

Aus dem CharitéCentrum 6
für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin,
Klinik für Radiologie mit dem Bereich Kinderradiologie
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Klinische Evaluation neuer Techniken in der MRT- Bildgebung des Oberbauchs

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dr. med. Ute Lina Fahlenkamp

Eingereicht: April 2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Spranger

1. Gutachter/in: Prof. Dr. Rickmer Braren, München

2. Gutachter/in: Prof. Dr. Kristina Imeen Ringe, Hannover

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
I.I. Einleitung	4
I.II. Struktur und Fragestellungen	13
II. Darstellung der eigenen Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext	14
II.I. Verringerung von Artefakten in der Leber-MRT bei Verwendung von Gd-EOB-DTPA.....	14
II.I.a. Eine neuartige Strategie für die dynamische MRT unter Verwendung paralleler Bildgebung, einer rhythmischen Atemtechnik und Gd-EOB-DTPA (Originalarbeit 1).....	14
II.II. Technische Optimierung zur Detektion von Läsionen	24
II.II.a. Verbesserte Darstellung hepatischer Metastasen in der Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA: Das Potential kontrastoptimierter, phasensensitiver Inversionssequenzen (Originalarbeit 2).....	24
II.III. Anwendungsgebiete der Messung von Relaxationszeiten zur Dignitätseinordnung von Läsionen.....	40
II.III.a. Natives T1-Mapping als In Vivo-Biomarker zur Identifizierung höhergradig-maligner Nierenzellkarzinome: Korrelation mit histopathologischen Befunden (Originalarbeit 3)	40
II.III.b. Natives T1 Mapping für die Beurteilung der periläsionalen Zone bei Metastasen und benignen Herdbefunden in der Leber (Originalarbeit 4)	53
II.IV. Bildgestützte Darstellung der Leberfunktion	62
II.IV.a. Korrelation der nativen T1- und T2 Relaxationszeiten mit Laborparametern zur Überprüfung der Lebersynthesfunktion: Eine Pilotstudie (Originalarbeit 5).....	62
II.IV.b. Die intrazelluläre Akkumulationskapazität von Gd-EOB-DTPA: Initiale Ergebnisse für einen neuartigen Biomarker der Leberfunktion (Originalarbeit 6).....	75
III. Diskussion	83
III.I. Besondere Herausforderungen und Möglichkeiten der Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA.....	83
III.II. Anwendungsmöglichkeiten der Relaxometrie	87
III.II.a. Dignitätseinschätzung fokaler Läsionen der Oberbauchorgane	87
III.II.b. Beurteilung der Leberfunktion	90
III.III. Limitationen	92
IV. Zusammenfassung.....	94
V. Literaturverzeichnis.....	98
VI. Appendix	106
VI.I. Übersicht der verwendeten Originalarbeiten	106
VI.II. Danksagung	107
VI.III. Eidesstattliche Erklärung.....	108

Abkürzungsverzeichnis

CAIPIRINHA	Controlled Aliasing in Parallel Imaging Results in Higher Acceleration
CCC	cholangiocellular carcinoma, cholangiozelluläres Karzinom
ECV	extracellular volume, Extrazellulärvolumen
Gd-EOB-DTPA	Gadolinium ethoxybenzyl-diethylenetriaminepentaacetic acid, Gadoxetsäure Dinatrium
HCC	hepatocellular carcinoma, hepatozelluläres Karzinom
INR	International normalized ratio
IR	Inversion Recovery
ISUP	International Society of Urological Pathology
MAG	Magnitudenrekonstruktion
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery
MRT	Magnetresonanztomographie
OATP	organic anion transporting polypeptide
PAT	parallel acquisition technique
PSIR	phasensensitive Inversion Recovery
ROI	Region-of-Interest
RR	Reduction rate, Reduktionsrate
SNR	signal-to-noise-ratio, Signal- Rausch-Verhältnis
SSFP	Steady State Free Precession
TR	repetition time, Repetitionszeit
VIBE	Volume Interpolated breath-hold examination

I.I. Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist für die Leberdiagnostik von herausragender Bedeutung. Sie erlaubt eine übersichtliche anatomische Darstellung, differenziert unterschiedliche Weichgewebezusammensetzungen präzise und kann je nach Untersuchungstechnik auch funktionelle Informationen liefern. Dadurch wird letztendlich eine umfassende Beurteilung von fokalen wie diffusen Veränderungen der Leber ermöglicht.

Aktueller klinischer Standard der Leber-MRT

Derzeit wird die klinische Bildgebung bei Feldstärken von 1,5 Tesla oder 3 Tesla durchgeführt und sogenannte Body-Phased-Array-Spulen als Empfangsspulen eingesetzt. Zum Standarduntersuchungsprotokoll gehören typischerweise eine klassische T1-Sequenz, eine T1-Sequenz mit Darstellung der chemischen Verschiebung („chemical shift“), eine T2-Sequenz mit Fettsättigung, eine diffusionsgewichtete Sequenz sowie eine Kontrastmittelgabe mit nachfolgend fettgesättigten T1-Sequenzen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Sämtliche Sequenzen werden üblicherweise in axialer Schichtführung akquiriert, gegebenenfalls ergänzt man bei einzelnen Sequenzen noch eine koronare Schichtführung.

Die klassische T1-Sequenz eignet sich besonders gut zur anatomischen Übersicht und zum Erkennen von z.B. Einblutungen, die T1-Sequenz mit Darstellung der chemischen Verschiebung ermöglicht eine qualitative bis semiquantitative Einschätzung hinsichtlich des Fettgehaltes des Leberparenchyms oder von Läsionen. Die T2-Sequenz hat eine herausragende Bedeutung für die Detektion wie auch die Entitätseinordnung von Leberläsionen, die diffusionsgewichtete Bildgebung ergänzt diese hierin. Die Gabe von Kontrastmittel dient der Darstellung der großen Gefäße, ist aber zudem oftmals ebenfalls hilfreich für die Entitätseinordnung von fokalen Läsionen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn sogenannte dynamische Aufnahmen erfolgen, d.h. die Aufnahmen in verschiedenen zeitlichen Abständen nach der Kontrastmittelapplikation wiederholt werden

und auf diese Weise ersichtlich wird, welche Bereiche z.B. während der arteriellen, der portalvenösen oder der venösen Phase kontrastiert werden. Hierfür kann im Prinzip extrazelluläres Kontrastmittel verwendet werden, welches während seiner gesamten Verweildauer im Körper nicht in Zellen aufgenommen wird, sondern bis zu seiner Ausscheidung im Plasma verbleibt. Für viele Indikationen hat sich in der Leberbildgebung allerdings hepatozytenspezifisches Kontrastmittel, z.B. Gadoxetsäure Dinatrium (Gd-EOB-DTPA), etabliert: Dieses wird, nachdem es sich in den dynamischen Sequenzen ähnlich wie ein extrazelluläres Kontrastmittel verhält, anschließend selektiv über bestimmte, lediglich in Hepatozyten vorhandene Transporter in ebendiese aufgenommen und ermöglicht hierdurch eine klare Unterscheidung zwischen Leberzellen und Nicht-Leberzellen (Hamm et al., 1995).

Anwendungsgebiete der Leber-MRT unter Verwendung von Gd-EOB-DTPA

Zur Anwendung kommt die Leber-MRT heute zur Charakterisierung von neu aufgetretenen Leberläsionen, zur Ausbreitungsdiagnostik bei potentiell multifokalen Leberprozessen wie dem hepatozellulären Karzinom (HCC), dem cholangiozellulären Karzinom (CCC) und hepatischen Metastasen. Mit Hilfe des hepatozytenspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA hat die Leber-MT aber auch zunehmend einen Wert in der Einschätzung des funktionellen Lebervolumens. Zwar wurde dieses Kontrastmittel ursprünglich für morphologische Aspekte der Leberbildgebung einschließlich einer verbesserten Detektion fokaler Leberläsionen entwickelt und hat sich auf diesen Gebieten etabliert (Reimer et al., 1997; Van Beers, Pastor, & Hussain, 2012; Vogl et al., 1996; Zech, Herrmann, Reiser, & Schoenberg, 2007), bald aber fiel auch die potentielle Einsatzmöglichkeit als bildbasierter Leberfunktionstest auf (T. Kim et al., 1997; Murakami et al., 1998; Nilsson et al., 2009; Ryeom et al., 2004): Gd-EOB-DTPA wird über das Transportpeptid für organische Anionen (OATP, organic anion transporting polypeptide) in Hepatozyten aufgenommen und anschließend über die Glutathion-S-Transferase biliär ausgeschieden (Schuhmann-Giampieri, 1993). Da üblicherweise ca. 50% des Kontrastmittels auf diesem Wege prozessiert werden während der übrige Anteil renal ausgeschieden wird, hängt die hepatische Aufnahme von Gd-EOB-DTPA und somit das Signal des Leberparenchyms nach der Kontrastmittelgabe von der Integrität der Hepatozyten ab (Nilsson et al., 2009). Die Messung des parenchymalen

Kontrastmittelverhalten kann auf unterschiedlichen Wegen erfolgen (Katsube et al., 2011; Katsube et al., 2012; Nilsson et al., 2013; Nilsson, Blomqvist, Douglas, Nordell, & Jonas, 2010; Nilsson et al., 2009; Yamada et al., 2011), vor allem aber ist auch die präzise räumliche Darstellung der funktionell eingeschränkten Leberbereiche von Vorteil, so dass dieses MRT-basierte Verfahren einer Leberfunktionsbeurteilung insbesondere vor geplanten, größeren Leberteilresektionen einen besonderen Wert hat (Geisel et al., 2015; Utsunomiya et al., 2012).

Herausforderungen und Einsatzmöglichkeiten neuer Verfahren in der Oberbauch-MRT

Insgesamt ist die Leber als parenchymatöses Organ gut mit der MRT darstellbar. Dennoch gibt es Aspekte in der Leberbildgebung, die einer speziellen Beachtung bedürfen und die daher besonders vom technologischen Fortschritt profitieren können.

So sind MRT-Bilder des Oberbauchs und insbesondere der Leber generell anfällig für Artefakte aus Atembewegungen, da die Leber unmittelbar unter dem Zwerchfell liegt und entsprechend bei jedem Atemzug verschoben und – je nach Tiefe der Atembewegung – auch um die eigene Achse rotiert wird. Herangehensweisen und Techniken, die z.B. durch eine beschleunigte Bilddatenakquisition die Anfälligkeit für bewegungsbedingte Artefakte verringern, haben in der Bildgebung des Oberbauchs also eine besondere Bedeutung. Zum Anderen haben quantitative Verfahren in der Leber-MRT bisher nur wenig Anwendung erfahren, die radiologische Diagnostik der Leber erfolgt bisher vorrangig nach visuell-qualitativen Kriterien. Erfahrungen aus anderen Bereichen der Radiologie lassen aber die Vermutung zu, dass quantitative Verfahren auch die Leberdiagnostik bereichern könnten, und zwar sowohl im Falle von diffusen Leberveränderungen wie auch von fokalen Läsionen.

Die technischen Fortschritte der letzten Jahre und Jahrzehnte haben mit der dadurch beschleunigten Datenverarbeitung zu einer Verbesserung der Bildqualität und auch zu einer Erweiterung der angewendeten Methoden geführt.

Hinsichtlich einer Beschleunigung der Bilddatenakquisition ist in der abdominalen MR-Diagnostik seit langem die parallele Bildgebung bedeutsam (Deshmane, Gulani, Griswold, & Seiberlich, 2012; Larkman & Nunes, 2007; Margolis, Bammer, & Chow, 2004). Durch die gleichzeitige Signaldetektion mit mehreren Empfangsspulen wird die Anzahl der Phasenkodierschritte verringert, was mit einem erheblichen Geschwindigkeitsgewinn und entsprechend reduzierter Artefaktanfälligkeit für Bewegung einschließlich Atem einhergeht (Bammer & Schoenberg, 2004). Allerdings entstehen dadurch auch neue Herausforderungen, da das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) bei dieser Technik von der Geometrie der Anordnung der Empfangsspulen abhängig ist und in Folge dessen auch stark durch diese beeinträchtigt werden kann (Breuer et al., 2005; Breuer et al., 2006). Eine Methode, die die entstehenden Artefakte nicht erst im Rahmen der Rekonstruktion zu entfernen versucht, sondern bereits davor modifiziert und sie dadurch mit in die Rekonstruktion einbezieht (Breuer et al., 2005) soll im Rahmen dieser Arbeit auf ihren Nutzen für die Oberbauchbildgebung überprüft werden.

Spezielle Verfahren in der kardialen MRT-Bildgebung

In Bezug auf quantifizierende Möglichkeiten der MRT kann die kardiale Bildgebung gewissermaßen als Vorreiter betrachtet werden: Im Gegensatz zur Oberbauch-MRT spielt nämlich in der kardialen MRT-Bildgebung die ausschließlich qualitativ-visuelle Beurteilung bereits seit vielen Jahren nurmehr eine untergeordnete Rolle, da aufgrund der besonderen anatomischen und funktionellen Begebenheiten hier bereits früh Wege zur Quantifizierung des Signals beschritten wurden. Aber auch andere Verfahren aus der kardialen MRT-Bildgebung lassen sich potentiell in den Bereich der Oberbauchbildgebung übertragen.

So ist seit langem bekannt, dass während der frühen Phasen nach der Kontrastmittelapplikation das Kontrastmittel primär im Blut sowie im gesunden Myokard verweilt, während es in den späteren Phasen, also etwa 5 bis 20 Minuten nach Kontrastmittelapplikation aus gesundem Gewebe ausgewaschen wird, hingegen aber von

erkranktem, i.e. vernarbtem Gewebe retiniert wird (Baer et al., 1994; Nishimura et al., 1989; Rehr et al., 1986; Wang et al., 2014). Um den Unterschied zwischen beiden Entitäten zu maximieren und somit die visuelle Beurteilung des sogenannten Late Gadolinium Enhancement (LGE) zu erleichtern, wurde die sogenannte Inversion recovery-Technik entwickelt, welche den Kontrast zwischen Gewebe ohne und mit Kontrastmittelaufnahme verstärkt und somit zwischen vitalem Myokard, welches einige Minuten nach Kontrastmittelgabe dieses bereits wieder abgegeben hat, und Narbengewebe, das nach einigen Minuten stark Kontrastmittel angereichert hat, unterscheiden lässt (Bremerich, Saeed, Arheden, Higgins, & Wendland, 2000; Gupta, Lee, Chung, Babb, & Simonetti, 2004). Man beginnt mit einer Sequenz zur Bestimmung der Inversionszeit, der sogenannten Look-Locker-Sequenz bzw. dem TI-Scout, welche das Signal des gesunden Myokards minimiert. Im Folgenden wird dann der gesamte linke Ventrikel mit einer Gradientenechosequenz untersucht, der ein Inversionspuls mit der auf oben genannte Weise bestimmten Inversionszeit voran geht. Auf diese Weise kann eine bis zu 5fache Verstärkung der Signalintensitäten zwischen vitalem und nicht-vitalem Myokard erzielt werden (Simonetti et al., 2001) und das Late gadolinium enhancement gilt heutzutage als klinischer Standard für die Evaluation myokardialer Narben, da die Bereiche einer erhöhten Retention von Gadolinium sehr gut mit histologisch nachweisbaren Narben korrelieren (R. J. Kim et al., 1999). Eine Schwierigkeit dabei ist allerdings, dass sich die optimale Inversionszeit bereits im kurzen zeitlichen Verlauf physiologischerweise durch Kontrastmittelaufnahme oder -abgabe ändert. Vor diesem Hintergrund erwies sich, neben dem üblicherweise verwendeten Magnitudenbild, auch die Beurteilung des phasensensitiven Bildes als nützlich, da hier der Bildkontrast weniger von der präzisen Bestimmung der Inversionszeit abhängig ist (Huber et al., 2005; Kellman, Arai, McVeigh, & Aletras, 2002; Kellman, Chung, Simonetti, McVeigh, & Arai, 2005). Während für das Magnitudenbild das Signal der x- und y-Kanäle der Spule kombiniert wird und somit immer positiv mit einer Erhöhung des SNR von ca. 40% ist, bezieht das phasensensitive Bild die Informationen aus der longitudinalen Magnetisierung, welche in der Hintergrundreferenzakquisition enthalten sind, mit ein und ist somit weniger abhängig von Einflüssen aus z.B. der Kontrastmitteldosis, dem Patientengewicht oder dem Zeitintervall nach Kontrastmittelapplikation (Kino et al., 2011; Kino et al., 2009). Entsprechend kann die PSIR auch dann genutzt werden, wenn die exakte Inversionszeit nicht

bestimmt werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit soll nun der Nutzen einer derartigen Kontrastverstärkung im Bereich der Leber überprüft werden.

