tucker et al. mindestens 25% des Lebergewebes verbleiben, um eine suffiziente Restleberfunktion zu gewährleisten, bei präoperativer Leberfunktionsstörung sogar 40%. Anderenfalls droht ein „small-for-size“-Syndrom mit postoperativer Leberdysfunktion. Dies beinhaltet prolongierte Cholestase, Koagulopathie, portale Hypertension und Aszites und führt im weiteren Verlauf zu Sepsis oder gastrointestinalen Blutungen. 50% der Leberteilspendenempfänger mit „small-for-size“-Syndrom sterben innerhalb von 4-6 Wochen an einer Sepsis [1].

Die Restleber hat ein hohes Regenerationspotential. Zappa et al. [7] fanden heraus, dass die Restleber an Tag 7 schon um 64% gewachsen war, und Gruttadauria et al. [8] verzeichneten 2 Monate nach rechtsseitiger Hemihepatektomie bei 37% ihrer Patienten eine Regeneration von 100% und mehr.

3.3. Präoperative Planung

Zur Operationsplanung ist es zunächst wichtig einen Überblick über die Funktion der Leber zu erlangen. Dies gelingt mit Hilfe von Laborparametern: Cholinesteraseaktivität, Albumin und INR-

Wert geben eine Aussage über die Syntheseleistung der Leber. Die Exkretionsfunktion lässt sich anhand der Werte von Bilirubin, alkalischer Phosphatase und Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (γ -GT) überprüfen. Erhöhte Werte von Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) weisen auf unterschiedlich schwere Leberzellschäden hin [9].

Zusätzlich ist präoperativ eine genaue Bildgebung notwendig, um im Vorfeld eine möglichst gute Vorstellung dessen zu bekommen, was den Operateur intraoperativ erwartet. Anatomische Abweichungen, zum Beispiel in der Gefäßstruktur, sind eher die Regel als die Ausnahme [10, 11]. Bei Tumorerkrankungen ist es ebenso unverzichtbar ein möglichst genaues Bild der Lage des Tumors und vor allem der von ihm eventuell infiltrierten Strukturen zu erhalten.

3.3.1. Bildgebung

Sonographie

Die einfachste und üblicherweise zuerst verwendete Bildgebung ist die Sonographie. Hiermit können Lebergröße, Lebertextur, Raumforderungen sowie intra- und extrahepatische Gallenwege dargestellt werden. Mit der farbkodierten Duplexsonographie kann zusätzlich die arterielle und venöse Perfusion sowie der quantitative und qualitative Pfortaderdurchfluss beurteilt werden. Der Einsatz von Kontrastmitteln kann in der Sonographie Zusatzinformationen zur Beurteilung von fokalen Leberläsionen und deren Dignität liefern [12, 13]. Ihr Vorteil liegt in der nicht vorhandenen Strahlenexposition. Nachteile der Sonographie sind aber ihre Untersucherabhängigkeit sowie die geringe Kontrastauflösung in tiefer gelegenen Gewebeschichten.

Computertomographie

Das CT wird in der präoperativen Bildgebung der Leber in vielen Kliniken durchgeführt. Hiermit ist es möglich eine genaue Aussage über die Größe, Ausdehnung und Lage von Lebertumoren zu geben. Innerhalb von circa 5 Sekunden können im modernen Spiral-CT alle relevanten

Bildinformationen gesammelt werden [14]. Dabei wird der Patient kontinuierlich durch die Gantry bewegt, es werden spiralförmig Daten von multiplen Detektoren erfasst und vom Computer zu Bildern berechnet. Zur Beurteilung der Leber wird zwischen verschiedenen Phasen der Datenakquisition ein iodhaltiges Kontrastmittel intravenös verabreicht. In der vorliegenden Studie wurde Imeron 400 (Imeron 400 mCT, Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland) benutzt. Die Akquisition der Daten erfolgt in drei Phasen: Native Phase, arterielle Phase und portal-venöse Phase, meist nach dem Bolus-Tracking-Prinzip. Das heißt, dass nach Injektion des Kontrastmittels zunächst repetitiv ein Single-Slice-Scan der Aorta abdominalis auf Höhe des Truncus coeliacus gemacht wird. Sobald ein bestimmter Schwellenwert, in der vorliegenden Studie 100 HU, erreicht ist, beginnt die Datenakquisition nach einer festgelegten Zeit. In unserer Studie begann die Erfassung der arteriellen Daten nach 15 Sekunden, die portalvenöse Phase wurde nach 45 Sekunden gemessen. In den unterschiedlichen Phasen stellen sich Läsionen in charakteristischer Art und Weise dar. Ein HCC nimmt zum Beispiel typischerweise bereits in der früharteriellen Phase Kontrastmittel auf, während sich ein Hämangiom in der arteriellen Phase knotenartig am Rand färbt und irisblendenartig eine nach zentral zunehmende Kontrastmittelaufnahme zeigt. In der Bildnachbearbeitung können zum Beispiel 3D-Darstellungen der Leber erzeugt werden und auch die Volumetrie der Leber gehört hierzu. Bei einem Spiral-CT läuft zwar die Akquisition der Daten nicht mehr in einzelnen Schichten, dennoch muss bei der Bildnachbearbeitung zur Anzeige der Bilder eine rekonstruierte Dicke der Schichten gewählt werden. Diese kann zwischen 0,5 und 10 mm liegen [15], wobei wir eine Rekonstruktion mit 3 mm Schichtdicke gewählt haben.

In einem großen Review verschiedener Studien von Chou et al. betrug die Sensitivität des CT für Leberläsionen größer als 2 cm 0,94. Läsionen kleiner als 2 cm werden allerdings nicht mehr mit so hoher Sensitivität (0,63) erkannt [16]. Nachteile der CT sind die hohe Strahlenexposition für den Patienten und mögliche Kontrastmittelunverträglichkeiten.

Magnetresonanztomographie

Diesen Nachteilen der CT kann man häufig mit der alternativen Anfertigung eines MRT begegnen. Der Vorteil ist hier, dass keine Strahlenexposition besteht. Auch mit der MRT ist eine genaue Aussage über Größe und Beschaffenheit der Leberstruktur oder der Ausdehnung von Tumoren möglich. Auch Lebervolumetrie ist mit MRT-Datensätzen in äquivalenter Qualität im Vergleich zur CT-Volumetrie möglich [17]. Eine noch bessere Darstellung und Beurteilung von fokalen Leberläsionen gelingt mit speziellen Kontrastmitteln, die sich in der Leber anreichern. Gadoliniumhaltige Kontrastmittel wie Gd-EOB-DTPA (Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylenetriam-Pentaessigsäure, Primovist) oder Gadobenat-Dimeglumin (MultaHance) werden zum Beispiel spezifisch von Hepatozyten aufgenommen. Nachteile der MRT sind die längere Akquisitionszeit, die höheren Kosten und die Unmöglichkeit der Anfertigung, wenn der Patient ferromagnetisches Metall im oder am Körper trägt.

Weitere Bildgebende Verfahren

Bei bestimmten Fragestellungen zum Beispiel zur genauen Gefäßversorgung eines Tumors kann die Anfertigung einer Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) nötig sein. Zur genauen Diagnostik von Metastasen ist in Einzelfällen die Anfertigung einer Positronenemissionstomographie (PET) oder einer PET-CT hilfreich [18].

3.4. Lebervolumetrie

Zur präoperativen Abklärung vor einer Leberresektion gehören aber nicht nur die Ermittlung des Funktionszustandes der Leber und die möglichst genaue Darstellung der anatomischen Gegebenheiten, sondern auch die Ermittlung des Volumens. Es sollte das Volumen der gesamten Leber und vor allem des im Patienten verbleibenden Leberteilstücks bestimmt werden. Ohne Kenntnis des Restleber Volumens besteht die Gefahr des oben erwähnten „small-for-size“-Syndroms [1]. Lebervolumetrie ist grundsätzlich mit verschiedenem Bildmaterial als Grundlage möglich.

3.4.1. Mit Sonographiedaten

Kitajima et al. [19] sowie Xu et al. [20] testeten die Volumetrie mit sonographischem Bildmaterial. Kitajima et al. verglichen die sonographisch ermittelten Volumina mit dem wahren Volumen des Resektats nach der Operation und erhielten gute Korrelationen ($r = 0,916$). Auch Xu et al. fanden nur geringe Differenzen von sonographisch und verdrängungsvolumetrisch bestimmten Volumina. Es konnten sogar nahezu perfekte Inter- und Intraobservervariabilitäten (Korrelationskoeffizienten von 1,000 und 0,998) ermittelt werden. Das grundsätzliche Problem der Untersucherabhängigkeit bei der Erstellung von Ultraschallbildern bleibt allerdings bestehen, da innerhalb der Studie eine Festlegung der Schallwinkel getroffen wurde, die in der Routine nicht stattfindet. Zudem bleibt die Sonographie abhängig von den Schallbedingungen des jeweiligen Patienten. Dadurch konnte sich die Volumetrie anhand von sonographischen Bilddaten nicht durchsetzen.

3.4.2. Mit MRT-Datensätzen

Objektivierbarere Ergebnisse liefert die Volumetrie mit MRT- oder CT- Datensätzen.

Lee et al. konnten zeigen, dass beide Verfahren ähnlich gute Ergebnisse liefern. Sie verglichen Lebervolumina, die sie mit Hilfe von MRT-Daten ermittelten, mit solchen, die auf Grundlage von CT-Datensätzen berechnet wurden, und fanden eine Abweichung von nur 2,35% [21].

