





Aus dem Universitätsklinikum Tübingen  
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Leitung: Prof. Dr. med. Konstantin Nikolaou

**Automatische vs. manuelle Lebervolumetrie und deren  
Korrelation mit Leberexplantaten unter Berücksichtigung  
der Grunderkrankung**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

Vorgelegt von

Mair, Antonia Maria

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. S. Horger

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Rath

Tag der Disputation: 16.12.2024

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 <i>Hintergrund</i> .....	7
1.2 <i>Grunderkrankungen</i> .....	10
1.3 <i>Volumen, Gewicht, Dichte und Fibrosierungsgrad</i> .....	13
1.3.1 <i>Ishak Score</i> .....	15
1.3.2 <i>MELD Score</i> .....	16
1.4 <i>Technischer Hintergrund</i> .....	17
1.4.1 <i>Grundlagen der Computertomographie</i> .....	17
1.4.2 <i>Strahlenbelastung</i> .....	20
1.4.3 <i>Kontrastmittel</i> .....	22
1.4.4 <i>Anatomie der Leber im CT</i> .....	23
1.5 <i>CT Volumetrie der Leber</i> .....	25
1.5.1 <i>Klinische Anwendung und Indikationsstellung</i> .....	26
1.5.2 <i>Kontraindikationen</i> .....	28
1.6 <i>Fragestellung und Zielsetzung</i> .....	29
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>30</b>
2.1 <i>Studienkriterien</i> .....	30
2.2 <i>CT Protokoll und Bildanalyse</i> .....	31
2.3 <i>Manuelle Lebervolumetrie</i> .....	31
2.4 <i>Automatische Lebervolumetrie</i> .....	32
2.5 <i>Pathologien</i> .....	34
2.6 <i>Kohorte der Transplantationspatienten</i> .....	34
2.6.1 <i>Patientencharakteristika</i> .....	34
2.6.2 <i>CT Protokoll und Bildanalyse</i> .....	35
2.6.3 <i>Histopathologische Analyse, Gewicht und Transplantationstechnik</i> ....	36
2.7 <i>Statistische Analyse</i> .....	36
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
3.1 <i>Patientencharakteristika</i> .....	38
3.2 <i>Manuelle vs. automatische Volumetrie</i> .....	38
3.2.1 <i>Schwierigkeiten der automatischen Volumetrie</i> .....	42
3.3 <i>Grunderkrankungen</i> .....	44
3.4 <i>Transplantationspatienten</i> .....	48
3.4.1 <i>Volumen, Gewicht und Dichte</i> .....	50

<b>4. Diskussion.....</b>	<b>54</b>
4.1 Genauigkeit, Unterschiede und Schwierigkeiten der automatischen im Vergleich zur manuellen Volumetrie.....	54
4.2 Weitere Einflussfaktoren auf die manuelle und automatische Volumetrie ..	62
4.3 Volumetrie bei pathologischen Veränderungen des Leberparenchyms und speziellen Patientengruppen .....	66
4.4 Limitationen .....	69
4.5 Ausblick .....	71
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>72</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>73</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>87</b>
<b>8. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>88</b>
<b>9. Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>90</b>
<b>10. Veröffentlichungen.....</b>	<b>91</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ALF	Acute liver failure
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ALPPS	Associating Liver Partition with Portal vein ligation for Staged hepatectomy
AML	Akute Myeloische Leukämie
CCT	Cranial Computed Tomography
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CT	Computertomographie
CTDI	Computed Tomographie Dose Index
CTV	Computertomographie Volumetrie
CUP	Cancer of unknown primary
DECT	Dual-Energy Computertomographie
DLA	Deep learning algorithm
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DRL	Deep reinforcement learning
FLR	Future Liver Remnant
FNH	Fokal-noduläre Hyperplasie
Gy	Gray
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hounsfield-Einheiten
HWZ	Halbwertszeit
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
INR	International normalized ratio
KI	Künstliche Intelligenz
KM	Kontrastmittel
LTx	Lebertransplantation
MDCT	Multidetector Computed Tomography
MELD	Model of end-stage liver disease
MRT	Magnetresonanztomographie
MSL	Marginal Space Learning
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease

NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PBT	Probability boosting tree
PCLD	Polycystic Liver Disease
PHLF	Posthepatectomy liver failure
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SD	Standardabweichung
SFSS	Small-for-size syndrome
sV	Sievert
TF	Tischvorschub per Röhrenumdrehung
TLV	Total liver volume
TPS	Thin plate spline
VPCT	Volumen Perfusions Computertomographie
Z.n.	Zustand nach

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Zwei Millionen Menschen sterben weltweit jährlich an Erkrankungen der Leber, wobei die Leberzirrhose die 11. häufigste und Malignome der Leber die 16. häufigste Todesursache darstellen (1). Seit dem Jahre 1963 konnten allein in Deutschland laut der Deutschen Stiftung Organtransplantation 27,095 Lebern transplantiert werden (2). Neben der Suche nach einem geeigneten Spenderorgan ist die Untersuchung des Spenders besonders wichtig. Nur so kann ein passendes Spenderorgan für den Empfänger ausgewählt werden. In der präoperativen Analyse wird das Volumen der Leber mittels einer computertomographischen Volumetrie evaluiert. Hierfür ist die exakte Kenntnis sowohl der Anatomie als auch der Pathologien der Leber essenziell.

Die A. hepatica propria versorgt die Leber mit Blut, und bildet zusammen mit der V. portae hepatis und dem Ductus hepaticus communis die Portale Trias. Drainiert wird das Blut über die Vv. hepaticae, welche sich über die V. cava inferior nach kranial fortsetzt und in das rechte Atrium mündet. Neben der anatomischen Aufteilung in die 4 Leberlappen (Lobus hepatis sinister, Lobus hepatis dexter, Lobus caudatus und Lobus quadratus), bildet die funktionelle Aufteilung in acht Lebersegmente nach Couinaud, welche jeweils von einem Ast der Portalen Trias versorgt werden, die vorherrschende Klassifizierung der Transplantationschirurgie, da auch einzelne Segmente chirurgisch reseziert werden können.

Bei der Leber ist es aufgrund ihrer sehr variablen Form, als auch ihrer Nähe zu den angrenzenden Organen und Strukturen (vor allem dem Zwerchfell, der rechten Niere als auch der Gallenblase), schwierig die Konturen und Organgrenzen klar zu erfassen. Dies erschwert das Volumetrieren der Leber. Zusätzlich kann die Leber multiplen pathologischen Veränderungen unterliegen, welche entweder primärer Genese, wie z. B. eine Leberzirrhose, eine polyzystische Lebererkrankungen (PLD) oder ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), als auch sekundärer Genese sein (z. B. Morbus Wilson oder Lebermetastasen) können. Diese Pathologien führen unter

anderem zu Veränderungen in der Leberstruktur (Dichteunterschiede), der Form der Leber als auch des Leberparenchyms und als Folge dessen zu unterschiedlichen Darstellungsformen in der Schnittbildgebung.

Leberpathologien, wie das HCC, werden häufig mittels Leberteilresektion therapiert. Hierbei wird zwischen der anatomischen und der atypischen Leberteilresektion unterschieden. Während anatomische Leitstrukturen und funktionelle Lebersegmente in der anatomischen Leberresektion berücksichtigt werden, wird die atypische Leberresektion häufig in der palliativen Therapie z. B. bei Lebermetastasen eingesetzt, da bei letzterer Resektionsart keine Rücksicht auf funktionelle oder anatomische Grenzen genommen wird (3). Leberresektionen können zusätzlich als bridge-to-transplant oder zum Downstaging eingesetzt werden. Außerhalb der onkologischen Therapie kann eine Teilresektion bei Leberabszessen oder Zysten zum Einsatz kommen.