Die Quantifizierung des MR-Signals erfolgt über die Messung der Relaxationszeiten. In der Herzbildgebung wird das Verfahren schon seit längerem klinisch eingesetzt (Messroghli, Niendorf, Schulz-Menger, Dietz, & Friedrich, 2003; Messroghli et al., 2007; Sparrow et al., 2006), während in anderen Bereichen der Bildgebung die Bestimmung von Relaxationszeiten – so sie überhaupt erfolgt – vorwiegend experimentellen Charakter hat. Dass sich dies so entwickelt hat, mag möglicherweise zu einem nicht unwesentlichen Teil daran gelegen haben, dass die bioptische Sicherung, welche allgemein im gesamten Körper als diagnostischer Goldstandard gilt, im Bereich des Herzens mit besonderen Schwierigkeiten und Grenzen behaftet ist: Myokardbiopsien erfolgen üblicherweise über den Zugang eines Rechtsherzkatheters, welcher als invasives Verfahren von vorneherein entsprechende Risiken mit sich bringt (Yilmaz et al., 2010). Zum Anderen können aber auch nur sehr kleine Proben, welche üblicherweise 1 mm³ kaum überschreiten, gewonnen werden und der Ort der Biopsie ist meist auf das distale Septum limitiert (Burt, Zimmerman, Kamel, Halushka, & Bluemke, 2014). Folglich sind große Anteile des Ventrikelmyokards einer bioptischen Sicherung überhaupt nicht zugänglich, so dass bei nicht homogener Verteilung einer Erkrankung falsch negative Ergebnisse nicht unwahrscheinlich sind. Möglichkeiten zur objektiven Einordnung einer Pathologie, die die MRT als nicht-invasives Verfahren, welches außerdem beliebig weite Teile des Myokards untersuchen kann, anbietet, haben hier also einen entsprechenden Stellenwert. Die Anwendbarkeit der Messung von Relaxationszeiten wurde dementsprechend im Bereich der Herzbildgebung frühzeitig wissenschaftlich intensiv untersucht und in der Folge auch klinisch gut angenommen (Messroghli et al., 2017; Moon et al., 2013).

Das Myokard setzt sich im Wesentlichen aus drei Kompartimenten zusammen, dem intrazellulären Raum, dem Interstitium und dem Intravaskulärraum. Die Relaxationszeit, die im MRT gemessen werden kann, wird wesentlich durch Verschiebung der Verhältnisse zwischen diesen Räumen wie sie z.B. im Falle von Ödemen oder fibrosierenden

Erkrankungen auftreten, beeinflusst (Burt et al., 2014). Des Weiteren kann auch die Aufnahme von Kontrastmittel über die Messung der Relaxationszeit mit hoher Sensitivität quantifiziert werden (Burt et al., 2014; Kellman & Hansen, 2014). Natives T1- und T2-Mapping, d.h. die Messung der Relaxationszeit ohne vorherige Gabe von Kontrastmittel haben sich z.B. in der quantitativen Darstellung myokardialer Ödeme etabliert (Ferreira et al., 2012; Ferreira et al., 2013; von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2017). Außerhalb dessen hat insbesondere die Messung der nativen T1-Relaxationszeiten zahlreiche Einsatzgebiete gefunden: So finden sich verlängerte T1-Relaxationszeiten im Falle von postischämischen Vernarbungen oder fibrosierenden Erkrankungen, wie z.B. der dilatativen oder auch der hypertrophen Kardiomyopathie (Minegishi et al., 2019). Auch bei infiltrativen Erkrankungen, wie z.B. der Amyloidose oder der Sarkoidose, welche mit Ablagerungen im Extrazellulärraum einhergehen, kommt es zu Verlängerungen der nativen T1-Relaxationszeiten (Fontana et al., 2014; Puntmann et al., 2017). Eine Verkürzung der nativen T1-Relaxationszeit durch Pathologien ist insgesamt seltener, kommt aber z.B. im Falle von lipomatösen Erkrankungen wie der lipomatösen Metaplasie oder auch Erkrankungen mit intrazellulären Ablagerungen wie z.B. dem M. Fabry vor (Pica et al., 2014). Viele der vorangehend genannten Erkrankungen führen zu diffusen Veränderungen des Herzmuskels, welche unter Umständen allein aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgröße in einer rein visuellen Beurteilung nicht auffallen würden. Dass die Quantifizierung des Signals auch in derlei Fällen diagnostisch bleibt, ist ein entscheidender Vorteil dieser Technik.

Bei der Relaxation handelt es sich um den Prozess, der nach einer Anregung bzw. Auslenkung der Kernspinmagnetisierung die Spins wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurückkehren lässt, bei der Relaxationszeit folglich um die entsprechende Zeitkonstante. Die T1-Relaxation ist der Vorgang, durch den die Nettomagnetisierung unter Abgabe von Energie zu ihrem initialen Maximalwert parallel zum B_0 -Feld zurückkehrt (Bloch, 1946). Synonyme sind longitudinale Relaxation oder auch Spin-Gitter-Relaxation und in biologischen Geweben variieren T1-Zeiten zwischen wenigen Zehntelsekunden und mehreren ganzen Sekunden. Bei der T2-Relaxation handelt es sich um den Vorgang der Dephasierung, welcher innerhalb der transversalen Komponente der Magnetisierung nach einer Anregung auftritt, Synonyme hierfür sind entsprechend transversale Relaxation oder auch Spin-Spin-Relaxation (Bloch,

1946). Die in biologischem Gewebe auftretenden T2-Zeiten sind im Allgemeinen deutlich kürzer als die T1-Relaxationszeiten und bewegen sich im Bereich von einigen Hundertstelsekunden. Die Basismethode, um die T1-Zeit eines Gewebes zu bestimmen, besteht darin, nach Applikation verschiedener, voneinander unabhängiger, unterschiedlicher Inversionspulse das Signal zu messen. Zwischen den einzelnen Messungen ist eine lange Repetitionszeit (TR) erforderlich, so dass die volle longitudinale Magnetisierung zwischen den einzelnen Messungen wiederhergestellt wird (Bydder & Young, 1985). Da dies sehr zeitaufwendig ist, wurde nach Methoden gesucht, die eine Bestimmung des Signals in kürzerer Zeit erlauben. Hiervon ist heutzutage die am häufigsten verwendete Sequenz die sogenannte Modified Look-Locker Inversion-Recovery (MOLLI). Dafür werden lediglich zwei bis drei Inversionspulse mit leicht unterschiedlichen Inversionszeiten appliziert, nach denen jeweils mehrfach die Relaxationszeit gemessen wird (Look & Locker, 1970). Damit es nicht zu einer räumlichen Verschiebung kommt, werden die Inversionspulse mit dem EKG synchronisiert und typischerweise enddiastolisch appliziert. Insgesamt hat die hierfür erforderliche Zeit eine Größenordnung, die eine Bestimmung der T1-Zeiten innerhalb eines Atemanhalts (ca. 20 Sekunden) erlaubt. T2-Mapping erfolgt üblicherweise mit Hilfe einer balancierten Steady-State-Free-Precession (SSFP)-Sequenz, der ein polynomiales T2-Präparations-Modul vorangestellt wird. Das Signal wird zu unterschiedlichen Echozeiten ausgelesen und hieraus letztendlich die T2-Zeit berechnet (Giri et al., 2009). Durch parametrische Rekonstruktion der entsprechend akquirierten Daten können farbige Kartierungen, sogenannte maps, erstellt werden, auf denen die Signalintensitäten der einzelnen Pixel den Relaxationszeiten der korrespondierenden Gewebevoxel entsprechen.

Ein Nachteil für die praktische Anwendung der Relaxationszeiten ist allerdings, dass methodenbedingt keine allgemeingültigen Referenzwerte für T1- oder T2-Relaxationszeiten gegeben werden können. Neben der Tatsache, dass die Relaxationszeiten von der Feldstärke abhängig sind, interferieren noch weitere Faktoren mit den Relaxationszeiten, im Falle von T1 z.B. die Größe des verwendeten Flipwinkels oder die zeitliche Distanz zwischen den Inversionspulsen. Insofern können Normwertbereiche signifikant zwischen verschiedenen Institutionen variieren, so dass man als Anwender gehalten ist, vor der klinischen Verwendung der Relaxationszeiten eigene Referenzwerte für die vor Ort verwendeten

Scanner und Protokolle zu etablieren (Aherne, Chow, & Carr, 2020; Gottbrecht, Kramer, & Salerno, 2019; Hanson, Kamath, Gottbrecht, Ibrahim, & Salerno, 2020). Wenn die Messung der T1-Relaxationszeit nach Kontrastmittelgabe erfolgt, kommen sogar noch weitere potentielle Einflussfaktoren hinzu, wie die Dosis des Kontrastmittels, die Zeit, die nach der Kontrastmittelapplikation verstrichen ist oder auch die Höhe des Hämatokrits, da dieser die Verteilung des Kontrastmittels im Blut beeinflusst (Burt et al., 2014).

Für die Beurteilung insbesondere des kardialen Fibrosegrads ist daher die Berechnung des Extrazellulärvolumens (ECV) auf Basis des T1-Mappings entwickelt worden. Hierfür wird aus den T1-Werten vor und nach Kontrastmittelgabe die Konzentration des Gadoliniums im Herzmuskel berechnet und unter Zuhilfenahme des jeweils aktuellen Hämatokritanteils auf die Konzentration im Blut normalisiert (Kellman, Wilson, Xue, Bandettini, et al., 2012; Kellman, Wilson, Xue, Ugander, & Arai, 2012). Dieser Parameter hat den Vorteil, dass er von weniger äußeren Einflussfaktoren als die einfachen T1-Relaxationszeiten abhängig ist. So ist keine Abhängigkeit von der Feldstärke des Untersuchungsgerätes vorhanden und auch werden einige ortsspezifische Einflussfaktoren bereits in sich zum Teil kompensiert (Fontana et al., 2012; Kawel et al., 2012; Luetkens et al., 2016). Außerdem handelt es sich dabei um eine physiologisch intuitive Größe mit einer Spannbreite zwischen 0% und 100% mit Normwerten zwischen 20% und 32%, welche eine hohe Korrelation zum histologisch messbaren Kollagengehalt zeigt (Burt et al., 2014; Flett et al., 2010; Luetkens et al., 2018; Miller et al., 2013).

Die abdominelle einschließlich der hepatischen Bildgebung stehen in einer langen Tradition einer primär visuell-morphologischen Beurteilung. Die hier kurz skizzierten Erkenntnisse aus der kardialen Bildgebung lassen aber vermuten, dass die Quantifizierung des MR-Signals auch in der abdominellen Bildgebung an vielen Stellen von großem Wert sein könnte, was im Rahmen dieser Arbeit exemplarisch überprüft werden soll.

I.II. Struktur und Fragestellungen

Im Folgenden sollen neue Methoden zur Verbesserung verschiedener Aspekte der MRT-Bildgebung des Oberbauchs und insbesondere der Leber untersucht werden, wobei die vorgestellten Herangehensweisen von der Patienteninstruktion und -mitarbeit bis hin zu modernsten, quantitativen Messverfahren reichen.

Zum Einen sollen die Besonderheiten der MRT-Bildgebung mit dem hepatozytenspezifischen Kontrastmittel Gadoxetat Dinatrium (Gd-EOB-DTPA) adressiert werden. Es soll der Nutzen einer neuartigen Art der parallelen Bildgebung in Kombination mit einer speziellen Atemtechnik zur Reduktion von Atemartefakten im Rahmen der Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA beurteilt werden und zum Anderen eine aus der kardiovaskulären MRT-Bildgebung bekannte Methode zur Kontrastverstärkung auf ihren Nutzen zur Darstellung von Lebermetastasen überprüft werden.

In umfassenderer Form sollen die Möglichkeiten der MR-Relaxometrie im Oberbauch überprüft werden. Dabei soll es sowohl um ihre Anwendung an Nierentumoren als auch um die Anwendung der MR-Relaxometrie für Fragestellungen an der Leber gehen. Gegliedert werden soll dieser Themenblock in zwei übergeordnete Fragestellungen, und zwar zum Einen, inwieweit die native T1-Relaxometrie bei der Dignitätsbestimmung fokaler Läsionen hilft, wobei es zum Einen um die Unterscheidung zwischen niedriggradigen und höhergradigen klarzelligen Nierenzellkarzinomen geht und zum Anderen die Frage behandelt werden soll, ob die T1-Zeiten der perifokalen Zone angrenzend an Metastasen und benigne Läsionen Rückschlüsse auf die Dignität einer Läsion zulassen. Die zweite übergeordnete Fragestellung soll sich mit den Möglichkeiten der Relaxometrie im Bereich der allgemeinen Leberfunktion befassen und zwar im Speziellen, ob mit Messung der nativen T1- und T2-Zeiten eine Aussage hinsichtlich der Leberfunktion gemacht werden kann und ob eine an die Berechnung des aus der kardiovaskulären Bildgebung bekannten Extrazellulärvolumens (ECV) angelehnte Bestimmung der intrazellulären Akkumulationskapazität (IAC) von Gd-EOB-DTPA eine Aussage zur Leberfunktion geben kann.

II. Darstellung der eigenen Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext

II.I. Verringerung von Artefakten in der Leber-MRT bei Verwendung von Gd-EOB-DTPA

Das hepatozytenspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA ist heutzutage aus der MR-Bildgebung der Leber nicht mehr wegzudenken. Als nachteilige Besonderheit der Substanz wurde allerdings eine transiente Dyspnoe unmittelbar nach Applikation beschrieben, welche zu Artefakten während der frühen Kontrastierungsphasen führen kann (Davenport et al., 2013). Dies stellt insbesondere deshalb ein Problem dar, da die arterielle Phase nicht selten entscheidende Informationen für die Einordnung einer Läsion hinsichtlich ihrer Entität liefert.