Farraher et al. verglichen zwei verschiedene Arten der Volumetrie mit MRT-Datensätzen. Eine manuelle Methode, bei der in jedem Schnittbild die Leber manuell umfahren werden musste, wurde gegen eine semiautomatische Methode getestet, bei der die Struktur der Leber automatisch erkannt wurde, nachdem eine „region of interest“ (ROI) definiert worden war. Die Korrelation zwischen beiden Methoden war mit $r = 0,98$ sehr gut und es konnte gezeigt werden, dass die semi-automatische Methode signifikant schneller war [22]. Eine ganz ähnliche Studie, aber auf Basis von CT-Datensätzen und mit anderer Volumetrie-Software, wurde von uns durchgeführt.

3.4.3. Mit CT-Datensätzen

Auch wenn die Literatur eine Äquivalenz der Volumetrie mit CT und MRT-Datensätzen beschreibt, ist die Volumetrie mit Hilfe von CT-Datensätzen immer noch das Verfahren der Wahl. Das ist durch die oben genannten Vorteile der CT in punkto Schnelligkeit und Kostengünstigkeit begründet, aber auch durch die frühere Entwicklung der Volumetrie auf Basis von CT-Bildern.

Die erste Arbeit zur Volumetrie mit CT-Datensätzen veröffentlichten Heymsfield et al. bereits 1979, nur 10 Jahre nachdem Hounsfield und Cormack die Computertomographie entwickelt hatten [23]. Heymsfield et al. verglichen anhand von CT-Bildern ermittelte Volumina mit dem wahren Volumen, welches per Gewichts- und Dichtebestimmung ermittelt wurde. In drei Teilexperimenten untersuchten sie die Volumina wassergefüllter Ballons, explantierter Organe sowie von Leichenorganen in situ. Als Organe wurden Lebern, Milzen und Nieren untersucht. Es wurden Abweichungen von nur 3-5% gefunden und damit konnte schon damals die Effektivität der Volumetrie mit CT-Daten gezeigt werden.

Heymsfield et al. ermittelten das Volumen in den Schichten des CT-Datensatzes noch folgendermaßen: Die Lebergrenzen jeder Schicht wurden auf Papier übertragen und das Papier dann gewogen. Mit Hilfe einer Referenzfläche mit bekanntem Papiergewicht wurde die Leberfläche je Schnittbild ermittelt. Zur Volumenberechnung mussten anschließend die Flächen mit der Schichtdicke multipliziert werden. Diese zeitaufwendige Verfahren war nur praktikabel, weil bei den 1cm dicken Schichten, die Heymsfield et al. benutzen, die Leber aus nur ca. 10 Schichten bestand. Bei der heute üblichen Schichtdicke von 3mm oder weniger wird die Leber in mehr als 50 Einzelschichten dargestellt.

In der weiteren Entwicklung war kein Übertrag auf Papier mehr nötig, sondern die Lebergrenzen konnten am Bildschirm Schicht für Schicht per Maus definiert werden. Das Volumen musste zunächst noch aus den gemessenen Flächen vom Auswerter berechnet werden, später übernahm das die Volumetrie-Software. Diese manuelle Volumetrie gilt in vielen Studien als Goldstandard [24, 25,

26] und wird in der klinischen Routine häufig verwendet. Moderne Software zur Volumenbestimmung kann zudem zwischen den manuell umfahrenen Schichten interpolieren, was eine Umrandung der Leber nicht mehr in jeder Schicht, sondern nur in jeder dritten bis vierten nötig macht. Eine Kontrolle der interpolierten Schichten muss aber in jedem Fall erfolgen. Ein solches Programm, welches zwischen den manuell bearbeiteten Schichten interpolieren kann, ist auch der CT-Viewer von Philips Healthcare (Extended Brilliance Workspace, Philips Healthcare, Best, Netherlands), der in der vorliegenden Studie als manuelle Methode verwendet wurde. Die Ermittlung eines Resektatvolumens ist mit der manuellen Volumetrie ungenau. Yamanaka et al. fanden eine Korrelation von nur $r = 0,74$ zum postoperativ bestimmten Resektatvolumen [27]. Bei dem in unserer Studie verwendeten manuellen Programm kann nach Messung des Gesamtvolumens eine virtuelle Schnittlinie durch die Leber gelegt werden. Das Volumen der einzelnen Lebersegmente ist nur mit hohem zeitlichen Aufwand ermittelbar, da jedes Segment einzeln volumetriert oder von der Gesamtleber separiert werden muss.

Mit automatischer und halbautomatischer Volumetrie-Software ist eine manuelle Kennzeichnung der Lebergrenzen nicht mehr nötig. Die Konturen der Leber können von den Programmen selbstständig erkannt werden [26, 28]. Eine solche halbautomatische Software ist zum Beispiel „HepaVision“ (Mevis-Institut, Bremen) [29] oder „CT Liver Analysis“ (Philips Healthcare, Best, Netherlands) [30], letztere wurde in der vorliegenden Studie verwendet. Diese modernen Programme liefern zusätzlich zur automatischen Bestimmung des Gesamtvolumens weitere Informationen. Die Lebergefäße können automatisch separiert und als Arterie, Vene oder Teil des Pfortadersystems identifiziert werden. „HepaVision“ kann auch die Gallengänge erkennen. Eine Bestimmung der Volumina der einzelnen Lebersegmente ist, im Gegensatz zur manuellen Volumetrie deutlich einfacher und schneller möglich. Bei Verwendung von „CT Liver Analysis“ muss der Untersucher neun verschiedene definierte Punkte im Lebergewebe setzen und erhält dadurch das Volumen aller Einzelsegmente (siehe dazu Publikationsmanuskript, Abschnitt:

„Materials and Methods“). Auch das Volumen von Tumoren kann automatisch identifiziert werden, diese Funktion wurde in der vorliegenden Studie jedoch nicht untersucht. Alle ermittelten Strukturen lassen sich unabhängig voneinander dreidimensional darstellen und in allen Raumrichtungen drehen. Nach der automatischen Erkennung der Strukturen ist allerdings häufig eine Korrektur durch den Untersucher nötig.

Suzuki et al. vergleichen in einer Studie drei verschiedene Programme zur Lebervolumetrie. Als Goldstandard benutzen sie eine manuelle Software, bei dem eine Umfahrung der Leber in jeder Schicht nötig ist, diese vergleichen sie mit einem, wie sie es nennen, interaktiven Programm, bei dem der Untersucher nur in jeder 5. bis 20. Schicht die Leber detektieren muss, und einem Programm bei dem das Lebervolumen automatisch erkannt wird. Die Ergebnisse der interaktiven und automatischen Volumetrie sind durchaus vergleichbar mit denen der manuellen Messung (Korrelationskoeffizienten = 0,96 und 0,94). Diese Studie zeigt sehr schön drei unterschiedliche Stufen in der Entwicklung der Programme zur Lebervolumetrie [26].

3.4.4. Verdrängungsvolumetrie

Die Verdrängungsvolumetrie dient der genauen postoperativen Bestimmung des Resektatvolumens nach dem Archimedisches Prinzip. Hierbei wird mit einem Messzylinder das Volumen an Flüssigkeit gemessen, welches durch das Resektat aus einem mit Flüssigkeit gefüllten Behälter verdrängt wird. Dieses Flüssigkeitsvolumen entspricht dem Volumen des Resektats. Diese Art der Volumenbestimmung ist die genaueste, die möglich ist, und gut als Goldstandard geeignet [31].

Sie wurde auch in der vorliegenden Studie zur Ermittlung des wahren Resektatvolumens verwendet.

3.4.5. Einflussfaktoren

Grundsätzlich gibt es verschiedene Einflussgrößen auf die Volumetrie mit CT-Daten.

Die verwendete Schichtdicke kann die Volumetrie in Genauigkeit und Zeitaufwand beeinflussen.

Hori et al. berichten, dass eine Schichtdicke von 5 mm eine ausreichend genaue Volumetrie erlaubt.

Dünnere Rekonstruktionen bringen eine noch höhere Genauigkeit, allerdings zu Lasten der Auswertungszeit [15]. In der vorliegenden Studie wurde konsistent eine Schichtdicke von 3 mm verwendet.

Es muss festgelegt sein, welche Phase der Datenakquisition verwendet wird. Die Verwendung der portalvenösen Phase hat sich als Standard durchgesetzt, auch wenn Radtke et al. bei Verwendung der portalvenösen Phase eine konstante Überschätzung des wahren Volumens finden konnten [32]. Viele Volumetrieprogramme, inklusive der in dieser Studie verwendeten, können nur mit Daten aus der portalvenösen Phase arbeiten, da es die Phase ist, in der sich die Leber am besten kontrastiert.

Es kann auch zu systematischen Fehlern kommen, wenn nicht klar definiert ist, was die Untersucher zum Lebervolumen zählen sollen und was nicht [33]. Für die hier durchgeführte Studie wurde festgelegt, dass die Gallenblase exkludiert und Tumoren ins Lebervolumen inkludiert werden sollten.

Für die manuelle Volumetrie ist eine weitere Einflussgröße, welche Hounsfieldeinheiten das Lebergewebe definieren sollen [34]. Dies muss vor der Volumetrie festgelegt werden. In dieser Studie wurde für alle Messungen ein Bereich mit einer Fensterweite von 170 HU um den Zentralwert von 72 HU festgesetzt.

Ein Faktor mit Einfluss bei der Verdrängungsvolumetrie ist der entstandene Blutverlust vor Vermessung des Resektats [35]. Um diesen Einfluss zu minimieren wurden unsere Resektate direkt nach Entnahme, noch im Operationssaal, vermessen und immer das gleiche Überlaufgefäß und der gleiche Messzylinder benutzt.

Wir haben alle Einflussfaktoren so weit wie möglich im Vorfeld ermittelt und durch Festlegungen als Einfluss ausgeschlossen.