Im Falle einer insuffizienten Leberteilresektion oder einer besonders schweren Erkrankung, benötigen einige Patienten eine Lebertransplantation. Hierbei gilt die präoperative Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel (KM) als state-of-the-art, mit Hilfe welcher die Berechnung des Lebervolumens durchgeführt werden kann (4). Häufig wird die Lebervolumetrie bei Lebendspenden genutzt, um die passende Größe für den Empfänger und ein ausreichendes Lebervolumen des Spenders zu erreichen (5). Wichtig bei der Transplantation ist die Größe der Transplantatleber, welche mindestens 30 % der Standardlebergröße entsprechen muss. Mehrere Studien, unter anderem von Sonnemans et al., kamen zu dem Schluss, dass bei Lebendspenden 30 % des Lebervolumens im Spender erhalten bleiben muss (6, 7). Andere Studien berichteten, dass das verbleibende Lebervolumen im Spender bei Lebendspenden mindestens 30-35 % des originalen Volumens der Leber betragen sollte, der Empfänger mindestens 40 % braucht (8, 9) (Abbildung 1). Ebenfalls kann die Volumetrie auch zur Planung einer Leberteilresektionen eingesetzt werden. Eine prospektive Studie von Ferrero et al. zeigte, dass ca. 26,5 % des gesamten Lebervolumens bei Leberteilresektionen oder Transplantationen erhalten bleiben muss, um eine gesunde Leber zu haben, wobei sich dieser Wert auf >31 % bei Patienten mit einer eingeschränkten

Leberfunktion erhöht (10). Andere Studien erhöhen diesen Wert auf >40 % bei bekannter Zirrhose bzw. >50 % bei einer Steatose, immer unter dem Gesichtspunkt der Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion (11-14). Bei einem zu geringen Volumen des zu erhaltenden Leberlappens ist eine Pfortaderembolisation vor der Leberresektion sinnvoll (Associating Liver Partition with Portal vein ligation for Staged hepatectomy). Konsekutiv kommt es zu einer kontralateralen Hypertrophie des Lebergewebes bzw. zu einer postoperativen Reduktion des Lebervolumens und schlussendlich zu einer Vergrößerung des postoperativen Leberrestvolumens (FLR) (12).

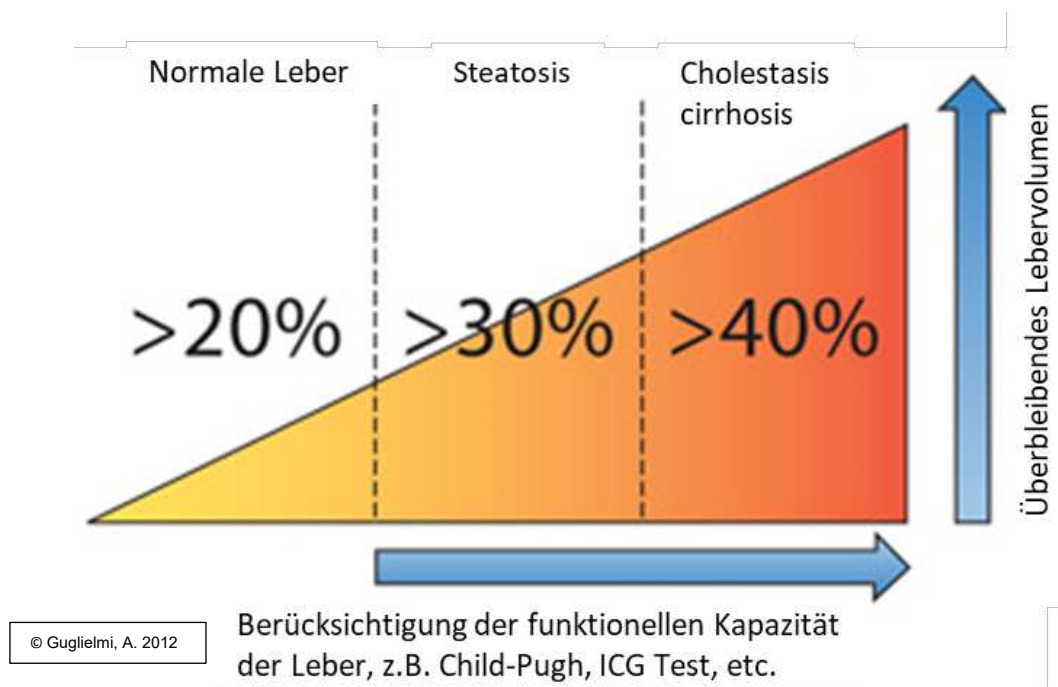


Abbildung 1: Prozent des überbleibenden Lebervolumens bei einer Transplantation unter Berücksichtigung der funktionellen Kapazität der Leber (15).