II.I.a. Eine neuartige Strategie für die dynamische MRT unter Verwendung paralleler Bildgebung, einer rhythmischen Atemtechnik und Gd-EOB-DTPA (Originalarbeit 1)

Fahlenkamp UL, Wagner M, Nickel D, Adam U, Krueger K, Taupitz M, Schwenke C, Huppertz A.

Novel Dynamic Hepatic Magnetic Resonance Imaging Strategy Using Advanced Parallel Acquisition, Rhythmic Breath-Hold Technique, and Gadoxetate Disodium Enhancement.

Invest Radiol 2016 Jan;51(1):33-40.

<https://doi.org/10.1097/RLI.000000000000203>

Ziel der hier vorgestellte Studie war sowohl über die Bildrekonstruktion als auch über eine spezielle Atemtechnik des Patienten Artefakte zu reduzieren und so die Bildqualität zu verbessern. Hierfür wurden 27 ausgewählte Patienten in der MRT bei 3T untersucht. Dabei wurde die Studiensequenz (eine T1-gewichtete 3D-GRE-Sequenz mit dem speziellen

Rekonstruktionsmodus *controlled aliasing in parallel imaging resulting in higher acceleration factors*, CAIPIRINHA) zu acht verschiedenen Zeitpunkten nach Kontrastmittelgabe wiederholt und deren Bildqualität auf einer 5-Punkte-Skala (1 = sehr gut, 5 = nicht verwertbar) beurteilt. Zusätzlich wurden die Sequenzen gemäß ihrer Perfusionsphasen und Kontrastcharakteristika klassifiziert und Artefakte im Bild sowie die Position der Leber auf der z-Achse untersucht. Die Bildqualität wurde im Mittel mit 1,44 beurteilt, der Kontrast der zentralen Gefäße wurde bei 25 von 27 Patienten und derjenige der peripheren Gefäße bei 22 von 27 Patienten als exzellent bewertet. Gute Bilder einer arteriellen Phase wurden bei sämtlichen Patienten erzielt. Schwere Atemartefakte wurden lediglich bei einem der Patienten während der frühen arteriellen Phase gesehen, zur Beurteilung konnte dann aber eine späte arterielle Phase dienen. Generell wurden Artefakte bei 21 von 27 Patienten gesehen und bei 19 davon lediglich als milde beurteilt. Als Ursache hierfür galten unter anderem die Empfangsspulen, die parallele Bildgebung und Atmung. Die Position der Leber war weitgehend konstant über die unterschiedlichen Kontrastierungsphasen. Letztendlich war das Fazit der Studie, dass die Kombination aus dieser weiterentwickelten Art der parallelen Bildgebung in Kombination mit einer rhythmischen Atemanhaltetechnik eine Darstellung der arteriellen Phase von Gd-EOB-DTPA ohne Atemartefakte ermöglicht und dass ein verlangsamtes, insgesamt aber normales Atemmuster zu einer reproduzierbaren Einatemtiefe führt.

II.II. Technische Optimierung zur Detektion von Läsionen

Den Standard zur Detektion von Lebermetastasen in der Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA stellt eine fettgesättigte, T1-gewichtete Sequenz, welche mindestens 20 Minuten nach Kontrastmittelapplikation aufgenommen wird, dar (Koh et al., 2021). Der Grund hierfür ist, dass zu diesem Zeitpunkt gesunde Hepatozyten bereits eine ausreichende Menge an Kontrastmittel aufgenommen haben, um sich stark gegenüber den nicht-hepatozytären Zellen von Metastasen zu kontrastieren (Hamm et al., 1995). Aus der kardialen Bildgebung ist allerdings eine Technik zur Kontrastoptimierung bekannt (Messroghli et al., 2004), die bis dato extrakardial nicht zum Einsatz gekommen ist und die in der vorgestellten Studie auf ihre Tauglichkeit für die Darstellung von Metastasen in der Leber untersucht wird.

II.II.a. Verbesserte Darstellung hepatischer Metastasen in der Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA: Das Potential kontrastoptimierter, phasensensitiver Inversionssequenzen (Originalarbeit 2)

Fahlenkamp UL, Engel G, Adams LC, Böker SM, Huynh Anh M, Wagner M, Hamm B, Makowski MR.

Improved visualisation of hepatic metastases in gadoxetate disodium-enhanced MRI: Potential of contrast-optimised (phase-sensitive) inversion recovery imaging.

PLoS One. 2019 Mar 6;14(3):e0213408.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213408>

In dieser Arbeit wurde eine Technik aus der Herzbildgebung für die Ausdehnungsbeurteilung einer hepatischen Metastasierung angewendet. Um den Kontrast zwischen gesundem, Kontrastmittel aufnehmendem Leberparenchym und den nicht Kontrastmittel aufnehmenden Metastasen zu verstärken, kam die phasensensitive Inversion-Recovery-Sequenz zum Einsatz.

Es wurden 40 Patienten mit verdächtiger oder bekannter hepatischer Metastasierung in einem 1,5 T-MR-Tomographen untersucht und die standardmäßig verwendete, T1-gewichtete Gradientenechosequenz 20 Minuten nach Applikation von Gd-EOB-DTPA mit einer Inversion Recovery (IR)-Sequenz verglichen, deren Inversionszeit das native Signal der vorhandenen Metastasen supprimierte. Die Sequenzen wurden sowohl hinsichtlich der

allgemeinen Bildqualität (5 = exzellent; 1 = nicht diagnostisch) als auch hinsichtlich der Abgrenzbarkeit von Läsionen verglichen, des Weiteren wurde jeweils das Kontrastverhältnis zwischen Läsion und Leber gemessen und berechnet. Die IR-Sequenz wurde sowohl als Magnitudenbild (MAG) als auch als phasensensitives Bild (PSIR) beurteilt.

Die allgemeine Bildqualität war sowohl auf den standardmäßig akquirierten VIBE- als auch auf den Magnitudenbildern hoch (VIBE 4,275; MAG 4,313), während sie deutlich niedriger auf den PSIR-Bildern war (4,038). Im Vergleich zu den VIBE-Bildern war die subjektiv bestimmte Abgrenzbarkeit der Läsionen unabhängig von der Größe der Läsionen aber sowohl auf den Magnituden- als auch auf den phasensensitiven Bildern höher. Das berechnete Kontrastverhältnis zwischen Läsionen und Leber wurde mit $0,35 \pm 0,01$ auf den VIBE-Sequenzen und $0,73 \pm 0,01$ auf den Magnitudenbildern berechnet. Daraus wurde letztendlich der Schluss gezogen, dass die kontrastoptimierte IR-Sequenz die Bildcharakteristika von Lebermetastasen im Rahmen der Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA im Vergleich zu T1-gewichteten Gradientenechosequenzen aus dem klinischen Standard verbessert.

II.III. Anwendungsgebiete der Messung von Relaxationszeiten zur Dignitätseinordnung von Läsionen

Eine Möglichkeit, das Signal innerhalb von MRT-Bildern zu quantifizieren, ist die Messung von Relaxationszeiten. Diese findet mittlerweile auf zahlreichen Gebieten Anwendung. In diesem Teilbereich der Arbeit wurde die Messung von Relaxationszeiten als quantitativer Parameter für die Entitätseinordnung von Läsionen evaluiert. In Originalarbeit 3 werden die Relaxationszeiten innerhalb von klarzelligen Nierenzellkarzinomen auf ihre Aussage hinsichtlich des Malignitätsgrads evaluiert, in Originalarbeit 4 wird die periläsionale Zone angrenzend an Leberherdbefunde hinsichtlich ihrer Aussage zu Benignität oder Malignität der jeweiligen Läsion untersucht.

II.III.a. Natives T1-Mapping als In Vivo-Biomarker zur Identifizierung höhergradig-maligner Nierenzellkarzinome: Korrelation mit histopathologischen Befunden (Originalarbeit 3)

Adams LC, Ralla B, Jurmeister P, Bressemer KK, **Fahlenkamp UL**, Hamm B, Busch J, Makowski MR.

Native T1 Mapping as an In Vivo Biomarker for the Identification of Higher-Grade Renal Cell Carcinoma: Correlation With Histopathological Findings.

Invest Radiol. 2019 Feb;54(2):118-128.

<https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000515>

In dieser Arbeit wurden die nativen T1-Relaxationszeiten in den Läsionen selbst gemessen und die Ergebnisse mit der histologisch bestimmten Volumenfraktion des Kollagens korreliert. Hierfür wurden insgesamt 68 Patienten mit einer abdominellen MRT-Bildgebung bei 1,5 Tesla untersucht, von denen 60 die Einschlusskriterien erfüllten: 30 Patienten mit Nierenzellkarzinom, die nachfolgend eine partielle oder radikale Nephrektomie mitsamt histopathologischem Grading gemäß der International Society of Urological Pathology (ISUP) erhielten sowie 30 Patienten ohne renale Raumforderungen. Die T1-Werte wurden mittels Region-of-Interest (ROI)-Messungen auf T1-maps erhoben, die Quantifizierung der Kollagenfraktion erfolgte histopathologisch mittels Piko-Siriusrot-Färbung. Die nativen T1-

Werte waren bei niedriggradigen Nierenzellkarzinomen (ISUP 1 und 2) signifikant niedriger als bei höhergradigen Nierenzellkarzinomen (ISUP 3 und 4; $P < 0.001$). Ein cut-off-Wert von 1101 ms differenzierte mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 85% und einer Genauigkeit von 90% höhergradige von niedriggradigen Tumoren. Die nativen T1-Werte waren signifikant mit der histologischen Kollagenvolumenfraktion assoziiert, so dass das native T1-Mapping einen in vivo-Biomarker für die Differenzierung von Nierenzellkarzinomen und somit einen erhöhten diagnostischen Wert im Vergleich zur rein qualitativen MR-Bildgebung darstellen kann.

II.III.b. Natives T1 Mapping für die Beurteilung der periläsionalen Zone bei Metastasen und benignen Herdbefunden in der Leber (Originalarbeit 4)

Fahlenkamp UL, Ziegeler K, Adams LC, Böker SM, Engel G, Makowski MR.

Native T1 mapping for assessment of the perilesional zone in metastases and benign lesions of the liver.

Sci Rep. 2020 Jul 30;10(1):12889.

<https://doi.org/10.1038%2Fs41598-020-69819-w>

Angrenzend an Metastasen ist das Leberparenchym oft histopathologisch verändert, selbst wenn das rein visuelle Erscheinungsbild auf MRT-Bildern unauffällig ist. Diese Studie sollte untersuchen, ob in derlei Fällen die T1-Relaxationszeiten des unmittelbar periläsionalen Gewebes Veränderungen aufweisen und, falls ja, ob es hierbei Unterschiede zwischen Metastasen und benignen Läsionen gibt. Hierfür wurden die Bilddaten von insgesamt 113 Patienten hinsichtlich Metastasen, solider benigner Läsionen und Zysten ausgewertet. Regions-of-interest, welche die Läsion sowie eine schmale und eine breitere periläsionale Zone enthielten, wurden auf T1-maps eingezeichnet und innere periläsionale Zone (IPZ) beziehungsweise äußere periläsionale Zone (OPZ) genannt. Es wurden sowohl das einfache Verhältnis wie auch das Verhältnis der Gradienten zwischen der IPZ und der gesamten periläsionalen Zone (EPZ) berechnet. Bei den 44 Patienten im Kollektiv, deren Leber eine oder mehrere Läsionsarten aufwies, war bei den Metastasen das einfache Verhältnis zwischen IPZ und OPZ sowie der durchschnittliche EPZ Gradient signifikant höher als für solide und zystische benigne Läsionen, die Größe der Läsion spielte dabei keine Rolle. Insofern wurde als Fazit dieser Studie angesehen, dass die nativen T1-Relaxationszeiten der periläsionalen Zone hilfreich für die Einschätzung der Dignität von Leberläsionen sein können.

II.IV. Bildgestützte Darstellung der Leberfunktion

Als Standard für eine bildgestützte Leberfunktionsmessung werden üblicherweise nuklearmedizinische Untersuchungen, z.B. die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie mittels ^{99m}Techne- tium-Mebrofenin, angesehen. Durch die Messung von Relaxationszeiten bietet allerdings auch die MRT-Bildgebung einen Ansatz für eine Quantifizierung der Leberfunktion. Die hier vorgestellten Studien beleuchten die Möglichkeiten der bildgebenden Beurteilung der Leberfunktion durch Messung der nativen T1- und T2-Relaxationszeiten sowie der T1-Relaxationszeiten nach Applikation von Gd-EOB-DTPA.

II.IV.a. Korrelation der nativen T1- und T2 Relaxationszeiten mit Laborparametern zur Überprüfung der Lebersynthesefunktion: Eine Pilotstudie (Originalarbeit 5)

Fahlenkamp UL, Kunkel J, Neumann K, Ziegeler K, Adams LC, Engel G, Böker SM, Makowski MR.

Correlation of Native Liver Parenchyma T1 and T2 Relaxation Times and Liver Synthetic Function Tests: A Pilot Study
Diagnostics 2021

<https://doi.org/10.3390/diagnostics11061125>

In dieser Studie wurden die Daten von 94 Patienten, welche eine Leber-MRT erhalten hatten, ausgewertet. Bei diesen Patienten waren zusätzlich zu den Standardsequenzen native T1- und T2-maps sowie T1-maps 20 Minuten nach Applikation von Gd-EOB-DTPA akquiriert und die Assoziationen dieser Werte zu den Laborparametern Serumalbumin, Bilirubin und INR überprüft worden.

Bei Patienten mit Leberzirrhose zeigte Albumin eine negative Korrelation mit sämtlichen akquirierten Relaxationszeiten, was bei Patienten ohne Zirrhose so nur für die nativen T1-Werte nachzuweisen war. Bei sämtlichen Patienten korrelierte das Bilirubin signifikant mit den T1-Relaxationszeiten nach Gd-EOB-DTPA-Applikation, eine Korrelation von Bilirubin und nativen T1-Relaxationszeiten bestand nur bei Patienten mit Leberzirrhose. Bei pathologisch erhöhtem INR waren die Relaxationszeiten nach Kontrastmittelgabe signifikant erhöht. Zum

Einen bestätigen somit die Ergebnisse den Wert des T1-Mappings in der hepatobiliären Phase nach Applikation von Gd-EOB-DTPA, zum Anderen zeigt sich über die Korrelation der nativen T1-Werte mit dem Serumalbumin bei sämtlichen Patienten aber auch ein möglicher Einfluss der Lebersynthesekapazität auf die T1-Relaxationszeiten.

II.IV.b. Die intrazelluläre Akkumulationskapazität von Gd-EOB-DTPA: Initiale Ergebnisse für einen neuartigen Biomarker der Leberfunktion (Originalarbeit 6)

Fahlenkamp UL, Ziegeler K, Adams LC, Böker SM, Engel G, Makowski MR.

Intracellular accumulation capacity of gadoxetate: initial results for a novel biomarker of liver function.

Sci Rep. 2020 Oct 22;10(1):18104.