3.5. Ziele der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Studie wurde ein manuelles Volumetrieprogramm mit einem halbautomatischen verglichen. Die genauen Vergleichspunkte waren die Genauigkeit der ermittelten Volumina, der

Zeitaufwand für die Messung und die Untersucherabhängigkeit der jeweiligen Methode. Als Goldstandard für das wahre Volumen dienten die Ergebnisse der Verdrängungsvolumetrie der Leberresektate.

Die Genauigkeit der Lebervolumetrie mit CT-Daten wurde schon in vielen Studien gezeigt [25, 36, 37]. Auch die verwendeten Volumetrieprogramme wurden bereits wissenschaftlich getestet [26, 28], allerdings nicht im direkten Vergleich und nicht gegen ein verdrängungsvolumetrisch bestimmtes wahres Volumen.

Der Zeitaufwand, den die Ermittlung des Volumens benötigt, ist in der klinischen Routine von entscheidender Bedeutung. Die halbautomatische Messung versprach hier große Fortschritte, weshalb dies ein zentraler Punkt der Studie ist.

Die Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher ist ebenfalls von großer klinischer Wichtigkeit und bisher wenig untersucht. Vor allem bei der manuellen Volumetrie wurden, aufgrund der Erfahrungen in unserer Klinik, größere Unterschiede erwartet. Sandrasegaran et al. fanden zwar in ihrer Studie zur manuellen Volumetrie sehr gute Intra- und Interobservervariabilitäten ($r = 0,999$ und $0,997$), allerdings wiederholte auch nur ein Auswerter die Messungen und es wurde keine Aussage über den Erfahrungsstand der beiden Auswerter gemacht [38]. Die Entscheidungsfreiheit des Untersuchers in der Definition der Lebergrenzen, deren Richtigkeit auch von der jeweiligen Erfahrung abhängt, lassen Variabilitäten der Ergebnisse stark vermuten. Zur Objektivierung dieser erwarteten Unterschiede wurden in der vorliegenden Studie Untersuchergruppen mit unterschiedlicher Erfahrung verglichen.

Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel erstellt, die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der manuellen Volumetrie zu prüfen und zu testen, ob die halbautomatische Volumetrie für die klinische Routine Vorteile, zum Beispiel im Zeitaufwand, bieten kann.

4. Publikationsmanuskript

Validating new software for semiautomated liver volumetry – Better than manual measurement?

Leonie E. Noschinski, Bettina Maiwald, Dr. med. Peter Voigt, Dr. med. Georg Wiltberger, Prof. Dr. med. Thomas Kahn, Dr. med. Patrick Stumpp

Noschinski L. E., Maiwald B., Voigt P. et al. Validating new software for semiautomated liver volumetry – Better than manual measurement?. *Fortschr Röntgenstr* 2015; DOI: 10.1055/s-0035-1553230

Validating New Software for Semiautomated Liver Volumetry – Better than Manual Measurement?

Validierung einer neuen Software für halbautomatische Volumetrie – ist diese besser als manuelle Messung?

Authors

L. E. Noschinski¹, B. Maiwald¹, P. Voigt¹, G. Wiltberger², T. Kahn¹, P. Stumpp¹

Affiliations

¹ Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital of Leipzig, Germany

² Department of Visceral, Transplantation, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital of Leipzig, Germany

Key words

- liver
- CT
- image manipulation/reconstruction
- segmentation
- surgery
- tissue characterization

Zusammenfassung

Ziel: Ziel dieser prospektiven Studie war es, eine manuelle Methode zur Lebervolumetrie mit einer halbautomatischen Software zu vergleichen. Die Hypothese war eine Überlegenheit der halbautomatischen Software hinsichtlich Schnelligkeit, Genauigkeit und Unabhängigkeit von der Erfahrung des Auswerters.

Material und Methoden: Die Studie wurde von der Ethikkommission geprüft und es lagen Einverständniserklärungen aller Patienten vor. In die Studie wurden zehn Patienten eingeschlossen, die eine Hemihepatektomie erhielten. Es wurde präoperativ ein 3-Phasen-CT-Scan angefertigt, der sowohl für die Volumetrie der gesamten Leber als auch zur Bestimmung des Resektatvolumens verwendet wurde. Für die Volumetrie wurden zwei verschiedene Programme genutzt: 1) eine manuelle Methode, wobei die Lebergrenzen in jeder Schicht vom Auswerter definiert werden mussten 2) eine halbautomatische Software mit automatischer Erkennung des Lebervolumens und manueller Definition der Lebersegmente nach Couinaud. Die Messungen wurden von sechs Auswertern mit unterschiedlicher Erfahrung vorgenommen. Als Goldstandard diente eine Verdrängungsvolumetrie des Leberresektats, die direkt nach der Resektion im Operationssaal durchgeführt wurde. Anschließend wurde zusätzlich ein CT-Scan des Resektats angefertigt.

Ergebnisse: Die Ergebnisse des postoperativen CT-Scans korrelierten hochgradig mit den Ergebnissen der Verdrängungsvolumetrie (manuell: $p=0,997$; halbautomatische Software: $p=0,995$). Mit der halbautomatischen Software fielen die Unterschiede zwischen dem vorhergesagten und dem tatsächlichen Volumen signifikant kleiner aus (33 % vs. 57 %, $p=0,002$). Zudem lieferte die halbautomatische Software die Volumina der Gesamtleber fast 4 mal schneller (manuell: $6:59 \pm 3:04$ min; halbautomatisch: $1:47 \pm 1:11$ min).

Abstract

Purpose: This prospective study compared a manual program for liver volumetry with semiautomated software. The hypothesis was that the semiautomated software would be faster, more accurate and less dependent on the evaluator's experience.

Materials and Methods: Ten patients undergoing hemihepatectomy were included in this IRB approved study after written informed consent. All patients underwent a preoperative abdominal 3-phase CT scan, which was used for whole liver volumetry and volume prediction for the liver part to be resected. Two different types of software were used: 1) manual method: borders of the liver had to be defined per slice by the user; 2) semiautomated software: automatic identification of liver volume with manual assistance for definition of Couinaud segments. Measurements were done by six observers with different experience levels. Water displacement volumetry immediately after partial liver resection served as the gold standard. The resected part was examined with a CT scan after displacement volumetry.

Results: Volumetry of the resected liver scan showed excellent correlation to water displacement volumetry (manual: $\rho=0.997$; semiautomated software: $\rho=0.995$). The difference between the predicted volume and the real volume was significantly smaller with the semiautomated software than with the manual method (33 % vs. 57 %, $p=0.002$). The semiautomated software was almost four times faster for volumetry of the whole liver (manual: $6:59 \pm 3:04$ min; semiautomated: $1:47 \pm 1:11$ min).

Conclusion: Both methods for liver volumetry give an estimated liver volume close to the real one. The tested semiautomated software is faster, more accurate in predicting the volume of the resected liver part, gives more reproducible results and is less dependent on the user's experience.

received 19.1.2015
accepted 16.5.2015

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1553230>
Published online: 2015
Fortschr Röntgenstr © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 1438-9029

Correspondence

Leonie Elisabeth Noschinski
Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital of Leipzig Liebigstraße 20
D-04103 Leipzig
Germany
Tel.: ++49/1 76 61 02 73 51
Fax: ++49/3 41/9 71 74 09
leonie@noschinski.de

Schlussfolgerung: Beide Methoden erlauben eine sehr gute Abschätzung des Lebervolumens. Die getestete halbautomatische Software kann das Lebervolumen jedoch schneller und das Resektatvolumen genauer vorhersagen und ist zusätzlich unabhängiger von der Erfahrung des Auswerters.

Kernaussagen:

- ▶ Beide Programme erlauben eine genaue Vorhersage von Resektatvolumina.
- ▶ Die präoperative Vorhersage des Lebervolumens ist mit der halbautomatischen Software genauer.
- ▶ Die halbautomatische Software ist bis zu vier mal schneller als das manuelle Programm und unabhängiger von der Erfahrung des Auswerters.

Key points:

- ▶ Both tested types of software allow exact volumetry of resected liver parts.
- ▶ Preoperative prediction can be performed more accurately with the semiautomated software.
- ▶ The semiautomated software is nearly four times faster than the tested manual program and less dependent on the user's experience.

Citation Format:

- ▶ Noschinski L. E., Maiwald B., Voigt P. et al. Validating New Software for Semiautomated Liver Volumetry – Better than Manual Measurement?. *Fortschr Röntgenstr* 2015; DOI: 10.1055/s-0035-1553230

Introduction

Liver volumetry is used to predict a patient's liver volume by the use of imaging, usually with an abdominal CT scan. It is often used in the setting of living-donor liver transplantation to predict the size of the future graft and to ensure a certain volume of the remaining donor liver [1–5]. Liver volumetry is also important in patients undergoing extended liver resection.

In both cases a minimal amount of functional liver is necessary to maintain sufficient metabolic and detoxifying function. Otherwise it can lead to a threatening scenario with acute liver failure, coagulopathy and multiorgan dysfunction [6].

Previous studies found a good correlation ($p < 0.001$) between liver volumes measured by liver volumetry with the help of a CT scan and the real liver volume, measured by water displacement [3, 7, 8]. Most of these studies evaluated their software in donors for living-donor liver transplantations. Patients undergoing liver resection have been studied less frequently [9, 10] but are equally important in the clinical routine.

Manual liver volumetry was shown to be a time-consuming procedure. Nakayama et al. measured 32.8 ± 6.9 minutes for one manual volumetry [8]. Automated liver volumetry programs promised to be faster. For example, Suzuki et al. found a mean time of 0.57 ± 0.06 minutes with their semiautomated software [11].