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-75145-y>

Das Potential der Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA zur Darstellung der Leberfunktion über die Retention des Kontrastmittels in den Leberzellen ist in vorangegangenen Studien beschrieben worden (Haimerl et al., 2016; Nilsson et al., 2013; Yamada et al., 2011). In der kardialen Bildgebung werden pathologische Veränderungen des Parenchyms quantitativ über die Berechnung des Extrazellulärvolumens (ECV) charakterisiert (Kellman, Wilson, Xue, Ugander, et al., 2012). Auf Basis dieser beiden Aspekte sollte diese Studie untersuchen, ob eine an die Berechnung ECV angelehnte Berechnung der intrazellulären Akkumulationskapazität (IAC) von Gd-EOB-DTPA einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen im Vergleich zur in anderen Studien beschriebenen Reduktionsrate (RR) (Liu et al., 2020) darstellen würde.

105 Patienten wurden zusätzlich zur Standard-MRT mit modifizierten Look-Locker-Sequenzen zur Messung der Relaxationszeiten vor und nach Kontrastmittelgabe untersucht. IAC und RR wurden berechnet und mit dem Serumalbuminwert als Marker der Lebersynthesefunktion verglichen. Während IAC und RR ähnlich signifikante Werte für die Unterscheidung von Patienten mit und ohne Leberzirrhose zeigten, war die Korrelation zwischen IAC und Albumin besser als diejenige zwischen RR und Albumin.

Letztlich wurde das Fazit gezogen, dass die Formel zur Berechnung des ECV zur Berechnung der IAC von Gd-EOB-DTPA in Hepatozyten transferiert werden kann und dass die IAC daher möglicherweise einen robusten, von Untersuchungsgerät und –sequenz weitgehend unabhängigen Parameter zur Bestimmung der Lebersynthesefunktion darstellen kann.

II. Diskussion

Die Weiterentwicklung von Therapiemöglichkeiten erfordert eine immer präzisere Bildgebung, denn auch die Behandlungsmethoden zahlreicher Erkrankungen werden immer zielgerichteter. Im Falle der Leber ist es zum Beispiel therapeutisch ein großer Unterschied, ob eine oder mehrere Metastasen vorliegen und wie diese lokalisiert sind.

Die vorgelegte Arbeit hatte zum Ziel, unterschiedliche Ansätze zur Verbesserung und Erweiterung der Oberbauchbildgebung mit besonderer Berücksichtigung der Leberbildgebung auf ihren Wert hin zu überprüfen. Dabei reichten die eingesetzten Methoden von der Patienteninstruktion vor der Untersuchung bis hin zu modernen, quantitativen Verfahren, welche teilweise bereits in anderen Bereichen der Bildgebung, insbesondere der kardialen, etabliert sind, in der Oberbauchbildgebung bisher aber keinen nennenswerten Stellenwert hatten. Außerdem sollte die Bildgebung mit dem hepatozytenspezifischen Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA eine besondere Berücksichtigung erfahren, da diese von großem Wert für Leberbildgebung ist und dabei sowohl technische Herausforderungen, aber auch neue, wertvolle Ansätze bietet.

Nachdem in der Einleitung die wesentlichen theoretischen Grundlagen der angewendeten Techniken erläutert worden sind, soll in der folgenden Diskussion primär auf die eigenen Ergebnisse und deren Relevanz im klinischen Kontext eingegangen werden.

Gegliedert wird die Diskussion in drei Abschnitte, wobei im ersten eine allgemeinere Einflussnahme auf die Bildqualität thematisiert wird, im zweiten auf die Kontrastverstärkung zur Detektion fokaler Läsionen und im dritten auf die Einsatzmöglichkeiten der Relaxometrie eingegangen wird.

III.I. Besondere Herausforderungen und Möglichkeiten der Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA

Die Bildgebung mit Gd-EOB-DTPA hat heutzutage einen sehr hohen Stellenwert in der Leberbildgebung, da die selektive Aufnahme des Kontrastmittels durch Leberzellen in Abhängigkeit ihrer Funktion eine präzise Unterscheidung zwischen Leberzellen und Nicht-Leberzellen erlaubt und außerdem auf diese Weise auch Rückschlüsse auf die Funktion des vorhandenen Lebergewebes zulässt (Poetter-Lang et al., 2020; Van Beers et al., 2012). Dieses Charakteristikum tritt in der hepatobiliären Phase zu Tage, also ab etwa 20 Minuten nach bolusförmiger Applikation des Kontrastmittels (Hamm et al., 1995). Für eine umfassende Diagnostik sind zusätzlich auch die dynamischen Kontrastierungsphasen erforderlich, da eine präzise Darstellung der Kontrastmittelkinetik für die Entitätsbeurteilung fokaler Läsionen entscheidend ist und, insbesondere vor der Evaluation von chirurgischen Therapieverfahren, auch eine Darstellung der großen Lebergefäße sinnvoll sein kann. Neben den technischen Herausforderungen, die jede Kontrastmittelgabe mit sich bringt wie der starken Veränderung der Kontrastmittelkonzentration während des Füllens des zentralen k-Raumes und der Synchronisierung zwischen Bolusapplikation und Scanbeginn, sind im Falle von Gd-EOB-DTPA zusätzlich Atemartefakte kurz nach Applikation des Kontrastmittels beschrieben worden, bei denen es sich mutmaßlich eine substanzassoziierte Nebenwirkung handelt (Bashir et al., 2014; Davenport et al., 2014) und die einen nachteiligen Einfluss auf die Qualität der Bilder in der arteriellen Phase haben.

Generell gilt, dass kürzere Akquisitionszeiten Bewegungsartefakte vermindern können. Eine Verkürzung der Akquisitionszeit um etwa die Hälfte bei erhaltener räumlicher Auflösung ist Kennzeichen des in Originalarbeit 1 verwendeten CAIPIRINHA-Rekonstruktionsalgorithmus (Breuer et al., 2005; Breuer et al., 2006; Dietrich, Raya, Reeder, Reiser, & Schoenberg, 2007). Aufgrund des hier aber effizienteren Einsatzes der Spulenempfindlichkeiten wird die Geräuschverstärkung in der parallelen Bildgebung reduziert, so dass die Vorteile des zweidimensionalen Algorithmus von CAIPIRINHA gegenüber dem konventionellen eindimensionalen Algorithmus der parallelen Bildgebung überwiegen und zu einem verbesserten Signal-Rausch-Verhältnis sowie einer Reduktion der damit verbundenen Artefakte führen (Riffel et al., 2013; M. H. Yu et al., 2013). Der zweite Ansatz, um die atembedingten Artefakte zu reduzieren, lag in Originalarbeit 1 in der eingesetzten Technik eines dezelerierten, letztendlich aber normalen Atemmusters mit rhythmisch wiederholtem Atemanhalten von ca. 10,4 Sekunden ähnlich der Atemtechnik, die z.B. beim Brustschwimmen eingesetzt wird. Dieser Herangehensweise lag die Kenntnis zu Grunde,

dass der von zentral gesteuerte Atemrhythmus auch Atemkommandos überdauert und diese dementsprechend leichter unwillkürlich gestört werden können (Parkes, 2006), während ein prinzipiell normales Atemmuster robuster gegenüber Störeinflüssen zu sein scheint. Kombiniert wurde diese Atemmethode mit einer im selben Rhythmus wiederholten Bildakquisition. Vermieden wurde die ansonsten typischerweise eingesetzte Synchronisation von Bolus und Bildakquisition durch individuelle Planung, die zwar im Prinzip zu guten Ergebnissen führen kann, aber zu einer insgesamt verlängerten Untersuchungszeit führt und durch die schnelle Abfolge von Atemkommandos in sich das Risiko von Atemartefakten birgt. Außerdem beinhaltet diese Herangehensweise eine gewisse Komplexität und dadurch Untersucherabhängigkeit. Im Gegensatz hierzu handelt es sich bei der in Originalarbeit 1 eingesetzten Strategie einer rhythmisch wiederholten Akquisition um ein Standardprotokoll, das dementsprechend weniger untersucherabhängig ist. Es konnte gezeigt werden, dass mit diesem Untersuchungsablauf schwere Artefakte, welche die diagnostische Qualität beeinträchtigen, sehr selten sind. Bei den im Rahmen der Studie aufgetretenen Artefakte handelte es sich meist um sehr milde Artefaktformen bedingt durch die Oberflächenspulen sowie die parallele Bildgebung, welche aber die Bildinterpretation nicht beeinträchtigten und in ähnlicher Weise auch aus anderen Studien bekannt sind (Riffel et al., 2013; M. H. Yu et al., 2013). Zwar lässt die Akquisitionszeit von 20 Sekunden meist nicht die Akquisition von sowohl einer früharteriellen als auch arteriell-dominierenden Phase beim selben Patienten zu und es kann letztlich auch nicht vorhergesagt werden, in welcher Phase die Bilder beim individuellen Patienten akquiriert werden. Allerdings zeigte Originalarbeit 1, dass bei allen Patienten zumindest eine arterielle Phase ohne Atemartefakte akquiriert werden konnte. Dies gelang auch bei Patienten mit veränderter Hämodynamik im Rahmen einer Leberzirrhose (Purysko et al., 2012), in deren Fall eine individuelle Planung durchaus schwierig sein kann, bei denen aber die Darstellung einer präzisen Kontrastmitteldynamik von vorhandenen Leberläsionen von besonderer Bedeutung für die Differenzierung zwischen dysplastischen Knoten und hepatozellulären Karzinomen ist (McEvoy et al., 2013). Ein anderer Vorteil dieser Methodik ist, dass eine über die verschiedenen Akquisitionen weitgehend gleichbleibende Einatemtiefe erreicht werden konnte. Vermutlich schöpft Originalarbeit 1 allerdings noch nicht das volle Potential der Methode für die Einatemtiefe aus: Da der relativ größte Shift in der z-Achse jeweils in der ersten Phase auftauchte, bietet es sich vermutlich an, diese spezielle Atemtechnik bereits mehrere Zyklen vor der

Kontrastmittelapplikation und nicht erst gemeinsam mit ihr zu starten um während der Bildakquisition beim Patienten bereits eine gewisse Habituation an diese besondere Atemweise erreicht zu haben.

In der hepatobiliären Phase spielen Atemartefakte üblicherweise keine nennenswerte Rolle, da sich der Patient zu diesem Zeitpunkt bereits an den Untersuchungsablauf gewöhnt hat und der Gleichgewichtszustand der Kontrastmittelverteilung bei Bedarf auch eine Wiederholung der Untersuchungssequenz erlaubt. In Kombination mit einer fettgesättigten, T2-gewichteten Sequenz und eventuell einer diffusionsgewichteten Sequenz handelt es sich hierbei um die wichtigste Messung zur Detektion von Lebermetastasen (Haimerl et al., 2013; Zech et al., 2013). Einen entsprechenden Rang nimmt sie daher im gesamten Untersuchungsablauf ein, denn das Vorhandensein von Metastasen (Cardoso et al., 2017; Senkus et al., 2015; Van Cutsem et al., 2016) ist entscheidend für die meisten Krebstherapieschemata. Aber auch Patienten mit bekannten Metastasen profitieren von einer optimalen Bildgebung der hepatobiliären Phase, insbesondere wenn eine chirurgische Therapie geplant ist (Van Cutsem et al., 2016) oder wenn ihr Leberparenchym durch z.B. eine vorausgegangene Chemotherapie bereits so verändert ist, dass Standardsequenzen mit dem Kontrast zwischen dem Leberparenchym und noch vorhandenen Metastasen an ihre Grenzen geraten (Donati et al., 2022). Denn unabhängig vom Erscheinungsbild in früheren Phasen nach der Kontrastmittelapplikation stellen sich sämtliche Metastasen in der hepatobiliären Phase hypointens zum umgebenden Leberparenchym dar, da die nicht-hepatozytären Zellen der Metastasen im Gegensatz zu den Hepatozyten Gd-EOB-DTPA nicht retinieren. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist der dadurch entstehende Kontrast allerdings weniger hoch, da hier bereits die Gd-EOB-DTPA-Aufnahme des allgemeinen Leberparenchyms reduziert ist (Poetter-Lang et al., 2020). Auch durch das den Läsionen eigene T1-Signal wird der Kontrast reduziert. Wie in der Einleitung beschrieben, kann hier aber durch die Anwendung eines Inversionspulses, der dieses Signal unterdrückt, der Kontrast wieder vergrößert werden.

In Originalarbeit 2 wurden alle wesentlichen Bildparameter zwischen der Standard-VIBE-Sequenz und der PSIR-Sequenz angeglichen. Der Erfolg der aus der kardialen Bildgebung übernommenen Sequenz wurde von einem deutlich höheren Kontrast zwischen Läsion und Parenchym auf der PSIR-Sequenz reflektiert und führte teilweise sogar zu einer höheren

Detektionsrate von sehr kleinen Metastasen. Dass die Läsionsgröße dabei z.T. minimal überschätzt wurde, ist in erster Linie auf ein durch diesen erhöhten Kontrast bedingtes Artefakt zurückzuführen. Dieses sollte in diesem Kontext allerdings auch nicht als Nachteil angesehen werden, sondern ist eher als unterstützend im Hinblick auf die Detektion von Kleinstläsionen zu bewerten.

III.II. Anwendungsmöglichkeiten der Relaxometrie

Das vorangegangene Kapitel beschäftigte sich mit der Optimierung von qualitativen Aspekten der Leberbildgebung. Der nun folgende Abschnitt beleuchtet die Anwendung der Messung von Relaxationszeiten als quantitativem Verfahren.

Die Messung von Relaxationszeiten ist bisher in der Leberbildgebung unterrepräsentiert. Zwar haben sich einige Studien mit der Frage der Quantifizierung der Leberfunktion unter Zuhilfenahme von Gd-EOB-DTPA auseinandergesetzt (Bastati et al., 2020; Huh et al., 2019; Ippolito et al., 2019; Nakagawa et al., 2017; Theilig et al., 2020; Theilig et al., 2019), diese allerdings basierten primär auf der Messung von Signalintensitäten, welche letztendlich den Nachteil haben, dass die absoluten Werte weder auf andere Sequenzen als die verwendeten noch auf andere Feldstärken oder gar andere Gerätetypen übertragbar sind.

Im Folgenden soll daher dargelegt werden, wie die Messung von Relaxationszeiten als quantitatives Verfahren die rein qualitative, visuelle Auswertung ergänzen kann. Auf den technischen Hintergrund wurde in der Einleitung eingegangen.

III.II.a. Dignitätseinschätzung fokaler Läsionen der Oberbauchorgane

Zunächst werden die Ergebnisse der beiden Originalarbeiten diskutiert, die sich mit der Verwendung der nativen T1-Relaxometrie bei der Dignitätsbestimmung von fokalen Läsionen befassen.

Wie in der Einleitung ausgeführt, handelt es sich im Falle der T1-Zeit um die longitudinale Relaxation, welche eine gewebespezifische Eigenschaft ist. Diese ist theoretisch unabhängig, in der Praxis im Vergleich zu anderen Verfahren zumindest aber deutlich weniger abhängig von Sequenzparametern, Gerätetypus oder –hersteller und lässt sich somit prinzipiell auch zwischen unterschiedlichen Untersuchungsstandorten vergleichen. In der kardialen Bildgebung ist diese Methodik zum Beispiel für die nicht-invasive Einschätzung von fokalen oder diffusen Myokardfibrosen etabliert (Iles et al., 2008; Minegishi et al., 2019), da die im Rahmen einer Fibrose auftretende vermehrte Kollagenablagerung die T1-Relaxationszeit verlängert (Nakamori et al., 2018).

Zur Überprüfung der Frage, ob sich dies auch an Organen des Oberbauchs reproduzieren ließe, boten sich am hiesigen Standort aus Gründen der Fallzahlen Nierenzellkarzinome und hier der häufigste Subtyp des klarzelligen Nierenzellkarzinoms an: Es ist bekannt, dass höhergradige, klarzellige Nierenzellkarzinome histologisch durch eine sarkomatoide Entdifferenzierung einen höhergradigen Kollagengehalt aufweisen (Delahunt, Bethwaite, McCredie, & Nacey, 2007). Diesen Zusammenhang konnte Originalarbeit 3 letztlich in Form verlängerter T1-Zeiten bei höhergradigen Karzinomen und kürzeren T1-Zeiten bei niedrigmalignen Karzinomen darstellen und auf diese Weise bereits bildgebend direkte Rückschlüsse auf die Graduierung geben. Wohl wurden auch Überschneidungen zwischen den unterschiedlichen ISUP-Graden mit einer bildbasierten Überschätzung des Tumorgads in bis zu 12,5% der Fälle gesehen, letztendlich bestand für die ISUP-Grade 3 und 4 aber eine 100%ige Sensitivität, so dass das native T1-Mapping einen in vivo-Biomarker für die Differenzierung von Nierenzellkarzinomen und somit einen erhöhten diagnostischen Wert im Vergleich zur rein qualitativen MR-Bildgebung darstellen kann.

Lebermetastasen werden im Gegensatz zu klarzelligen Nierenzellkarzinomen in nur einem kleinen Teil der Fälle komplett reseziert und histologisch aufgearbeitet. Oftmals werden sie nach einer bioptischen Sicherung einer medikamentösen Tumortherapie zugeführt. Außerdem stellen sie ein sehr heterogenes Kollektiv dar, so dass hier eine Korrelation zwischen den Relaxationszeiten und histologischen Aspekten mit dem rekrutierbaren Kollektiv zum jetzigen Zeitpunkt nicht weiterführend erschien. Hingegen ist bekannt, dass visuell noch unauffälliges Parenchym angrenzend an metastatische Läsionen bereits

mikroskopische Veränderungen aufweisen kann, wofür als zugrundeliegend eine maligne oder entzündliche Zellinfiltration, die desmoplastische, d.h. bindegewebebildende Reaktion, die Kompression des umgebenden Parenchyms sowie die Proliferation vaskulärer wie auch biliärer Strukturen diskutiert und sowohl experimentell (Ni et al., 1993) wie auch bei Patienten histopathologisch nachgewiesen wurden (Kanematsu et al., 2003; Semelka, Hussain, Marcos, & Woosley, 2000). Bildgebend wurde die periläsionale Zone bisher mittels kontrastverstärkter Herangehensweisen untersucht und ein frühes ringförmiges Enhancement als charakteristisch für Metastasen beschrieben (Kanematsu et al., 2003; Ni et al., 1993; Semelka et al., 2000; J. S. Yu & Rofsky, 2006). Die Annahme, die Originalarbeit 4 zu Grunde lag, bestand darin, dass der Großteil der für dieses ringförmige Enhancement ursächlichen Veränderungen auch zu Alterationen der nativen Relaxationszeit führen würde und dass, während T2-Relaxationszeiten hauptsächlich durch den Wassergehalt bestimmt werden und daher primär Ödem abbilden, T1-Relaxationszeiten zwar auch durch Veränderungen des Wassergehalts, aber auch durch Veränderungen im lokalen molekularen Umfeld bedingt sind (Seraphim, Knott, Augusto, Manisty, & Moon, 2019). Letztlich konnte in Originalarbeit 4 dann auch gezeigt werden, dass es in der Leber einen periläsionalen Gradienten der T1-Relaxationszeiten gibt, mit höheren T1-Werten direkt angrenzend an die Läsion und niedrigeren T1-Werten weiter peripher und dass dieser Gradient im Falle von Metastasen signifikant größer als im Falle von benignen Läsionen ist. Der Unterschied zwischen benignen Läsionen und Zysten, deren perifokale Zone im Rahmen dieser Arbeit im Sinne einer Negativkontrolle ebenfalls untersucht wurde, war hingegen nicht signifikant. Der geringfügige Gradient, der auch angrenzend an Zysten gesehen wurde, könnte durch den raumfordernden Effekt bedingt sein, da dieser mit seinem Einfluss auf den Diffusionskoeffizienten von Protonen auch einen Effekt auf die T1-Relaxationszeit haben dürfte (Giannini, Testa, & Savarino, 2005).

Als Fazit dieser Arbeit wurde letztendlich gezogen, dass die Messung der perifokalen T1-Relaxationszeit auch ohne die Gabe von Kontrastmittel Rückschlüsse auf die Dignität einer Läsion erlaubt, was nicht zuletzt wünschenswert ist, weil jede Kontrastmittelgabe auch die Gefahr von Nebenwirkungen birgt (Gulani et al., 2017; Kahn et al., 2017; Layne, Dargan, Archer, & Wood, 2018). Der hier untersuchte Ansatz reiht sich zudem in die neue Methodik der Texturanalyse ein, welche ebenfalls initiale positive Resultate im Sinne von Texturveränderungen vor ihrer visuellen Wahrnehmbarkeit zeigen, unabhängig davon, ob

diese Veränderungen durch die metastatischen Zellen selbst oder durch die reaktiven Veränderungen im umgebenden Leberparenchym bedingt sind (Becker et al., 2018).

III.II.b. Beurteilung der Leberfunktion

Bereits im vorangegangenen Abschnitt wurde angeführt, dass vermehrte Kollagenablagerungen im Rahmen von kardialen Fibrosen zu Verlängerungen der T1-Relaxationszeiten führen (Iles et al., 2008; Nakamori et al., 2018). Ähnliches konnte auch bereits für die Leber gezeigt werden, insofern als dass T1-Relaxationszeiten umso länger sind, je höher auch der histologisch angegebene hepatische Fibrosegrad ist (Banerjee et al., 2014; Hoad et al., 2015; Pavlides et al., 2016). Auch haben vorangegangene Studien gezeigt, dass über die T1-Zeit Patienten in solche mit und ohne eine chronische Lebererkrankung gemäß Child-Pugh-Score, welcher im Zusammenhang mit dem histopathologisch gemessenen Fibrosegrad steht (Foucher et al., 2006; Hashimoto et al., 2006) unterteilt werden konnten (Cassinotto et al., 2015; Heye et al., 2012). Der Bezug zwischen nativen T2-Relaxationszeiten und chronischen Lebererkrankungen ist weniger gut untersucht, jedoch scheinen sich auch die T2-Zeiten mit höherem Child-Pugh Stadium zu verlängern, wenn auch hier keine signifikanten Korrelationen nachzuweisen waren (Heye et al., 2012). Da neben dem Fibrosegrad aber auch bestimmte funktionelle Eigenschaften den Child-Pugh-Score bestimmen, lag es nahe, den Einfluss der Lebersyntheseleistung auf die Relaxationszeiten genauer zu untersuchen. Weil Serumalbumin auch bei Patienten ohne bekannte oder nennenswerte Leberfunktionsstörung oft in der klinischen Routine bestimmt wird, wurde es in Originalarbeit 5 als Surrogatparameter der Lebersynthesefunktion ausgewählt. Es konnte gezeigt werden, dass die T1-Relaxationszeiten des Leberparenchyms mit dem Serumalbumin sowohl bei Patienten mit als auch ohne Zirrhose korrelieren und dies teilweise sogar besser als der ebenfalls durch seine Relaxationszeit bestimmte Gd-EOB-DTPA-Uptake, der als Marker für die Integrität von Leberzellen angesehen werden kann (Asenbaum et al., 2017; Georgiou et al., 2017; Katsube et al., 2011; Zhou et al., 2017). Fibrotische Veränderungen scheinen insofern nicht der einzige Grund für Veränderungen der T1-Relaxationszeit zu sein, da auch bei Patienten ohne Leberfunktionsstörung die T1-Relaxationszeit des Leberparenchyms in Abhängigkeit des Serumalbuminspiegels variiert. Vermutlich liegt der

Grund dafür darin, dass die Leber für 85-90% des zirkulierenden Proteinvolumens verantwortlich zeichnet und Albumin letztendlich 55% des Gesamtplasmaproteins ausmacht (Trefts, Gannon, & Wasserman, 2017).

Originalarbeit 5 schließt sich aber auch anderen Studien mit der Aussage an, dass die T2-Relaxationszeiten im Gegensatz zu den T1-Relaxationszeiten einen deutlich geringeren Wert in der Beurteilung des Parenchyms haben. Auch hier wurde letztendlich nur eine geringe Korrelation bei Patienten mit Zirrhose gesehen, dies womöglich passend zu der Erkenntnis, dass ein gewisser Grad an Entzündung - und demzufolge auch dem mittels T2-Mapping nachweisbaren Ödem - auch bei Leberfibrosen präsent ist. Hingegen konnte Originalarbeit 5 auch die signifikant mit dem Serumalbuminwert korrelierende Verkürzung der T1-Relaxationszeit in Folge der Aufnahme von Gd-EOB-DTPA in Hepatozyten und somit den Wert von Gd-EOB-DTPA für eine semiquantitative Beurteilung der Leberfunktion bestätigen.

Bei der Messung und Verwendung von T1-Relaxationszeiten nach Kontrastmittelgabe darf allerdings nicht vergessen werden, dass diese Werte auch durch die Dosis und die Konzentration des Kontrastmittels, den Zeitabstand zwischen Applikation und Bildakquisition, die Wash-Out-Rate und letztendlich auch den Hämatokrit des Patienten beeinflusst werden. Der Einfluss des Hämatokrits beruht darauf, dass Gadolinium nach intravenöser Gabe im Plasma verbleibt und nicht in intakte rote Blutkörperchen eintritt (Gai et al., 2011; Mewton, Liu, Croisille, Bluemke, & Lima, 2011) und somit der Hämatokrit das Verteilungsvolumen bestimmt. In der kardialen Bildgebung ist vor diesem Hintergrund eine Methode entwickelt worden, welche durch die Kalibrierung der T1-maps auf das Blut einschließlich des Hämatokrits zumindest einige der genannten Einflussfaktoren einzudämmen vermag und die Berechnung des prozentualen Anteils des nicht-zellulären Gewebes (Extrazellulärvolumen, ECV) basierend auf der Annahme eines Gleichgewichts zwischen dem intravaskulären Kompartiment und dem extrazellulären Kompartiment ermöglicht (Kellman, Wilson, Xue, Bandettini, et al., 2012; Kellman, Wilson, Xue, Ugander, et al., 2012; Lee et al., 2011). Als gewissermaßen intuitive Maßeinheit ist dieser Parameter mittlerweile in der kardialen Bildgebung etabliert (Messroghli et al., 2017; Moon et al., 2013).

Da die meisten der hier genannten Einflussfaktoren auch in der hepatischen Bildgebung von Relevanz sind, wurde angenommen, dass auch hier eine Kalibrierung auf Blut mitsamt des

Hämatokrits von Nutzen sein würde. Während extrazelluläre Kontrastmittel in der Äquilibriumphase ein Gleichgewicht zwischen Extrazellulärraum und Intravaskulärraum ohne nennenswerte zelluläre Aufnahme zeigen, kann man im Fall von Gd-EOB-DTPA in der hepatobiliären Phase von einer primär intrazellulären Akkumulation ausgehen, während zwischen intravaskulärem und extrazellulärem Kompartiment ein Gleichgewicht auf sehr niedrigem Niveau herrschen dürfte (Zizka, Klzo, Ferda, Mrklovsky, & Bukac, 2007). Entsprechend wurde für die Berechnung der intrazellulären Akkumulationskapazität (IAC) die ECV-Formel um die Subtraktion eines niedrigen, extrazellulären Anteils angepasst. Die IAC kann von nahe 0, was keine relevante Gd-EOB-DTPA Aufnahme beziehungsweise eine Akkumulation ähnlich der von Blut bedeutet, bis hin zu 8 reichen, wobei dies eine starke Akkumulation von Gd-EOB-DTPA auf der Basis von gut funktionierenden Hepatozyten kennzeichnet. Zur Validierung wurde in Originalarbeit 6 diese Art der Berechnung der Leberfunktion mit einer anderen Herangehensweise unter Verwendung der Relaxometrie vorgestellt, welche als Reduktionsrate (RR) bezeichnet und bei der die Fraktion des anreichernden Lebergewebes als Surrogatparameter für die Leberfunktion vorgestellt wurde und welche durch Unterschiede in der T1-Relaxationszeit von Leber und Milz vor und nach Kontrastmittelgabe errechnet wird (Liu et al., 2020). Darüber hinaus erfolgte auch hier der Vergleich zum Serumalbumin, welcher als Surrogatparameter der Lebersynthesefunktion angesehen wird. Letztlich konnte gezeigt werden, dass die so berechnete Maßeinheit der intrazellulären Akkumulationskapazität sowohl gut mit der Reduktionsrate als auch mit Serumalbumin als vereinfachtem Surrogatparameter für die Leberfunktion korreliert. Im Vergleich zu der oben beschriebenen Berechnung der Reduktionsrate war zudem die Korrelation zwischen intrazellulärer Akkumulationskapazität und Serumalbumin höher, was die Annahme bestärkt, dass eine Kalibrierung der T1-Relaxationszeiten auf Blut samt Hämatokrit gewisse Störfaktoren ausspart (Lee et al., 2011).

III.III. Limitationen

Zum Schluss sollen noch einige Grenzen benannt werden, die den Geltungsbereich dieser Arbeit einschränken. Diese liegen z.T. in den Studienbedingungen selbst, wie z.B. der Qualität des Vergleichsstandards der Blutproben, da diese im Rahmen der klinischen Routine

und nicht durch ein spezielles Studienprotokoll in jeweils identischem Abstand zur MR-Untersuchung und identischem Ausmaß erhoben werden konnten. Andere Grenzen sind den angewendeten Techniken inhärent, wie z.B. die Tatsache, dass Relaxationszeiten zwar eine Gewebeeigenschaft und damit formal von äußeren Einflussfaktoren unabhängig sind, es aber praktisch einige Aspekte gibt (Piechnik & Jerosch-Herold, 2018), die zu Varianzen führen können, so dass es sich in der Anwendung von Relaxationszeiten letztendlich empfiehlt, für jedes Gerät eigene Referenzwerte zu erheben. Insofern können auch die hier vorgestellten Studien keine absoluten Werte anbieten, anhand derer allein die präzise Einschätzung einer renalen oder hepatischen Läsion oder einer Strukturveränderung der Leber möglich ist.

IV. Zusammenfassung

Die modernen Behandlungsmethoden von primären und sekundären Lebermalignomen sind heutzutage derartig speziell, dass sie ein Höchstmaß an Präzision in der prätherapeutischen wie auch in der Verlaufsbildgebung erfordern und zwar sowohl in Bezug auf die fokalen Läsionen selbst als auch in Bezug auf die Funktionalität des allgemeinen Lebergewebes. Ziel der vorliegenden Arbeit war die klinische Evaluation verschiedener, im Bereich des Oberbauchs bisher in dieser Form noch nicht eingesetzter Techniken zur Artefaktreduktion, Bildkontrastoptimierung und Quantifizierung des MR-Signals mit besonderem Fokus auf die Leber.