In the daily routine at our clinic, liver volumetry is performed with the help of a manual program, which gives the observer a lot of freedom in the definition of liver tissue and segments to be resected. Volumetry is performed by different observers with different experience levels. Although new observers are always introduced to the program and the volumetry, considerable variation is still possible in the definition of liver segments. This leads to intra- and interindividual differences. Semiautomated software for the detection and segmentation of liver tissue could be of great help in terms of a time reduction and volumetric measurement reproducibility. Several companies are working on such software programs and our department had the opportunity to test a prototype software, which is now also commercially available (CT Liver Analysis, Philips Healthcare, Best, NL).

A study was performed to compare the manual program for liver volumetry with a prototype version of the semiautomated software tool. The hypothesis was that the semiautomated software would be faster, more accurate and less dependent on the evaluator's experience.

Materials and Methods

Written informed consent was obtained from all patients for this prospective IRB-approved study.

10 patients were included in this prospective study (4 women, 6 men), who underwent hemihepatectomy in our Department for Visceral Surgery. The mean age was 70 years (range: 56–83 years). The sample size was estimated to be high enough by our department for biostatistics in view of the expected differences between the methods. Surgery took place between 01/2012 and 01/2013. Underlying diagnoses were adenocarcinoma of the gall bladder ($n = 1$), cholangiocellular carcinoma ($n = 1$), liver abscess ($n = 1$), hepatocellular carcinoma ($n = 2$) and liver metastases ($n = 5$).

The resected parts of the liver had different sizes in each case. The resected Couinaud segments were V-VIII ($n = 3$), IV-VIII ($n = 1$), I-IV ($n = 2$), II+III ($n = 2$), IV-VIII+I ($n = 1$), V-VIII+IVa ($n = 1$).

All patients underwent a preoperative abdominal CT scan which is part of the normal preoperative workup. The scans were performed on a 64-slice CT scanner (Philips Brilliance 64, Philips Healthcare, Best, NL) with 120 kV and 200 effective mAs, a collimation of 64×0.625 mm and a reconstructed slice thickness of 3 mm. All patients were scanned with 3-phase CT (unenhanced, arterial phase, portal venous phase; timing with bolus tracking) after intravenous application of contrast material (0.5 g iodine per kilogram body weight; Imeron 400 mCT, Bracco Imaging, Konstanz, Germany). The delay for the start of the arterial phase scan and the portal-venous phase scan was set at 15 and 45 seconds, respectively, after a threshold of 100 Hounsfield Units was reached in the abdominal aorta. Image data of the portal-venous phase were used for volumetry.

As a gold standard, the resected parts of the liver were measured with water displacement volumetry immediately after resection in the operating room. Therefore, the resected piece of liver was placed into a basin completely filled with NaCl solution and the displaced fluid was collected and measured with a 1000 ml measuring cylinder.

Thereafter a CT scan of the resected liver, inserted in a box filled with formalin, was performed on the same CT scanner with 120 kV, 100 effective mAs and 3 mm reconstructed slice thickness. Volumetry was performed with two different types of software. The first one is part of the CT viewer integrated into the dedicated CT workstation (Extended Brilliance Workspace, Philips Healthcare, Best, NL) and routinely used in our department. Here, the borders of the liver must be defined per slice by the user. Slice interpolation is possible, but the user has to control the correct borders. The resulting volume is displayed in millili-

ters. To measure parts of the liver, the user must exclude the unwanted anatomy by hand. This can be done on the volumetric image of the liver (● Fig. 1).

The second software was a prototype software for liver volumetry and segmentation developed by Philips which is now commercially available ("CT Liver Analysis", Philips Healthcare, Best, NL). Here, the liver volume is identified automatically, but the borders can be corrected by the user. In a second step, vessels are automatically identified and classified as portal, hepatic, or unclassified veins. Their volume is included in the total volume. Manual correction is possible. In a third step, for segment definition, the user must set nine points (bifurcation of right portal vein, vena cava inferior, right hepatic vein, mid hepatic vein, umbilical fissure, superficial and deep ligamentum venosum, end of left portal vein, left tip of the liver) from which Couinaud segments are calculated automatically. The volumes for every single segment are listed and can be accumulated to the respective volumes of the resected liver part (● Fig. 2).

Volumetry of the preoperative CT dataset was performed by six users. Three of them were radiologists experienced in the use of the manual software and three of them were medical students and novices in CT volumetry. The radiologists had three, four and fourteen years of clinical experience and the medical students were in their fourth and fifth year of study. They all received the same introduction to the prototype software. Medical students received an additional introduction to the manual program. Each user performed test volumetry on three different datasets to become accustomed to the programs and to minimize a learning effect during the study. Thereafter, each user performed volumetry of the whole liver and of the resected segments with the manual program as well as with the semiautomated software for each of the ten livers. The gallbladder was excluded and tumors were included in the total liver volume. Resected segments

were known from the operating room report and were made available to the users. In contrast to the approach in the clinical routine, the preoperative volumetry was also done after the time of surgery. For each method the measurement was repeated three times in a random order to avoid a learning effect. Time needed for volumetry and measured volumes were noted and analyzed separately for the two groups of observers.

Volumetry of the postoperative CT dataset of resected liver parts was performed by three users, two radiologists and one medical student. All of them had also done the preoperative measurements. This measurement was done as a quality check for accuracy of both volumetry modalities and not to assess differences between observers. The manual and semiautomated delineation of the resected liver part proved to be simple, because the liver and the circumfluent formalin had very different Hounsfield Units. This is why only three participants also did the postoperative measurements.

Statistical Analyses

Statistical analyses were done with SPSS for Windows Version 15.0 and performed in cooperation with the local Institute for Medical Informatics, Statistics and Epidemiology. Descriptive statistics including mean value, standard deviation and range were performed for measured times and volumes, in each case separately for resected and total liver.

The results of measured volumes were visualized with Bland-Altman plots [12]. For correlations the spearman correlation coefficient ($-1 \leq \rho \leq 1$) was used. Statistical tests to compare measured volumes were the Wilcoxon test and the Mann-Whitney U-test. For the analysis of the experience level, the use of Cohen's Kappa was not recommended by our institute for statistics. Instead visualization with Bland-Altman plot was recommended.

P-values ≤ 0.05 were considered significant.

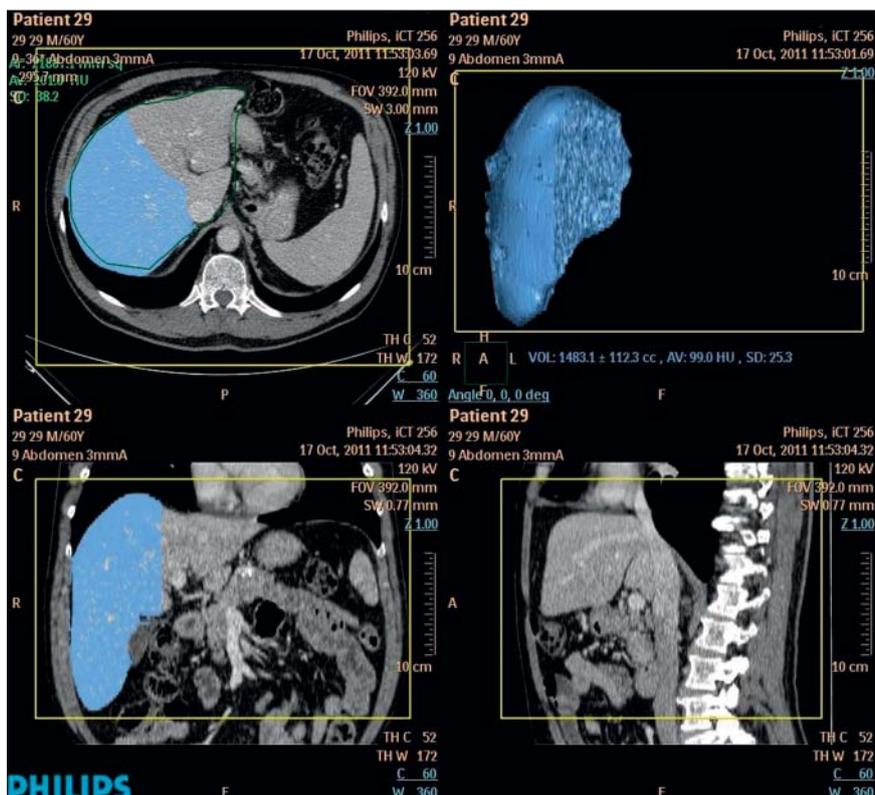


Fig. 1 The manual software (Extended Brilliance Workspace, Philips Healthcare, Best, NL). Here the previously determined total liver volume is already divided into the resected liver and the remaining part. The upper right picture shows the 3D reconstruction.

Abb. 1 Die manuelle Software (Extended Brilliance Workspace, Philips Healthcare, Best, NL). Die vorher volumetrierte Gesamtleber wurde hier bereits in das zukünftige Resektat und den verbleibenden Leberteil untergliedert. Das obere rechte Bild zeigt die 3D-Rekonstruktion.