Zunächst wurde der Wert einer neuen Bildrekonstruktionsmethode sowie einer speziellen Atemtechnik untersucht, im Rahmen einer Leber-MRT mit Gd-EOB-DTPA Artefakte zu vermindern und auf diese Weise die Qualität der Bilder zu erhöhen (Originalarbeit 1). Es wurden 27 Patienten in einem 3T-MR-Tomographen untersucht und die Studiensequenz in unterschiedlichen Intervallen nach der Gabe des Kontrastmittels wiederholt. Die Qualität der Bilder wurde beurteilt, zudem erfolgte eine Klassifikation der Sequenzen hinsichtlich ihrer Perfusionsphasen und Kontrastcharakteristika. Außerdem wurden Artefakte sowie der Stand der Leber auf der z-Achse notiert. Im Ergebnis wurde die Qualität der Bilder im Mittel als sehr gut beurteilt und der Kontrast der Gefäße bei einem Großteil der Patienten als exzellent bewertet. Gute Bilder mit arterieller Kontrastierung wurden bei allen Patienten erzielt. Starke, durch Atmung bedingte Artefakte wurden nur bei einem Patienten und hier auch nur während der frühen arteriellen Phase gesehen. Insgesamt traten Artefakte bei 21 von 27 Patienten auf und wurden bei 19 davon als milde bewertet.

Des Weiteren wurde eine Technik aus der kardialen Bildgebung zur Beurteilung der Ausdehnung einer hepatischen Metastasierung verwendet (Originalarbeit 2): Die phasensensitive IR-Sequenz wurde eingesetzt, um den Kontrast zwischen gesundem Leberparenchym und den Metastasen zu verstärken. 40 Patienten mit verdächtiger oder bekannter hepatischer Metastasierung wurden bei 1,5 T untersucht und die im klinischen Standard angewandte, T1-gewichtete Gradientenechosequenz 20 Minuten nach Gabe von Gd-EOB-DTPA mit einer IR-Sequenz verglichen, welche das native Signal der vorhandenen Metastasen unterdrückte. Sowohl die allgemeine Bildqualität als auch die Abgrenzbarkeit

der Leberläsionen wurde verglichen, außerdem wurde jeweils das Verhältnis des Kontrasts zwischen Läsion und Leber berechnet. Von der IR-Sequenz wurde sowohl das Magnitudenbild als auch das phasensensitive Bild bewertet. Die generelle Bildqualität war sowohl bei den klinischen Standardsequenzen als auch bei den Magnitudenbildern der IR-Sequenz hoch, diejenige der phasensensitiven IR-Bilder war hingegen geringer. Sowohl auf den Magnituden- als auch auf den phasensensitiven Bildern war die subjektiv bestimmte Abgrenzbarkeit der Läsionen unabhängig von ihrer Größe höher im Vergleich zu den VIBE-Bildern, gleiches galt auch für das berechnete Kontrastverhältnis zwischen Läsionen und Leber.

In den weiteren Arbeiten wurde der Wert der Messung von Relaxationszeiten untersucht. In Originalarbeit 3 erfolgte die Messung der T1-Relaxationszeiten direkt in malignen Läsionen und wurde histopathologisch korreliert. Aufgrund der Fallzahlen erfolgte dies an klarzelligen Nierenzellkarzinomen. Hierfür wurden 30 an einem Nierenzellkarzinom erkrankte Patienten, die eine partielle oder radikale Nephrektomie einschließlich eines histopathologischen Gradings nach ISUP erhielten sowie 30 Patienten ohne Nierentumoren untersucht. Eine Quantifizierung der Kollagenfraktion erfolgte histopathologisch. Die T1-Relaxationszeiten waren bei niedriggradigen Nierenzellkarzinomen signifikant niedriger als bei höhergradigen Nierenzellkarzinomen. Mittels eines cut-off-Wertes von 1101 ms konnten mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 85% und einer Genauigkeit von 90% höhergradige von niedriggradigen Tumoren differenziert werden. Des Weiteren bestand eine signifikante Assoziation der nativen T1-Relaxationszeiten mit der histologisch bestimmten Kollagenvolumenfraktion. Das Fazit der Studie war daher, dass das native T1-Mapping als potentieller in vivo-Biomarker für die Differenzierung von Nierenzellkarzinomen gelten kann.

Außerdem wurde untersucht, ob die T1-Relaxationszeiten des unmittelbar an eine hepatische Läsion angrenzenden Gewebes bei blandem visuellen Erscheinungsbild Veränderungen aufwiesen und ob es hierbei Unterschiede zwischen den malignen Metastasen und benignen Läsionen gab (Originalarbeit 4). Zu diesem Zweck wurden die Bilder von 113 Patienten hinsichtlich Metastasen, soliden benignen Läsionen und Zysten ausgewertet. Areale, welche die Läsion sowie eine schmale und eine breitere periläsionale Zone enthielten, wurden auf T1-Karten eingezeichnet und als innere periläsionale Zone (IPZ) respektive äußere periläsionale Zone (OPZ) bezeichnet. Sowohl das einfache Verhältnis wie

auch das Verhältnis der Gradienten zwischen der IPZ und der gesamten periläsionalen Zone (EPZ) wurden berechnet. 44 Patienten im Kollektiv hatten eine oder mehrere Läsionsarten. Bei Metastasen war das einfache Verhältnis zwischen IPZ und OPZ sowie der durchschnittliche EPZ-Gradient signifikant höher als bei soliden und zystischen benignen Läsionen. Die T1-Werte der periläsionalen Zone waren bei Metastasen somit stärker alteriert als bei benignen Befunden, woraus geschlossen wurde, dass die Auswertung der T1-Relaxationszeiten hilfreich für die Beurteilung der Dignität von Leberläsionen sein könnte.

Die beiden letzten Studien befassten sich mit der bildgebenden Beurteilung der Leberfunktion durch Messung der nativen T1- und T2-Relaxationszeiten sowie der T1-Relaxationszeiten nach Applikation von Gd-EOB-DTPA. In Originalarbeit 5 wurden bei 94 Patienten zusätzlich zu den Standardsequenzen native T1- und T2-maps sowie T1-maps 20 Minuten nach Gabe von Gd-EOB-DTPA aufgenommen und die Assoziationen dieser Werte zu Laborparametern überprüft. Albumin zeigte bei Patienten mit Leberzirrhose eine negative Korrelation mit sämtlichen akquirierten Relaxationszeiten, was bei Patienten ohne Zirrhose so nur für die nativen T1-Relaxationszeiten nachzuweisen war. Die Ergebnisse erhärteten somit zum Einen den Wert des T1-Mappings in der hepatobiliären Phase, zum Anderen zeigte sich über die Korrelation der nativen T1-Werte mit dem Serumalbumin aber auch ein möglicher Einfluss der Lebersynthesekapazität auf die T1-Relaxationszeiten. Zuletzt wurde untersucht, ob eine an die aus der kardialen Bildgebung bekannte Berechnung des ECV angelehnte Berechnung der intrazellulären Akkumulationskapazität von Gd-EOB-DTPA (IAC) einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen im Vergleich zur in anderen Studien beschriebenen Reduktionsrate (RR) darstellen würde (Originalarbeit 6). Hier wurden bei 105 Patienten zusätzlich zur Standard-MRT die T1-Relaxationszeiten vor und nach Kontrastmittelgabe untersucht. Sowohl IAC als auch RR wurden berechnet und mit dem Serumalbuminwert als Marker der Lebersynthesefunktion verglichen. Sowohl RR als auch IAC zeigten signifikante Unterschiede bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose, während die Korrelation zwischen IAC und Albumin besser als diejenige zwischen RR und Albumin war. Letztlich wurde daher der Schluss gezogen, dass die Formel zur Berechnung des ECV zur Berechnung der IAC von Gd-EOB-DTPA in Hepatozyten transferiert werden und dass die IAC daher möglicherweise einen bildbasierenden Parameter zur Bestimmung der Lebersynthesefunktion darstellen kann.

Abschließend darf man zusammenfassen, dass die in dieser Arbeit vorgestellten Techniken sinnvoll zur Artefaktreduktion, Bildkontrastoptimierung beziehungsweise Quantifizierung des MR-Signals im Bereich des Oberbauchs eingesetzt werden können. Dabei kann hervorgehoben werden, dass die in diesem Rahmen vorgestellten Einsatzbereiche der MR-Relaxometrie die Chance einer nicht invasiven, tiefergehenden Gewebecharakterisierung und damit neue Aspekte, die rein visuellen Verfahren nicht zu entnehmen sind, bieten. Zum jetzigen Zeitpunkt sind sicherlich die Messungen alleine betrachtet nicht dazu geeignet, abschließende Diagnosen zu stellen. Ihr Wert kann aber darin gesehen werden, dass sie in Ergänzung zu den im klinischen Standard verwendeten Sequenzen einen Verdacht in die richtige Richtung lenken oder ihn verfestigen können und somit eine aus dem Bild erhobene Diagnose auf ein stabileres Fundament stellen können.

V. Literaturverzeichnis

- Aherne, E., Chow, K., & Carr, J. (2020). Cardiac T1 mapping: Techniques and applications. *J Magn Reson Imaging*, 51(5), 1336-1356. doi:10.1002/jmri.26866
- Asenbaum, U., Ba-Ssalamah, A., Mandorfer, M., Nolz, R., Furtner, J., Reiberger, T., . . . Wibmer, A. G. (2017). Effects of Portal Hypertension on Gadoteric Acid-Enhanced Liver Magnetic Resonance: Diagnostic and Prognostic Implications. *Invest Radiol*, 52(8), 462-469. doi:10.1097/RLI.0000000000000366
- Baer, F. M., Theissen, P., Schneider, C. A., Voth, E., Schicha, H., & Sechtem, U. (1994). [Magnetic resonance tomography imaging techniques for diagnosing myocardial vitality]. *Herz*, 19(1), 51-64.
- Bammer, R., & Schoenberg, S. O. (2004). Current concepts and advances in clinical parallel magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*, 15(3), 129-158. doi:10.1097/01.rmr.0000139666.23921.27
- Banerjee, R., Pavlides, M., Tunnicliffe, E. M., Piechnik, S. K., Sarania, N., Philips, R., . . . Neubauer, S. (2014). Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease. *J Hepatol*, 60(1), 69-77. doi:10.1016/j.jhep.2013.09.002
- Bashir, M. R., Castelli, P., Davenport, M. S., Larson, D., Marin, D., Hussain, H. K., & Jaffe, T. A. (2014). Respiratory Motion Artifact Affecting Hepatic Arterial Phase MR Imaging with Gadoteric Acid Disodium Is More Common in Patients with a Prior Episode of Arterial Phase Motion Associated with Gadoteric Acid Disodium. *Radiology*, 140386. doi:10.1148/radiol.14140386
- Bastati, N., Beer, L., Mandorfer, M., Poetter-Lang, S., Tamandl, D., Bican, Y., . . . Ba-Ssalamah, A. (2020). Does the Functional Liver Imaging Score Derived from Gadoteric Acid-enhanced MRI Predict Outcomes in Chronic Liver Disease? *Radiology*, 294(1), 98-107. doi:10.1148/radiol.2019190734
- Becker, A. S., Schneider, M. A., Wurnig, M. C., Wagner, M., Clavien, P. A., & Boss, A. (2018). Radiomics of liver MRI predict metastases in mice. *Eur Radiol Exp*, 2(1), 11. doi:10.1186/s41747-018-0044-7
- Bloch, F. (1946). Nuclear Induction. *Physical Review*, 90(7 and 8), 460 - 474.
- Bremerich, J., Saeed, M., Arheden, H., Higgins, C. B., & Wendland, M. F. (2000). Normal and infarcted myocardium: differentiation with cellular uptake of manganese at MR imaging in a rat model. *Radiology*, 216(2), 524-530. doi:10.1148/radiology.216.2.r00jl14524
- Breuer, F. A., Blaimer, M., Heidemann, R. M., Mueller, M. F., Griswold, M. A., & Jakob, P. M. (2005). Controlled aliasing in parallel imaging results in higher acceleration (CAIPIRINHA) for multi-slice imaging. *Magn Reson Med*, 53(3), 684-691. doi:10.1002/mrm.20401
- Breuer, F. A., Blaimer, M., Mueller, M. F., Seiberlich, N., Heidemann, R. M., Griswold, M. A., & Jakob, P. M. (2006). Controlled aliasing in volumetric parallel imaging (2D CAIPIRINHA). *Magn Reson Med*, 55(3), 549-556. doi:10.1002/mrm.20787
- Burt, J. R., Zimmerman, S. L., Kamel, I. R., Halushka, M., & Bluemke, D. A. (2014). Myocardial T1 mapping: techniques and potential applications. *Radiographics*, 34(2), 377-395. doi:10.1148/rg.342125121
- Bydder, G. M., & Young, I. R. (1985). MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence. *J Comput Assist Tomogr*, 9(4), 659-675.
- Cardoso, F., Costa, A., Senkus, E., Aapro, M., Andre, F., Barrios, C. H., . . . Winer, E. (2017). 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast*, 31, 244-259. doi:10.1016/j.breast.2016.10.001
- Cassinotto, C., Feldis, M., Vergniol, J., Mouries, A., Cochet, H., Lapuyade, B., . . . De Ledinghen, V. (2015). MR relaxometry in chronic liver diseases: Comparison of T1 mapping, T2 mapping,