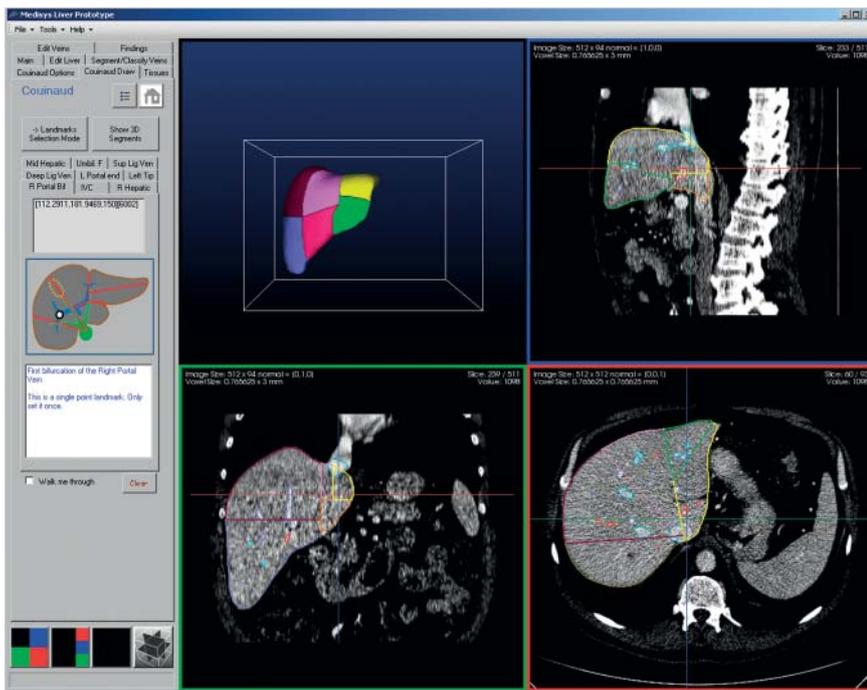


Fig. 2 The semiautomated software (CT Liver Analysis, Philips Healthcare, Best, NL). The liver is already divided into the different Couinaud segments. In the upper left picture the 3D reconstruction is shown. The schematic drawing of the liver on the left side indicates where the landmark points must be set to determine the Couinaud segments.

Abb. 2 Die halbautomatische Software (CT Liver Analysis, Philips Healthcare, Best, NL). Die Leber wurde bereits in die Segmente nach Couinaud unterteilt. Im oberen linken Bild ist die 3D-Rekonstruktion zu sehen. Die links sichtbare schematische Darstellung der Leber zeigt wo die Landmarken gesetzt werden müssen, die die Couinaud-Segmente definieren.

	mean value measured by radiologists	mean value measured by medical students	mean value over all observers
time needed to measure the total liver with the manual method [minutes:seconds]	5:00 ± 1:51	8:59 ± 2:45	6:59 ± 3:04
time needed to measure the total liver with the semiautomated software [minutes:seconds]	1:53 ± 1:13	1:42 ± 1:08	1:47 ± 1:11
time needed to measure the resected liver with the manual method [minutes:seconds]	2:02 ± 1:09	2:35 ± 1:53	2:19 ± 1:35
time needed to measure the resected liver with the semiautomated software [minutes:seconds]	4:16 ± 2:09	4:50 ± 2:07	4:32 ± 2:09
total volume measured preoperative with the manual method [ml]	1954 ± 667	2126 ± 707	2040 ± 691
total volume measured preoperative with the semiautomated software [ml]	1818 ± 572	1860 ± 579	1839 ± 574
resected volume measured preoperative with the manual method [ml]	1084 ± 764	1199 ± 785	1141 ± 775
resected volume measured preoperative with the semiautomated software [ml]	970 ± 625	1006 ± 695	988 ± 659
water displacement volumetry [ml]			837 ± 740
resected volume measured postoperative with the manual method [ml]			795 ± 603
resected volume measured postoperative with the semiautomated software [ml]			809 ± 620

Table 1 Mean values of all measured times [minutes:seconds] and volumes [ml].

Tab. 1 Mittelwerte aller gemessenen Zeiten [Minuten: Sekunden] und Volumina [ml].

Results

An overview of all results can be seen in [Table 1](#).

Liver Volume

In each case the mean volume of the total and the resected liver, measured on the preoperative dataset with the manual method, was greater than the volume measured preoperatively with the semiautomated software. The differences, both for the total and the resected volume, were statistically significant ($p < 0.001$).

Postoperative measurement of resected segments with CT scan shows results very close to water displacement volumetry with both methods. Differences are not statistically significant (manual: $p = 0.557$; semiautomated: $p = 1.000$). Correlations to the gold standard were very strong with both methods (manual: $\rho = 0.988$; semiautomated: $\rho = 0.988$).

Comparison of volumes measured preoperatively with volumes measured by water displacement shows that the manually predicted volume is always greater than the volume measured by water displacement (mean difference 305 ml (57%); correlation

$p=0.927$). The volume predicted with the semiautomated software as compared to the water displacement is bigger in some cases and smaller in others with an excellent correlation (mean difference 152 ml (33%); correlation $\rho=0.939$) (► Fig. 3). Both differences are statistically significant (manual: $p=0.002$; semiautomated: $p=0.027$).

Measurement time

The required mean time to determine total liver volume with the manual method was $6:59 \pm 3:04$ minutes (range: 2 – 18 minutes). With the semiautomated software the mean time was $1:47 \pm 1:11$ minutes (range: 1–8 minutes). So the semiautomated software is 3.9 times faster than the manual measurement. The difference is statistically significant ($p < 0.001$).

Measurement of the preoperative volume of resected liver parts took a mean time of $2:19 \pm 1:35$ minutes with the manual method and $4:32 \pm 2:09$ minutes with the semiautomated software. For the combination of both measurements, the semiautomated software is 1.5 times faster than manual volumetry (manual: $9:22 \pm 3:09$ minutes, semiautomated $6:20 \pm 1:40$ minutes). This difference is also statistically significant ($p < 0.001$).

Experience level

In the measurement of the total liver volume, the absolute difference between medical students and radiologists was on average smaller with the semiautomated software (41 ml with semiautomated software versus 171 ml manually measured), but the difference was not statistically significant (manual: $p=0.208$; semiautomated: $p=0.722$).

In the measurement of the resected liver on preoperative scans, the differences between the two groups of users were also not statistically significant in both methods (manual: $p=0.300$; semiautomated: $p=0.912$) (► Fig. 4).

Comparing the results of the resected liver volume on preoperative scans with the real volume of the resected liver, radiologists had smaller differences with both methods (mean difference 305 ml manually and 134 ml with semiautomated software) than medical students (mean difference 362 ml manually and 170 ml with semiautomated software). The differences are statistically significant (radiologists manual: $p=0.002$; medical students manual: $p=0.002$; medical students semiautomated: $p=0.014$) except for the difference between the volume measured by the radiologists with the semiautomated software and the real volume ($p=0.084$).

Radiologists were faster in measuring the total liver and the resected volume with both methods, but the differences were not statistically significant (manual: $p=0.259$; semiautomated: $p=0.125$).

Discussion

Total Liver Volume

Heinemann et al. measured volumes of 33 healthy livers post mortem by water displacement and found a mean liver volume of 1862 ml for the Caucasian population [13].

The present study provides results comparable to those of Heinemann. Suzuki et al. found a manually measured mean liver volume of 1486 ± 343 ml (DICOM viewer, Abras version 0.9.9) and an interactively measured volume of 1520 ± 378 ml (Volume Tracing in Advanced Vessel Analysis, Philips Healthcare) [11]. They used a similar software type for volume tracing as we did for manual volumetry, but with another tool for liver delineation. Their mean liver volume was 434 ml smaller than the volume found in the present study which might be due to different measurement tools.

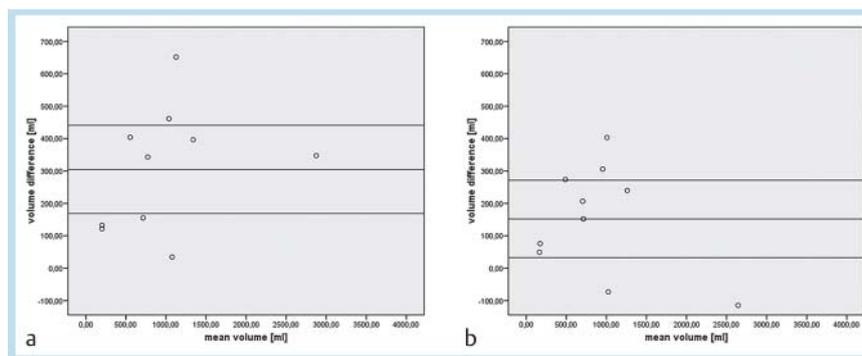


Fig. 3 Bland-Altman plot (lines show mean of the difference, mean of the difference plus 1.96SD and minus 1.96SD) for differences between preoperative CT volumetry and water displacement volumetry: **a** manual volumetry, **b** semiautomated volumetry.

Abb. 3 Bland-Altman-Plot (Die Linien zeigen den Mittelwert der Differenz, sowie den Mittelwert der Differenz plus bzw. minus $1,96 \times$ Standardabweichung) des Unterschieds zwischen der präoperativen CT-Volumetrie und der Verdrängungsvolumetrie für die: **a** manuelle Volumetrie, **b** halbautomatische Volumetrie.

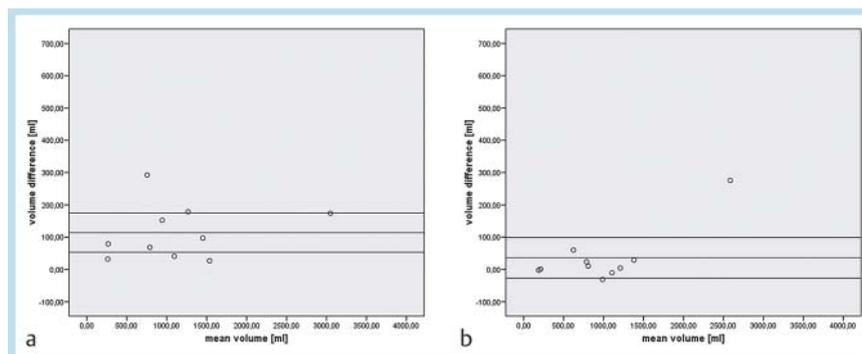


Fig. 4 Bland-Altman plot (lines show mean of the difference, mean of the difference plus 1.96SD and minus 1.96SD) for differences between the measurement of the resected liver by students versus radiologist with: **a** manual volumetry, **b** semiautomated volumetry.