- and diffusion-weighted imaging for assessing cirrhosis diagnosis and severity. *Eur J Radiol*, 84(8), 1459-1465. doi:10.1016/j.ejrad.2015.05.019
- Davenport, M. S., Bashir, M. R., Pietryga, J. A., Weber, J. T., Khalatbari, S., & Hussain, H. K. (2014). Dose-toxicity relationship of gadoxetate disodium and transient severe respiratory motion artifact. *AJR Am J Roentgenol*, 203(4), 796-802. doi:10.2214/AJR.13.11587
- Davenport, M. S., Viglianti, B. L., Al-Hawary, M. M., Caoili, E. M., Kaza, R. K., Liu, P. S., . . . Hussain, H. K. (2013). Comparison of acute transient dyspnea after intravenous administration of gadoxetate disodium and gadobenate dimeglumine: effect on arterial phase image quality. *Radiology*, 266(2), 452-461. doi:10.1148/radiol.12120826
- Delahunt, B., Bethwaite, P. B., McCredie, M. R., & Nacey, J. N. (2007). The evolution of collagen expression in sarcomatoid renal cell carcinoma. *Hum Pathol*, 38(9), 1372-1377. doi:10.1016/j.humpath.2007.02.002
- Deshmane, A., Gulani, V., Griswold, M. A., & Seiberlich, N. (2012). Parallel MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 36(1), 55-72. doi:10.1002/jmri.23639
- Dietrich, O., Raya, J. G., Reeder, S. B., Reiser, M. F., & Schoenberg, S. O. (2007). Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. *J Magn Reson Imaging*, 26(2), 375-385. doi:10.1002/jmri.20969
- Donati, F., Cioni, D., Guarino, S., Mazzeo, M. L., Neri, E., & Boraschi, P. (2022). Chemotherapy-Induced Liver Injury in Patients with Colorectal Liver Metastases: Findings from MR Imaging. *Diagnostics (Basel)*, 12(4). doi:10.3390/diagnostics12040867
- Ferreira, V. M., Piechnik, S. K., Dall'Armellina, E., Karamitsos, T. D., Francis, J. M., Choudhury, R. P., . . . Neubauer, S. (2012). Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14, 42. doi:10.1186/1532-429X-14-42
- Ferreira, V. M., Piechnik, S. K., Dall'Armellina, E., Karamitsos, T. D., Francis, J. M., Ntusi, N., . . . Neubauer, S. (2013). T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*, 6(10), 1048-1058. doi:10.1016/j.jcmg.2013.03.008
- Flett, A. S., Hayward, M. P., Ashworth, M. T., Hansen, M. S., Taylor, A. M., Elliott, P. M., . . . Moon, J. C. (2010). Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*, 122(2), 138-144. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930636
- Fontana, M., Banyersad, S. M., Treibel, T. A., Maestrini, V., Sado, D. M., White, S. K., . . . Moon, J. C. (2014). Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 7(2), 157-165. doi:10.1016/j.jcmg.2013.10.008
- Fontana, M., White, S. K., Banyersad, S. M., Sado, D. M., Maestrini, V., Flett, A. S., . . . Moon, J. C. (2012). Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14, 88. doi:10.1186/1532-429X-14-88
- Foucher, J., Chanteloup, E., Vergniol, J., Castera, L., Le Bail, B., Adhoute, X., . . . de Ledinghen, V. (2006). Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*, 55(3), 403-408. doi:10.1136/gut.2005.069153
- Gai, N., Turkbey, E. B., Nazarian, S., van der Geest, R. J., Liu, C. Y., Lima, J. A., & Bluemke, D. A. (2011). T1 mapping of the gadolinium-enhanced myocardium: adjustment for factors affecting interpatient comparison. *Magn Reson Med*, 65(5), 1407-1415. doi:10.1002/mrm.22716
- Geisel, D., Ludemann, L., Froling, V., Malinowski, M., Stockmann, M., Baron, A., . . . Denecke, T. (2015). Imaging-based evaluation of liver function: comparison of (9)(9)mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur Radiol*, 25(5), 1384-1391. doi:10.1007/s00330-014-3536-8
- Georgiou, L., Penny, J., Nicholls, G., Woodhouse, N., Ble, F. X., Hubbard Cristinacce, P. L., & Naish, J. H. (2017). Quantitative Assessment of Liver Function Using Gadoxetate-Enhanced Magnetic

- Resonance Imaging: Monitoring Transporter-Mediated Processes in Healthy Volunteers. *Invest Radiol*, 52(2), 111-119. doi:10.1097/RLI.0000000000000316
- Giannini, E. G., Testa, R., & Savarino, V. (2005). Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*, 172(3), 367-379. doi:10.1503/cmaj.1040752
- Giri, S., Chung, Y. C., Merchant, A., Mihai, G., Rajagopalan, S., Raman, S. V., & Simonetti, O. P. (2009). T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*, 11, 56. doi:10.1186/1532-429X-11-56
- Gottbrecht, M., Kramer, C. M., & Salerno, M. (2019). Native T1 and Extracellular Volume Measurements by Cardiac MRI in Healthy Adults: A Meta-Analysis. *Radiology*, 290(2), 317-326. doi:10.1148/radiol.2018180226
- Gulani, V., Calamante, F., Shellock, F. G., Kanal, E., Reeder, S. B., & International Society for Magnetic Resonance in, M. (2017). Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. *Lancet Neurol*, 16(7), 564-570. doi:10.1016/S1474-4422(17)30158-8
- Gupta, A., Lee, V. S., Chung, Y. C., Babb, J. S., & Simonetti, O. P. (2004). Myocardial infarction: optimization of inversion times at delayed contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 233(3), 921-926. doi:10.1148/radiol.2333032004
- Haimerl, M., Schlabeck, M., Verloh, N., Zeman, F., Fellner, C., Nickel, D., . . . Wiggermann, P. (2016). Volume-assisted estimation of liver function based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MR relaxometry. *Eur Radiol*, 26(4), 1125-1133. doi:10.1007/s00330-015-3919-5
- Haimerl, M., Wachtler, M., Platzek, I., Muller-Wille, R., Niessen, C., Hoffstetter, P., . . . Wiggermann, P. (2013). Added value of Gd-EOB-DTPA-enhanced Hepatobiliary phase MR imaging in evaluation of focal solid hepatic lesions. *BMC Med Imaging*, 13, 41. doi:10.1186/1471-2342-13-41
- Hamm, B., Staks, T., Muhler, A., Bollow, M., Taupitz, M., Frenzel, T., . . . Lange, L. (1995). Phase I clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a hepatobiliary MR contrast agent: safety, pharmacokinetics, and MR imaging. *Radiology*, 195(3), 785-792. doi:10.1148/radiology.195.3.7754011
- Hanson, C. A., Kamath, A., Gottbrecht, M., Ibrahim, S., & Salerno, M. (2020). T2 Relaxation Times at Cardiac MRI in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 297(2), 344-351. doi:10.1148/radiol.2020200989
- Hashimoto, K., Murakami, T., Dono, K., Hori, M., Kim, T., Kudo, M., . . . Monden, M. (2006). Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncol Rep*, 16(4), 677-683.
- Heye, T., Yang, S. R., Bock, M., Brost, S., Weigand, K., Longerich, T., . . . Hosch, W. (2012). MR relaxometry of the liver: significant elevation of T1 relaxation time in patients with liver cirrhosis. *Eur Radiol*, 22(6), 1224-1232. doi:10.1007/s00330-012-2378-5
- Hoad, C. L., Palaniyappan, N., Kaye, P., Chernova, Y., James, M. W., Costigan, C., . . . Aithal, G. P. (2015). A study of T(1) relaxation time as a measure of liver fibrosis and the influence of confounding histological factors. *NMR Biomed*, 28(6), 706-714. doi:10.1002/nbm.3299
- Huber, A. M., Schoenberg, S. O., Hayes, C., Spannagl, B., Engelmann, M. G., Franz, W. M., & Reiser, M. F. (2005). Phase-sensitive inversion-recovery MR imaging in the detection of myocardial infarction. *Radiology*, 237(3), 854-860. doi:10.1148/radiol.2373041483
- Huh, J., Ham, S. J., Cho, Y. C., Park, B., Kim, B., Woo, C. W., . . . Kim, K. W. (2019). Gadoxetate-enhanced dynamic contrast-enhanced MRI for evaluation of liver function and liver fibrosis in preclinical trials. *BMC Med Imaging*, 19(1), 89. doi:10.1186/s12880-019-0378-5
- Iles, L., Pfluger, H., Phrommintikul, A., Cherayath, J., Aksit, P., Gupta, S. N., . . . Taylor, A. J. (2008). Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol*, 52(19), 1574-1580. doi:10.1016/j.jacc.2008.06.049
- Ippolito, D., Pecorelli, A., Famularo, S., Bernasconi, D., Orsini, E. B., Giani, A., . . . Sironi, S. (2019). Assessing liver function: diagnostic efficacy of parenchymal enhancement and liver volume

- ratio of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI study during interstitial and hepatobiliary phase. *Abdom Radiol (NY)*, 44(4), 1340-1349. doi:10.1007/s00261-018-1812-9
- Kahn, J., Posch, H., Steffen, I. G., Geisel, D., Bauknecht, C., Liebig, T., & Denecke, T. (2017). Is There Long-term Signal Intensity Increase in the Central Nervous System on T1-weighted Images after MR Imaging with the Hepatospecific Contrast Agent Gadoteric Acid? A Cross-sectional Study in 91 Patients. *Radiology*, 282(3), 708-716. doi:10.1148/radiol.2016162535
- Kanematsu, M., Matsuo, M., Yamada, Y., Semelka, R. C., Kondo, H., Goshima, S., . . . Moriyama, N. (2003). Perilesional hyperintense rim of malignant hepatic tumors on ferumoxide-enhanced T1-weighted gradient-echo MR images: correlation between MR imaging and histopathologic findings. *J Magn Reson Imaging*, 18(1), 40-48. doi:10.1002/jmri.10328
- Katsube, T., Okada, M., Kumano, S., Hori, M., Imaoka, I., Ishii, K., . . . Murakami, T. (2011). Estimation of liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*, 46(4), 277-283. doi:10.1097/RLI.0b013e318200f67d
- Katsube, T., Okada, M., Kumano, S., Imaoka, I., Kagawa, Y., Hori, M., . . . Murakami, T. (2012). Estimation of liver function using T2* mapping on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*, 81(7), 1460-1464. doi:10.1016/j.ejrad.2011.03.073
- Kawel, N., Nacif, M., Zavodni, A., Jones, J., Liu, S., Sibley, C. T., & Bluemke, D. A. (2012). T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14, 27. doi:10.1186/1532-429X-14-27
- Kellman, P., Arai, A. E., McVeigh, E. R., & Aletras, A. H. (2002). Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magn Reson Med*, 47(2), 372-383. doi:10.1002/mrm.10051
- Kellman, P., Chung, Y. C., Simonetti, O. P., McVeigh, E. R., & Arai, A. E. (2005). Multi-contrast delayed enhancement provides improved contrast between myocardial infarction and blood pool. *J Magn Reson Imaging*, 22(5), 605-613. doi:10.1002/jmri.20426
- Kellman, P., & Hansen, M. S. (2014). T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson*, 16, 2. doi:10.1186/1532-429X-16-2
- Kellman, P., Wilson, J. R., Xue, H., Bandettini, W. P., Shanbhag, S. M., Druey, K. M., . . . Arai, A. E. (2012). Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14, 64. doi:10.1186/1532-429X-14-64
- Kellman, P., Wilson, J. R., Xue, H., Ugander, M., & Arai, A. E. (2012). Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14, 63. doi:10.1186/1532-429X-14-63
- Kim, R. J., Fieno, D. S., Parrish, T. B., Harris, K., Chen, E. L., Simonetti, O., . . . Judd, R. M. (1999). Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*, 100(19), 1992-2002. doi:10.1161/01.cir.100.19.1992
- Kim, T., Murakami, T., Hasuike, Y., Gotoh, M., Kato, N., Takahashi, M., . . . Nakamura, H. (1997). Experimental hepatic dysfunction: evaluation by MRI with Gd-EOB-DTPA. *J Magn Reson Imaging*, 7(4), 683-688.
- Kino, A., Keeling, A. N., Farrelly, C. T., Sheehan, J. J., Davarpanah, A. H., Weele, P. J., . . . Carr, J. C. (2011). Assessment of left ventricular myocardial scar in infiltrative and non-ischemic cardiac diseases by free breathing three dimensional phase sensitive inversion recovery (PSIR) TurboFLASH. *Int J Cardiovasc Imaging*, 27(4), 527-537. doi:10.1007/s10554-010-9640-1
- Kino, A., Zuehlsdorff, S., Sheehan, J. J., Weale, P. J., Carroll, T. J., Jerecic, R., & Carr, J. C. (2009). Three-dimensional phase-sensitive inversion-recovery turbo FLASH sequence for the evaluation of left ventricular myocardial scar. *AJR Am J Roentgenol*, 193(5), W381-388. doi:10.2214/AJR.08.1952
- Koh, D. M., Ba-Ssalamah, A., Brancatelli, G., Fananapazir, G., Fiel, M. I., Goshima, S., . . . Taouli, B. (2021). Consensus report from the 9(th) International Forum for Liver Magnetic Resonance

- Imaging: applications of gadoxetic acid-enhanced imaging. *Eur Radiol*, 31(8), 5615-5628. doi:10.1007/s00330-020-07637-4
- Larkman, D. J., & Nunes, R. G. (2007). Parallel magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol*, 52(7), R15-55. doi:10.1088/0031-9155/52/7/R01
- Layne, K. A., Dargan, P. I., Archer, J. R. H., & Wood, D. M. (2018). Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae - A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *Br J Clin Pharmacol*, 84(11), 2522-2534. doi:10.1111/bcp.13718
- Lee, J. J., Liu, S., Nacif, M. S., Ugander, M., Han, J., Kawel, N., . . . Bluemke, D. A. (2011). Myocardial T1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13, 75. doi:10.1186/1532-429X-13-75
- Liu, M. T., Zhang, X. Q., Lu, J., Zhang, T., Chen, Q., Jiang, J. F., . . . Chen, W. B. (2020). Evaluation of liver function using the hepatocyte enhancement fraction based on gadoxetic acid-enhanced MRI in patients with chronic hepatitis B. *Abdom Radiol (NY)*, 45(10), 3129-3135. doi:10.1007/s00261-020-02478-7
- Look, D. C., & Locker, D. R. (1970). Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Time. *The Review of Scientific Instruments*, 41(2), 250-251.
- Luetkens, J. A., Homsy, R., Sprinkart, A. M., Doerner, J., Dabir, D., Kuetting, D. L., . . . Naehle, C. P. (2016). Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 17(2), 154-161. doi:10.1093/ehjci/jev246
- Luetkens, J. A., Klein, S., Traber, F., Schmeel, F. C., Sprinkart, A. M., Kuetting, D. L. R., . . . Kukuk, G. M. (2018). Quantification of Liver Fibrosis at T1 and T2 Mapping with Extracellular Volume Fraction MRI: Preclinical Results. *Radiology*, 288(3), 748-754. doi:10.1148/radiol.2018180051
- Margolis, D. J., Bammer, R., & Chow, L. C. (2004). Parallel imaging of the abdomen. *Top Magn Reson Imaging*, 15(3), 197-206. doi:10.1097/01.rmr.0000136557.27727.79
- McEvoy, S. H., McCarthy, C. J., Lavelle, L. P., Moran, D. E., Cantwell, C. P., Skehan, S. J., . . . Malone, D. E. (2013). Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Radiographics*, 33(6), 1653-1668. doi:10.1148/rg.336125104
- Messroghli, D. R., Moon, J. C., Ferreira, V. M., Grosse-Wortmann, L., He, T., Kellman, P., . . . Friedrich, M. G. (2017). Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*, 19(1), 75. doi:10.1186/s12968-017-0389-8
- Messroghli, D. R., Niendorf, T., Schulz-Menger, J., Dietz, R., & Friedrich, M. G. (2003). T1 mapping in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*, 5(2), 353-359. doi:10.1081/jcmr-120019418
- Messroghli, D. R., Radjenovic, A., Kozerke, S., Higgins, D. M., Sivanathan, M. U., & Ridgway, J. P. (2004). Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*, 52(1), 141-146. doi:10.1002/mrm.20110
- Messroghli, D. R., Walters, K., Plein, S., Sparrow, P., Friedrich, M. G., Ridgway, J. P., & Sivanathan, M. U. (2007). Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med*, 58(1), 34-40. doi:10.1002/mrm.21272
- Mewton, N., Liu, C. Y., Croisille, P., Bluemke, D., & Lima, J. A. (2011). Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 57(8), 891-903. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.013
- Miller, C. A., Naish, J. H., Bishop, P., Coutts, G., Clark, D., Zhao, S., . . . Schmitt, M. (2013). Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6(3), 373-383. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000192

- Minegishi, S., Kato, S., Takase-Minegishi, K., Horita, N., Azushima, K., Wakui, H., . . . Tamura, K. (2019). Native T1 time and extracellular volume fraction in differentiation of normal myocardium from non-ischemic dilated and hypertrophic cardiomyopathy myocardium: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*, *25*, 100422. doi:10.1016/j.ijcha.2019.100422
- Moon, J. C., Messroghli, D. R., Kellman, P., Piechnik, S. K., Robson, M. D., Ugander, M., . . . Cardiovascular Magnetic Resonance Working Group of the European Society of, C. (2013). Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*, *15*, 92. doi:10.1186/1532-429X-15-92
- Murakami, T., Kim, T., Gotoh, M., Hasuike, Y., Kato, N., Miyazawa, T., . . . Nakamura, H. (1998). Experimental hepatic dysfunction: evaluation by MR imaging with Gd-EOB-DTPA. *Acad Radiol*, *5 Suppl 1*, S80-82. doi:10.1016/s1076-6332(98)80067-6
- Nakagawa, M., Namimoto, T., Shimizu, K., Morita, K., Sakamoto, F., Oda, S., . . . Yamashita, Y. (2017). Measuring hepatic functional reserve using T1 mapping of Gd-EOB-DTPA enhanced 3T MR imaging: A preliminary study comparing with (99m)Tc GSA scintigraphy and signal intensity based parameters. *Eur J Radiol*, *92*, 116-123. doi:10.1016/j.ejrad.2017.05.011
- Nakamori, S., Dohi, K., Ishida, M., Goto, Y., Imanaka-Yoshida, K., Omori, T., . . . Ito, M. (2018). Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*, *11*(1), 48-59. doi:10.1016/j.jcmg.2017.04.006
- Ni, Y., Marchal, G., Yu, J., Rummeny, E., Zhang, X., Lodemann, K. P., & Baert, A. L. (1993). Experimental liver cancers: Mn-DPDP-enhanced rims in MR-microangiographic-histologic correlation study. *Radiology*, *188*(1), 45-51. doi:10.1148/radiology.188.1.8390071
- Nilsson, H., Blomqvist, L., Douglas, L., Nordell, A., Janczewska, I., Naslund, E., & Jonas, E. (2013). Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for the assessment of liver function and volume in liver cirrhosis. *Br J Radiol*, *86*(1026), 20120653. doi:10.1259/bjr.20120653
- Nilsson, H., Blomqvist, L., Douglas, L., Nordell, A., & Jonas, E. (2010). Assessment of liver function in primary biliary cirrhosis using Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI. *HPB (Oxford)*, *12*(8), 567-576. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00223.x
- Nilsson, H., Nordell, A., Vargas, R., Douglas, L., Jonas, E., & Blomqvist, L. (2009). Assessment of hepatic extraction fraction and input relative blood flow using dynamic hepatocyte-specific contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*, *29*(6), 1323-1331. doi:10.1002/jmri.21801
- Nishimura, T., Yamada, Y., Hayashi, M., Kozuka, T., Nakatani, T., Noda, H., & Takano, H. (1989). Determination of infarct size of acute myocardial infarction in dogs by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA: comparison with indium-111 antimyosin imaging. *Am J Physiol Imaging*, *4*(3), 83-88.
- Parkes, M. J. (2006). Breath-holding and its breakpoint. *Exp Physiol*, *91*(1), 1-15. doi:10.1113/expphysiol.2005.031625
- Pavlidis, M., Banerjee, R., Sellwood, J., Kelly, C. J., Robson, M. D., Booth, J. C., . . . Barnes, E. (2016). Multiparametric magnetic resonance imaging predicts clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *J Hepatol*, *64*(2), 308-315. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.009
- Pica, S., Sado, D. M., Maestrini, V., Fontana, M., White, S. K., Treibel, T., . . . Moon, J. C. (2014). Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, *16*, 99. doi:10.1186/s12968-014-0099-4
- Piechnik, S. K., & Jerosch-Herold, M. (2018). Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: an overview of technical and biological confounders. *Int J Cardiovasc Imaging*, *34*(1), 3-14. doi:10.1007/s10554-017-1235-7
- Poetter-Lang, S., Bastati, N., Messner, A., Kristic, A., Herold, A., Hodge, J. C., & Ba-Ssalamah, A. (2020). Quantification of liver function using gadoxetic acid-enhanced MRI. *Abdom Radiol (NY)*, *45*(11), 3532-3544. doi:10.1007/s00261-020-02779-x

- Puntmann, V. O., Isted, A., Hinojar, R., Foote, L., Carr-White, G., & Nagel, E. (2017). T1 and T2 Mapping in Recognition of Early Cardiac Involvement in Systemic Sarcoidosis. *Radiology*, *285*(1), 63-72. doi:10.1148/radiol.2017162732
- Puryško, A. S., Remer, E. M., Coppa, C. P., Leao Filho, H. M., Thupili, C. R., & Veniero, J. C. (2012). LI-RADS: a case-based review of the new categorization of liver findings in patients with end-stage liver disease. *Radiographics*, *32*(7), 1977-1995. doi:10.1148/rg.327125026
- Rehr, R. B., Peshock, R. M., Malloy, C. R., Keller, A. M., Parkey, R. W., Buja, L. M., . . . Willerson, J. T. (1986). Improved in vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration. *Am J Cardiol*, *57*(10), 864-868. doi:10.1016/0002-9149(86)90628-4
- Reimer, P., Rummeny, E. J., Daldrup, H. E., Hesse, T., Balzer, T., Tombach, B., & Peters, P. E. (1997). Enhancement characteristics of liver metastases, hepatocellular carcinomas, and hemangiomas with Gd-EOB-DTPA: preliminary results with dynamic MR imaging. *Eur Radiol*, *7*(2), 275-280. doi:10.1007/s003300050150
- Riffel, P., Attenberger, U. I., Kannengiesser, S., Nickel, M. D., Arndt, C., Meyer, M., . . . Michaely, H. J. (2013). Highly accelerated T1-weighted abdominal imaging using 2-dimensional controlled aliasing in parallel imaging results in higher acceleration: a comparison with generalized autocalibrating partially parallel acquisitions parallel imaging. *Invest Radiol*, *48*(7), 554-561. doi:10.1097/RLI.0b013e31828654ff
- Ryeom, H. K., Kim, S. H., Kim, J. Y., Kim, H. J., Lee, J. M., Chang, Y. M., . . . Kang, D. S. (2004). Quantitative evaluation of liver function with MRI Using Gd-EOB-DTPA. *Korean J Radiol*, *5*(4), 231-239. doi:10.3348/kjr.2004.5.4.231
- Schuhmann-Giampieri, G. (1993). Liver contrast media for magnetic resonance imaging. Interrelations between pharmacokinetics and imaging. *Invest Radiol*, *28*(8), 753-761. doi:10.1097/00004424-199308000-00018
- Semelka, R. C., Hussain, S. M., Marcos, H. B., & Woosley, J. T. (2000). Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations. *Radiology*, *215*(1), 89-94. doi:10.1148/radiology.215.1.r00mr2989
- Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., . . . Committee, E. G. (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, *26 Suppl 5*, v8-30. doi:10.1093/annonc/mdv298
- Seraphim, A., Knott, K. D., Augusto, J., Manisty, C., & Moon, J. C. (2019). Quantitative cardiac MRI. *J Magn Reson Imaging*. doi:10.1002/jmri.26789
- Simonetti, O. P., Kim, R. J., Fieno, D. S., Hillenbrand, H. B., Wu, E., Bundy, J. M., . . . Judd, R. M. (2001). An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*, *218*(1), 215-223. doi:10.1148/radiology.218.1.r01ja50215
- Sparrow, P., Messroghli, D. R., Reid, S., Ridgway, J. P., Bainbridge, G., & Sivanathan, M. U. (2006). Myocardial T1 mapping for detection of left ventricular myocardial fibrosis in chronic aortic regurgitation: pilot study. *AJR Am J Roentgenol*, *187*(6), W630-635. doi:10.2214/AJR.05.1264
- Theilig, D., Elkilany, A., Jann, H., Roderburg, C., Hamm, B., Fehrenbach, U., & Geisel, D. (2020). Evaluating hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents with gadoteric-acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*, *124*, 108807. doi:10.1016/j.ejrad.2019.108807
- Theilig, D., Steffen, I., Malinowski, M., Stockmann, M., Seehofer, D., Pratschke, J., . . . Geisel, D. (2019). Predicting liver failure after extended right hepatectomy following right portal vein embolization with gadoteric acid-enhanced MRI. *Eur Radiol*, *29*(11), 5861-5872. doi:10.1007/s00330-019-06101-2
- Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2017). The liver. *Curr Biol*, *27*(21), R1147-R1151. doi:10.1016/j.cub.2017.09.019
- Utsunomiya, T., Shimada, M., Hanaoka, J., Kanamoto, M., Ikemoto, T., Morine, Y., . . . Harada, M. (2012). Possible utility of MRI using Gd-EOB-DTPA for estimating liver functional reserve. *J Gastroenterol*, *47*(4), 470-476. doi:10.1007/s00535-011-0513-8

- Van Beers, B. E., Pastor, C. M., & Hussain, H. K. (2012). Primovist, Eovist: what to expect? *J Hepatol*, 57(2), 421-429. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.031
- Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J. H., Aderka, D., . . . Arnold, D. (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 27(8), 1386-1422. doi:10.1093/annonc/mdw235
- Vogl, T. J., Kummel, S., Hammerstingl, R., Schellenbeck, M., Schumacher, G., Balzer, T., . . . Felix, R. (1996). Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology*, 200(1), 59-67. doi:10.1148/radiology.200.1.8657946
- von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Schuler, J., Doganguzel, S., Dieringer, M. A., Rudolph, A., Greiser, A., . . . Schulz-Menger, J. (2017). Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*, 10(2). doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005242
- Wang, J., Xiang, B., Lin, H. Y., Liu, H., Freed, D., Arora, R. C., & Tian, G. (2014). Pathological mechanism for delayed hyperenhancement of chronic scarred myocardium in contrast agent enhanced magnetic resonance imaging. *PLoS One*, 9(5), e96463. doi:10.1371/journal.pone.0096463
- Yamada, A., Hara, T., Li, F., Fujinaga, Y., Ueda, K., Kadoya, M., & Doi, K. (2011). Quantitative evaluation of liver function with use of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Radiology*, 260(3), 727-733. doi:10.1148/radiol.11100586
- Yilmaz, A., Kindermann, I., Kindermann, M., Mahfoud, F., Ukena, C., Athanasiadis, A., . . . Sechtem, U. (2010). Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*, 122(9), 900-909. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167
- Yu, J. S., & Rofsky, N. M. (2006). Hepatic metastases: perilesional enhancement on dynamic MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 186(4), 1051-1058. doi:10.2214/AJR.04.1698
- Yu, M. H., Lee, J. M., Yoon, J. H., Kiefer, B., Han, J. K., & Choi, B. I. (2013). Clinical application of controlled aliasing in parallel imaging results in a higher acceleration (CAIPIRINHA)-volumetric interpolated breathhold (VIBE) sequence for gadoxetic acid-enhanced liver MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 38(5), 1020-1026. doi:10.1002/jmri.24088
- Zech, C. J., Bartolozzi, C., Bioulac-Sage, P., Chow, P. K., Forner, A., Grazioli, L., . . . Sirlin, C. B. (2013). Consensus report of the Fifth International Forum for Liver MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 201(1), 97-107. doi:10.2214/AJR.12.9491
- Zech, C. J., Herrmann, K. A., Reiser, M. F., & Schoenberg, S. O. (2007). MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med Sci*, 6(1), 43-52.
- Zhou, Z. P., Long, L. L., Qiu, W. J., Cheng, G., Huang, L. J., Yang, T. F., & Huang, Z. K. (2017). Evaluating segmental liver function using T1 mapping on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI with a 3.0 Tesla. *BMC Med Imaging*, 17(1), 20. doi:10.1186/s12880-017-0192-x
- Zizka, J., Klzo, L., Ferda, J., Mrklovsky, M., & Bukac, J. (2007). Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI studies: comparison of gadoxetic acid and gadobutrol. *Eur J Radiol*, 62(2), 186-191. doi:10.1016/j.ejrad.2007.02.035

VI. Appendix

VI.I. Übersicht der verwendeten Originalarbeiten

1. **Fahlenkamp UL**, Wagner M, Nickel D, Adam U, Krueger K, Taupitz M, Schwenke C, Huppertz A. Novel Dynamic Hepatic Magnetic Resonance Imaging Strategy Using Advanced Parallel Acquisition, Rhythmic Breath-Hold Technique, and Gadoxetate Disodium Enhancement. *Invest Radiol* 2016 Jan;51(1):33-40.
2. **Fahlenkamp UL**, Engel G, Adams LC, Böker SM, Huynh Anh M, Wagner M, Hamm B, Makowski MR. Improved visualisation of hepatic metastases in gadoxetate disodium-enhanced MRI: Potential of contrast-optimised (phase-sensitive) inversion recovery imaging. *PLoS One*. 2019 Mar 6;14(3):e0213408.
3. **Adams LC**, Ralla B, Jurmeister P, Bressemer KK, Fahlenkamp UL, Hamm B, Busch J, Makowski MR. Native T1 Mapping as an In Vivo Biomarker for the Identification of Higher-Grade Renal Cell Carcinoma: Correlation With Histopathological Findings. *Invest Radiol*. 2019 Feb;54(2):118-128.
4. **Fahlenkamp UL**, Ziegeler K, Adams LC, Böker SM, Engel G, Makowski MR. Native T1 mapping for assessment of the perilesional zone in metastases and benign lesions of the liver. *Sci Rep*. 2020 Jul 30;10(1):12889.
5. **Fahlenkamp UL**, Kunkel J, Neumann K, Ziegeler K, Adams LC, Engel G, Böker SM, Makowski MR. Correlation of Native Liver Parenchyma T1 and T2 Relaxation Times and Liver Synthetic Function Tests: A Pilot Study. *Diagnostics* 2021
6. **Fahlenkamp UL**, Ziegeler K, Adams LC, Böker SM, Engel G, Makowski MR. Intracellular accumulation capacity of gadoxetate: initial results for a novel biomarker of liver function. *Sci Rep*. 2020 Oct 22;10(1):18104.

VI.II. Danksagung

Mein Dank gilt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Radiologie, die mich in meinem akademischen und klinischen Tun begleitet und unterstützt haben.

Im Besonderen möchte ich hier Herrn Prof. Dr. med. Bernd Hamm nennen, der mir als Direktor des CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin eine hervorragende Ausbildung und beste Grundlagen für die Entstehung dieser Arbeit geboten hat. Außerordentlicher Dank gilt im Weiteren Herrn Prof. Dr. med. Marcus R. Makowski, durch dessen Anregungen und Förderung meine wissenschaftliche und klinische Tätigkeit die entscheidenden Richtungen nehmen konnten und Herrn PD Dr. med. Moritz Wagner, der mich ebenfalls in meiner wissenschaftlichen, aber vor allem auch in meiner klinischen Ausbildung wesentlich geprägt, inspiriert und unterstützt hat. Und auch meiner Kollegin Dr. med. Katharina Ziegeler, die mit praktischen und gleichermaßen motivierenden Hilfestellungen entscheidend zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat, gebührt größter Dank.

Aber als Basis für meine ärztliche, klinische und wissenschaftliche Tätigkeit kann ich wohl nicht genug meiner Familie, im Speziellen meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Schwager sowie meinem Lebensgefährten und meiner Tochter danken, die mir durch ihre Unterstützung und Motivation den Weg hierher geebnet haben.

VI.III. Eidesstattliche Erklärung

Erklärung nach

§ 4 Abs. 3 (I) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- dass ich weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet habe,
- dass die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden und
- dass mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité –Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.