Abb. 4 Bland-Altman-Plot (Die Linien zeigen den Mittelwert der Differenz, sowie den Mittelwert der Differenz plus bzw. minus $1,96 \times$ Standardabweichung) des Unterschieds zwischen den Resektatvolumetrien durch die Studenten beziehungsweise durch die Radiologen mit der: **a** manuellen Volumetrie, **b** halbautomatischen Volumetrie.

D'Onofrio et al. used the same semiautomated software as we did but compared it to software running on a personal computer. They found a total liver volume of 1787.31 ml, which is comparable to the results found in the present study [14]. Certainly every method has its own limitations and it is difficult to compare absolute volumes across different studies.

A general problem that can also affect the volume measurement is the slice thickness. We used slices with a thickness of 3 mm, because this is routine in our clinic and both programs can deal with this thickness. Hori et al. reported that if a maximum error of 5% is allowed, a slice thickness of 5 mm is exact enough and smaller slices make volumetry even more accurate. Thinner slices can additionally lead to the problem that the volumetry is more time-consuming [15].

Resected Liver Volume

So far water displacement is the best method to measure the real volume of resected liver parts [16] and better than measuring liver weight because density of liver tissue varies. Lemke et al. found densities between 0.67 g/cm^3 and 1.66 g/cm^3 [17]. Volumes measured by water displacement in the present study cannot be compared to volumes found in the literature, because we only measured resected liver parts which differ a lot in size, because different segments were resected in every case. However, D'Onofrio et al. also measured resected liver parts with different sizes with the same semiautomated software as used in the present study. They found a mean volume of resected liver parts of 1021.23 ml, which is comparable to our results, although they only used the weight of the surgical specimen as the gold standard [14]. Additionally, they did not give any information about the time needed for volumetry and reproducibility.

In our study both methods resulted in an overestimation of the real volume of resected liver parts in almost all cases. This overestimation was also found by Lemke et al. [2], who compared the weight of right liver lobes preoperatively in vivo and after resection and found a correction factor of 0.75. Niehues et al. also found a 13% overestimation of in vivo volumetry in a pig model [18]. They found that intraoperative blood loss is the main reason for overestimation. Hwang et al. found a difference between CT measurement and blood-free water displacement volumetry of 20% but only a difference of 4% between blood-filled graft volume and CT volumetry [19]. In view of these results, overestimation of liver volume in the present study can be fully explained. Additionally, comparison of CT volumetry of explanted liver parts and displacement volumetry did not suffer from this fluid problem and showed an excellent correlation with both methods.

Measurement time

Nakayama et al. measured 32.8 ± 6.9 minutes with their manual program and 4.4 ± 1.9 minutes with their automatic program [8]. Suzuki et al. found a mean time of 39.4 ± 5.5 minutes for manual volumetry and 0.57 ± 0.06 minutes for semiautomated software. With their "interactive software", which was similar to our manual software, they needed 27.4 ± 4.6 minutes. This is much longer than the mean time per case found in the present study and might be explained by the use of another tool within the software [11]. In comparison with these studies the manual software tested in the present study seems to be considerably faster, even in unexperienced users. This can be explained by use of the interpolation mode, we used in this study, in which it is not necessary to define liver borders in every single CT slice. The time needed for semiautomated volumetry in the present study is comparable

to the time found in literature. The time needed for measurement of resected parts was found to be a bit longer with the semiautomated software in the present study as compared to manual volumetry. The reason is the time that was needed to set the nine points to define the segments of the liver correctly. However, with the semiautomated software volumes of all liver segments and vessels are calculated within this time. With the manual volumetry it is only possible to get the volume of the liver part the user detaches from the formerly measured total volume. After all, the manual volumetry method used in the present study is already relatively fast, but the tested software is up to four times faster. In comparison to other programs discussed in the literature, the time gain can be even more substantial.

Experience level

In the abovementioned studies [8, 11, 14], just one user measured all volumes. Even if the radiologist is experienced, this can lead to a bias. Correct and repeatable results are also very important in the clinical routine. Frericks et al. performed a study with three equally trained observers, who re-measured livers in complicated cases only. The three observers worked together to measure one volume for one liver and no comparison of different results was made [7]. Radtke et al. had three observers (one trained radiologist and two untrained surgeons), but they also did not compare different results [1]. Sandrasegaran et al. performed a study to expose reproducibility and interobserver variations in liver volumetry, but they had just 2 observers and did not provide any information about their experience level. Additionally just one observer repeated the measurement. They found extremely high inter- and intraobserver correlations ($r=0.999$ and 0.997) [20]. The present study systematically assessed different levels of experience, which makes this study unique. It was found that inexperienced observers measured bigger liver volumes with both methods and also showed bigger differences between the resected volume and the real volume. Additionally, they needed longer for the measurement. However, the differences between the two observer groups were smaller if the measurement was made with the semiautomated software.

Limitations

Due to the study design, water displacement volumetry for the whole liver could not be performed. Some studies concerning liver volumetry used explanted livers to measure the real total liver volume [8, 17] but in these studies no measurement of resected liver parts was possible. In the clinical routine it is very important to get a realistic estimate of resected and remaining liver parts for both hemihepatectomy and living-donor liver transplantation. In the present study it was also not possible to get a gold standard of the remaining liver volume after surgery. But this is the part of the liver which is decisive for patient outcome [21, 22]. However, it could be shown that the volume of resected liver can be predicted very well, especially with the semiautomated software, and so the conclusion is acceptable that the remaining liver volume is predicted equally well.

Another limitation is that resected liver parts were very heterogeneous. Lemke et al. [2] only used right liver lobes and so the results are more homogenous and unconfounded by different numbers of segments. The patients in this study were 10 consecutive patients for partial liver resection and so the study population represents a normal mix of patients in the clinical routine. Additionally there is the problem that intraoperative cutting lines are not identical to the Couinaud segments. Couinaud di-

vides the liver into eight segments along hepatic veins and the vena porta with straight lines, but the vessels and the corresponding cutting lines are never straight. Fasel et al. [23] found that up to 51.6% of the liver area has been attributed to the wrong subsegment and Fischer et al. [24] stated that the volume of one segment could be overestimated by 24% or underestimated by 13%. In the present study it was a benefit that resected liver segments were already known when volumetry was performed. In the clinical routine it is an additional problem that it is only known which segments are planned to be resected and that the real cutting line during surgery can differ from this. The semiautomated software used in this study was more accurate in the prediction of resected liver volume, probably also due to the fact that it was possible to determine the size of every liver segment as opposed to drawing one straight cutting line through the liver. Especially in cases with irregular contours of resected segments (e.g. VI–VIII + I), the semiautomated software should deliver a more accurate volumetry. However, the existing incorrectness of the Couinaud segments remains a limitation for all preoperative volumetric methods.

Our study population comprised only ten patients, so the semiautomated software should be tested in a larger population in further studies. Furthermore, the software has some extra tools which are not tested in the present study, but could be of interest for future studies, for example the preoperative planning of radiofrequency ablation.

Practical Applications

Both methods for liver volumetry provide an estimated liver volume close to the real one. The tested semiautomated software is faster, more accurate in predicting resected liver volume, less dependent on user experience and more reproducible than the manual method and thus allows a more standardized liver volumetry.

Clinical relevance

- ▶ This study validates the use of both types of tested software for preoperative evaluation of patient liver volume (total liver volume and volume of liver parts that are planned to be resected).
- ▶ The new semiautomated software is considerably faster than the manual method and most other types of reported software and allows an easy integration of liver volumetry into routine image evaluation.
- ▶ Additionally, it is less dependent on the user's experience, which also alleviates integration into routine imaging.

Reference

- 1 Radtke A, Sotiropoulos GC, Nadalin S et al. Preoperative volume prediction in adult living donor liver transplantation: how much can we rely on it? *Am J Transplant* 2007; 7: 672–679
- 2 Lemke AJ, Brinkmann MJ, Pascher A et al. Voraussagegenauigkeit der präoperativen CT-gestützten Gewichtsbestimmung des rechten Leberlappens bezüglich des intraoperativen Transplantatgewichts bei Leberlappen-Lebendspendern. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175: 1232–1238
- 3 Emiroglu R, Coskun M, Yilmaz U et al. Safety of multidetector computed tomography in calculating liver volume for living-donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 3576–3578
- 4 Leelaudomlipi S, Sugawara Y, Kaneko J et al. Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors. *Liver Transplant* 2002; 8: 612–614
- 5 Hermoye L, Laamari-Azjal I, Cao Z et al. Liver segmentation in living liver transplant donors: comparison of semiautomatic and manual methods. *Radiology* 2005; 234: 171–178
- 6 Tucker ON, Heaton N. The “small for size” liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 150–155
- 7 Frericks BB, Caldaroni FC, Nashan B et al. 3D CT modeling of hepatic vessel architecture and volume calculation in living donated liver transplantation. *Eur Radiol* 2004; 14: 326–333
- 8 Nakayama Y, Li Q, Katsuragawa S et al. Automated hepatic volumetry for living related liver transplantation at multisection CT. *Radiology* 2006; 240: 743–748
- 9 Karlo C, Reiner CS, Stolzmann P et al. CT- and MRI-based volumetry of resected liver specimen: comparison to intraoperative volume and weight measurements and calculation of conversion factors. *Eur J Radiol Elsevier Ireland Ltd*; 2010; 75: e107–e111
- 10 Yamanaka J, Saito S, Fujimoto J. Impact of preoperative planning using virtual segmental volumetry on liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 1249–1255
- 11 Suzuki K, Epstein ML, Kohlbrenner R et al. Quantitative radiology: automated CT liver volumetry compared with interactive volumetry and manual volumetry. *Am J Roentgenol* 2011; 197: W706–W712
- 12 Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8: 135–160
- 13 Heinemann A, Wischhusen F, Püschel K et al. Standard liver volume in the Caucasian population. *Liver Transplant Surg* 1999; 5: 366–368
- 14 D'Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E et al. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol* 2014; 6: 62–71
- 15 Hori M, Suzuki K, Epstein M et al. CT liver volumetry using three-dimensional image data in living donor liver transplantation: Effects of slice thickness on volume calculation. *Liver Transpl* 2012; 17: 1427–1436
- 16 Frericks BBJ, Kiene T, Stamm G et al. CT-based liver volumetry in a porcine model: impact on clinical volumetry prior to living donated liver transplantation. *Fortschr Röntgenstr* 2004; 176: 252–257
- 17 Lemke AJ, Hosten N, Neumann K et al. CT-Volumetrie der Leber vor Transplantation. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 166: 18–23
- 18 Niehues SM, Unger JK, Malinowski M et al. Liver Volume Measurement: Reason of the Difference between in vivo CT-volumetry and intraoperative ex vivo Determination and how to cope it. *Eur J Med Res* 2010; 15: 345–350
- 19 Hwang S, Lee SG, Kim KH et al. Correlation of blood-free graft weight and volumetric graft volume by an analysis of blood content in living donor liver grafts. *Transplant Proc* 2002; 34: 3293–3294
- 20 Sandrasegaran K, Kwo PW, Digirolamo D et al. Measurement of liver volume using spiral CT and the curved line and cubic spline algorithms: reproducibility and interobserver variation. *Abdom Imaging* 1999; 65: 61–65
- 21 Furukawa H, Shimamura T, Ishikawa H et al. What is the limit of graft size for successful living donor liver transplantation in adults? *Transplant Proc* 2001; 33: 1322
- 22 Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009; 250: 540–548
- 23 Fasel JHD, Selle D, Evertsz CJG et al. Segmental Anatomy of the Liver: Poor Correlation with CT. *Radiology* 1998; 206: 151–156
- 24 Fischer L, Cardenas C, Thorn M et al. Limits of Couinaud's Liver Segment Classification: A Quantitative Computer-Based Three-Dimensional Analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 962–967

5. Zusammenfassung der Arbeit

Validierung einer neuen Software für halbautomatische Volumetrie – ist diese besser als manuelle Messungen?

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae

eingereicht von: Leonie Elisabeth Noschinski, geb. Schwarz

geboren am 23.09.1985 in Kevelaer

angefertigt am: Universitätsklinikum Leipzig,

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Betreuer: Prof. Dr. med. Thomas Kahn

Dr. med. Patrick Stumpp, MME

September 2015

Leberresektionen sind in Zentren mit Leberchirurgie häufig durchgeführte Operationen. Sie stellen für Patienten mit malignen Lebertumoren oft den einzigen kurativen Therapieansatz dar. Hier sind zum einen primär maligne Lebertumoren wie das hepatozelluläre Karzinom (HCC) oder das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) zu nennen. Zum anderen ist die Leber häufiger Absiedlungsort für Metastasen. Auch im Rahmen von Leberteilspenden zur Transplantation erfolgt beim Spender eine Leberresektion.

Die Leber wird anhand des Verlaufs von Leber- und Portalvenen nach Couinaud in acht funktional voneinander unabhängige Segmente eingeteilt. Diese haben jeweils ihre eigene Gefäßversorgung und ihren eigenen Galleabfluss. Daher wird eine Leberteilresektion meist anhand dieser Segmentgrenzen durchgeführt.

Vor einer Resektion muss nicht nur der Funktionszustand des Lebergewebes ermittelt, sondern auch eine möglichst genaue Bildgebung durchgeführt werden. Vor allem muss gewährleistet sein, dass das Leberteilstück, das im Patienten verbleibt, nicht von zu geringer Größe ist, da in diesem Fall ein „small-for-size“-Syndrom mit Leberversagen und häufig mit Todesfolge droht. Um dies zu verhindern wird präoperativ, meist anhand von CT-Bildern, eine Lebervolumetrie durchgeführt. Dabei kann sowohl das Volumen der Gesamtleber als auch von Leberteilstücken ermittelt werden. In der klinischen Routine wird die Lebervolumetrie häufig mit manuellen Verfahren durchgeführt. Hierbei muss die Leber in jeder einzelnen Schicht vom Untersucher definiert werden. Das Volumen von Leberteilstücken kann durch eine virtuelle Schnittlinienziehung nur ungefähr ermittelt werden. Dieses Verfahren ist sehr zeitaufwendig und untersucherabhängig.

In der vorliegenden Studie wurde ein solches Verfahren zur manuellen Volumetrie mit einer neuen halbautomatischen Volumetrie-Software verglichen. Bei dieser halbautomatischen Volumetrie wurde das Gesamtlebervolumen automatisch von der Software erkannt, der Untersucher musste anschließend nur noch eventuell nötige Korrekturen vornehmen. Die Volumina der Lebersegmente ließen sich anschließend durch Setzen von definierten Punkten halbautomatisch ermitteln.

In die Studie wurden 10 Patienten eingeschlossen, die am Universitätsklinikum Leipzig eine Hemihepatektomie erhielten. Präoperativ wurde bei allen ein 3-Phasen-CT-Scan durchgeführt.

Unmittelbar postoperativ wurde, noch im Operationssaal, das Volumen des entnommenen Leberresektats mittels Verdrängungsvolumetrie gemessen. Dieses Volumen diente als Goldstandard. Anschließend wurde postoperativ ein CT-Scan des Resektates durchgeführt.

Die Volumetrie der präoperativ angefertigten CT-Scans wurde von sechs Auswertern mit unterschiedlicher Erfahrung durchgeführt. Drei waren Radiologen mit Erfahrung in der Lebervolumetrie und drei waren Medizinstudenten ohne Erfahrung. Alle Auswerter bestimmten mit beiden Programmen jeweils das Gesamtvolumen und das Volumen des entnommenen Leberresektates und wiederholten jede Messung dreimal. Die dafür jeweils benötigten Zeiten

wurden notiert.

Zur Qualitätskontrolle wurde der postoperativ angefertigte CT-Scan des Resektats von drei Auswertern, aus der Gruppe der präoperativen Auswerter, auch jeweils mit beiden Programmen volumetriert.

Es konnte gezeigt werden, dass mit beiden Methoden eine gute Vorhersage des Resektatvolumens möglich ist. Die präoperativ ermittelten Resektatvolumina korrelierten mit beiden Programmen sehr gut mit den verdrängungsvolumetrisch bestimmten Werten (manuell: $\rho = 0,927$; halbautomatisch: $\rho = 0,939$). Die Differenzen zum Verdrängungsvolumen waren bei der Bestimmung mit der halbautomatischen Software aber im Mittel kleiner als bei der manuellen Messung (manuell: 57%; halbautomatisch: 33%).

Die benötigte Zeit für die Messung war bei der halbautomatischen Methode deutlich geringer. In der Ermittlung des Gesamtvolumens zeigte sich, dass die halbautomatische Software fast viermal schneller ein Ergebnis liefern konnte (manuell: $6:59 \pm 3:04$ min; halbautomatisch: $1:47 \pm 1:11$ min). Nahm man die Zeit hinzu, die die Ermittlung des Resektatvolumens benötigte, zeigte sich zwar nur noch ein Vorteil von 1,5fach schnellerer Messung, dafür lieferte die halbautomatische Software, im Gegensatz zur manuellen Methode, die Volumina aller Lebersegmente.

Im Vergleich der Auswertergruppen ließ sich ermitteln, dass der Unterschied zwischen erfahrenen und unerfahrenen Auswertern bei der Messung mit der halbautomatischen Software im Mittel kleiner ausfiel (manuell: 171 ml; halbautomatisch: 41 ml). Allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant. Im Vergleich mit den wahren Resektatvolumina zeigte sich, dass die erfahreneren Radiologen mit beiden Methoden Messwerte näher am wahren Volumen erzielen konnten (mittlere Differenz manuell: 305 ml; mittlere Differenz halbautomatisch: 134 ml). Die Differenzen zum wahren Volumen waren allerdings mit der halbautomatischen Software bei beiden Auswertergruppen geringer.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beide getesteten Programme eine gute präoperative

Vorhersage des Lebervolumens erlauben. Die halbautomatische Methode liefert die Ergebnisse aber wesentlich schneller, was in der klinischen Routine ein eklatanter Vorteil ist. Zudem ist sie untersucherunabhängiger, das heißt, dass auch weniger erfahrene Auswerter zu genauen und reproduzierbaren Volumenergebnissen kommen. Auch dies ist in der klinischen Routine ein enormer Vorteil.

Zwar müssen die Ergebnisse der Studie in folgenden Arbeiten in einer größeren Studienpopulation wiederholt werden, aber aktuell ist sie die einzige, die diese beiden Programme miteinander vergleicht. Zusätzlich ist sie eine der wenigen Studien, die sowohl mit einem verdrängungsvolumetrischen Goldstandard vergleicht, als auch mit mehreren Untersucherguppen die Reproduzierbarkeit der Messungen testet.

Diese Studie kann sicher einen Anreiz dafür bieten, dass automatische und halbautomatische Volumetrieprogramme Einzug in die klinische Routine halten und die präoperativ so wichtige Bestimmung des Leberrestvolumens schneller und genauer machen.

6. Literaturverzeichnis

1. Tucker ON, Heaton N. The “small for size” liver syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:150–155.
2. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132:2557–2576.
3. Walter J, Burdelski M, Bröring DC. Chancen und Risiken der Leber-Lebendspende-Transplantation. *Dtsch Arztebl*. 2008;105:101–107.
4. Fan ST, Lo CM, Liu CL et al. Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts. *Arch Surg*. 2000;135:336–340.
5. Couinaud C. *Le foie: etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson. 1957
6. Strasberg S. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12:351–355.
7. Zappa M, Dondero F, Sibert A et al. Liver regeneration at day 7 after right hepatectomy: global and segmental volumetric analysis by using CT. *Radiology*. 2009;252:426–432.
8. Gruttadauria S, Parikh V, Pagano D et al. Early regeneration of the remnant liver volume after right hepatectomy for living donation: A multiple regression analysis. *Liver Transplant*. 2012;18:907–913.
9. Henne-Bruns D, Kremer B, Dürig M. *Duale Reihe Chirurgie*. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 3. Auflage. 2007. 490–491.
10. Zagyapan R, Kürkçüoğlu A, Bayraktar A et al. Anatomic variations of the celiac trunk and hepatic arterial system with digital subtraction angiography. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25:104–109.
11. Marcos A, Ham JM, Fisher RA et al. Surgical management of anatomical variations of the right lobe in living donor liver transplantation. *Ann Surg*. 2000;231:824–831.
12. Hohmann J, Skrok J, Puls R et al. Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit kontrastmittelgestütztem „low MI real time“ Ultraschall und SonoVue. *Fortschr Röntgenstr*. 2003;175 :835–843.
13. Strobel D, Bernatik T, Blank W et al. Contrast-Enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions – prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM Multicenter Trial). *Ultraschall Med*. 2009;30:383–389.
14. Schima W, Kulinna C, Ba-Ssalamah A et al. Multidetektor-CT (MDCT) der Leber. *Radiologe*. 2005;45:15–23.

15. Hori M, Suzuki K, Epstein M et al. CT liver volumetry using three-dimensional image data in living donor liver transplantation: Effects of slice thickness on volume calculation. *Liver Transpl.* 2011;17:1427–1436.
16. Chou R, Cuevas C, Fu R et al. Imaging techniques for the diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Eff Heal Care Program, Comp Eff Rev.* 2014;143:1–335.
17. Suzuki K, Huynh HT, Liu Y et al. Computerized segmentation of liver in hepatic CT and MRI by means of level-set geodesic active contouring. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2984–2987.
18. Sahani DV, Kalva SP. Imaging the liver. *Oncologist.* 2004;9:385–397.
19. Kitajima K, Taboury J, Boleslawski E et al. Sonographic preoperative assessment of liver volume before major liver resection. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32:382–389.
20. Xu H-X, Yin X-Y, Lu M-D et al. Estimation of liver tumor volume using a three-dimensional ultrasound volumetric system. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:839–846.
21. Lee J, Kim KW, Kim SY et al. Feasibility of semiautomated MR volumetry using gadoteric acid-enhanced MRI at hepatobiliary phase for living liver donors. *Magn Reson Med.* 2014;72:640–645.
22. Farragher SW, Jara H, Chang KJ et al. Liver and spleen volumetry with quantitative MR imaging and dual-space clustering segmentation. *Radiology.* 2005;237:322–328.
23. Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B et al. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med.* 1979;90:185–187.
24. Lemke AJ, Hosten N, Neumann K et al. CT-Volumetrie der Leber vor Transplantation. *Fortschr Röntgenstr.* 1997;166:18–23.
25. Nakayama Y, Li Q, Katsuragawa S et al. Automated hepatic volumetry for living related liver transplantation at multisection CT. *Radiology.* 2006;240:743–748.
26. Suzuki K, Epstein ML, Kohlbrenner R et al. Quantitative radiology: automated CT liver volumetry compared with interactive volumetry and manual volumetry. *Am J Roentgenol.* 2011;197:W706–W712.
27. Yamanaka J, Saito S, Fujimoto J. Impact of preoperative planning using virtual segmental volumetry on liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2007;31:1249–1255.
28. D’Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E et al. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol.* 2014;6:62–71.
29. Radtke A, Bockhorn M, Schroeder T et al. Computer-gestützte Operationsplanung bei Leberlebendspenden. *Zentralbl Chir.* 2006;131:69–74.

30. Coulon P, Brouwer F De, Steinberg A et al. Clinical uses for CT Liver Analysis application. Clinical Netforum Philips CT Clinical Science. 2013.
http://clinical.netforum.healthcare.philips.com/us_en/Explore/White-Papers/CT/Clinical-uses-for-CT-Liver-Analysis-application (Stand: 08.07.2015)
31. Frericks BBJ, Kiene T, Stamm G et al. CT-basierte Lebervolumetrie im Tiermodell: Bedeutung für die klinische Volumetrie im Rahmen der Leberlebendspende. Fortschr Röntgenstr. 2004;176:252–257.
32. Radtke A, Sotiropoulos GC, Nadalin S et al. Preoperative volume prediction in adult living donor liver transplantation: how much can we rely on it? Am J Transplant. 2007;7:672–679.
33. Hashimoto S, Goto H, Hirooka Y et al. An evaluation of three-dimensional ultrasonography for the measurement of gallbladder volume. Am J Gastroenterology. 1999;94:3492–3496.
34. Inai K, Noriki S, Kinoshita K et al. Feasibility of liver weight estimation by postmortem computed tomography images: An autopsy study. Pathol Int. 2014;64:315–324.
35. Hwang S, Lee SG, Kim KH et al. Correlation of blood-free graft weight and volumetric graft volume by an analysis of blood content in living donor liver grafts. Transplant Proc. 2002;34:3293–3294.
36. Emiroglu R, Coskun M, Yilmaz U et al. Safety of multidetector computed tomography in calculating liver volume for living-donor liver transplantation. Transplant Proc. 2006;38:3576–3578.
37. Frericks BB, Caldarone FC, Nashan B et al. 3D CT modeling of hepatic vessel architecture and volume calculation in living donated liver transplantation. Eur Radiol. 2004;14:326–333.
38. Sandrasegaran K, Kwo PW, Digirolamo D et al. Measurement of liver volume using spiral CT and the curved line and cubic spline algorithms: reproducibility and interobserver variation. Abdom Imaging. 1999;24:61–65.

7. Anlagen

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	33
Lebenslauf.....	34
Weitere Publikationen.....	35
Danksagung.....	36

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Leonie Elisabeth Noschinski geborene Schwarz
Anschrift	Milbertshofener Straße 65a, 80807 München
E-mail	leonie@noschinski.de
Geburtsdatum	23.09.1985
Geburtsort	Kevelaer
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch

Beruflicher Werdegang

Schulische Ausbildung

08.1995 – 12.1998	Grimmelshausen-Gymnasium, Offenburg
01.1999 – 06.2004	Friedrich-Spee-Gymnasium, Geldern (Abschluss Abitur)

erste Berufsausbildung

09.2004 – 09.2007	Rheinisches Bildungszentrum Köln gGmbH, Lehranstalt für Medizinisch-technische Assistenten für Laboratoriumsmedizin (Abschluss MTA-L)
-------------------	---

erste Berufstätigkeit

12.2007 – 12.2008	Vollzeitanstellung als MTA-L, Transfusionsmedizin Universitätsklinikum Aachen
-------------------	--

Hochschulstudium

01.2009 – 11.2014	Studium der Humanmedizin, Universität Leipzig
09.2010	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

seit 03.2011	Promotion in der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Leipzig “Validating new software for semiautomated liver volumetry – Better than manual measurement?”
10.2014 - 11.2014	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11.2014	Approbation als Ärztin
Berufstätigkeit	
Seit 06.2015	Ärztin in Weiterbildung für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Frauenklinik des Rotkreuzklinikums München

München, den

Leonie Noschinski

Weitere Publikationen

Maiwald B., Voigt P., **Schwarz L.**, Schön J., Näther P., Wildberger G., Kahn T., Stumpp P. (2014)

Evaluation der manuellen und automatischen Lebervolumetrie – wie verlässlich ist die radiologische Messung?

Deutscher Röntgenkongress (DRK), Hamburg (*Posterpreis „cum laude“*)

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben einige Personen beigetragen. Zuerst möchte ich Prof. Dr. Kahn für die Möglichkeit danken, meine Promotion in seiner Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie durchführen zu dürfen.

Dann gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Patrick Stumpp für die geduldige Betreuung auf Augenhöhe, für die Hilfe bei der Durchführung der Experimente und das vielmalige Korrekturlesen des Artikels und der Arbeit.

Dr. Wiltberger aus der Klinik und Poliklinik für Vizeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie am Uniklinikum Leipzig möchte ich für die Zusammenarbeit und die Aufklärung der Patienten danken.

Natürlich gilt mein Dank auch allen, die als Auswerter zum Erlangen von Ergebnissen beigetragen haben (Bettina Maiwald, Philipp Näther, Julia Schön, Patrick Stumpp, Peter Voigt).

Danken möchte ich außerdem der Firma Philips, die durch das zur Verfügung Stellen des „CT-Liver-Analysis“ ein Entstehen dieser Arbeit überhaupt möglich gemacht hat. Besonders danke ich hier Herrn Dr. Nagel für die freundliche Zusammenarbeit.

Frau Hentschel vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und auch Alexia Schemien sei für die sprachliche Korrektur des Artikels herzlichst gedankt.

Nicht zuletzt gilt mein Dank natürlich meinen Eltern für die emotionale und finanzielle Unterstützung während meines Studiums und der Promotion und meinem Mann für Rückhalt und vielseitige Mithilfe.