Eine exakte Lebervolumetrie ist ein entscheidender Faktor für eine erfolgreiche Lebertransplantation (LTx). Eine Studie von Tucker et al. zeigte, dass durch einen zu geringen Anteil an funktionellem Leberparenchym nach einer LTx ein sogenanntes Small-for-size syndrome (SFSS) entstehen kann. Charakteristischerweise kommt es zu einem akuten Leberversagen, einer Koagulopathie oder gar zu einem Multiorganversagen (14). Des Weiteren kann es zu einer Dysfunktion der verbleibenden Leber, einem Pfortaderhochdruck, einer Aszites, einer Hyperbilirubinämie und einer Verlängerung der Gerinnungszeit

kommen (15). In der Pathogenese des SFSS spielen eine exzessive portale Perfusion, ein inadäquates Volumen des funktionellen Lebergewebes und Endotoxine des Darmes eine wesentliche Rolle (16). Zur Vorbeugung dessen wurde in einigen Studien zu einem Transplantat-zu-Empfänger Gewichtsverhältnis von 0,8 geraten, welches bei Patienten ohne Zirrhose niedriger ist (17). Eine präzise präoperative Lebervolumetrie, sowohl beim Spender als auch Empfänger, vermag das Risiko eines SFSS signifikant zu verringern.

In der Forschung als auch im klinischen Alltag gilt die manuelle Volumetrie, trotz neuesten Innovationen und technisch unterstützenden Programmen, als Goldstandard. Sie wird jedoch häufig als umständlich und sehr zeitintensiv beschrieben (18). Des Weiteren wird häufig von untersucherabhängigen intra- und interindividuellen Unterschieden berichtet. Andere Faktoren wie variierende Schichtdicken oder Kontrastmittelphasen beeinflussen zudem das Volumetrieergebnis. So wurde bereits in vorherigen Studien gezeigt, dass die Reproduzierbarkeit und die Präzision bzw. die Genauigkeit als auch die zeitliche Effizienz durch die vollautomatische Volumetrie verbessert werden können (19-21). Für eine Vielzahl von Krankheitsbildern kann eine CT Volumetrie der Leber in manueller oder automatischer Form zur Evaluation des Lebervolumens genutzt werden, wobei einige Faktoren wie Zeit, Genauigkeit und technische Parameter unterschiedlicher Methoden für die Auswahl der Volumetrie in Betracht gezogen werden sollen.

## **1.2 Grunderkrankungen**

Es gibt vielfältige Grunderkrankungen der Leber, bei welchen eine Lebertransplantation notwendig ist und somit eine Volumetrie vorab durchgeführt werden muss. Dies können primäre Erkrankungen der Leber, wie lebereigene Tumore z. B. das hepatozelluläre Karzinom (HCC) sein oder aber das Leberparenchym sekundär affektierende Erkrankungen. Benigne Veränderungen des Leberparenchyms sind ebenfalls keine Seltenheit und haben in der CT zumeist eine charakteristische Morphologie.

Das hepatozelluläre Karzinom ist ein von den Leberzellen (Hepatozyten) ausgehender maligner Tumor. Es handelt sich hierbei mit ca. 90 % um den häufigsten Primärtumor der Leber, welcher sich häufig bei chronischen Lebererkrankungen aufgrund einer Hepatitis Infektion, eines chronischen Alkoholabusus oder im Rahmen eines metabolischen Syndroms entwickelt (22). Auf Grund der häufig unspezifischen Symptome erfolgt häufig eine späte Erkennung des HCCs und in Folge dessen in den seltensten Fällen ein kurativer systemischer Therapieansatz (23). Bis vor wenigen Jahren war die einzig kurative Option die chirurgische Resektion des Tumors im Anfangsstadium oder eine Lebertransplantation. Durch das rasche Vorankommen der Forschung auf molekularer Ebene gibt es gegenläufig viele neue Therapieoptionen in Bezug auf Immuntherapien, sog. „targeted therapies“, welche vielversprechende Ergebnisse auch in späteren Stadien der Tumorprogression zeigen (24). Für die Diagnose ist das Kontrastmittelverhalten des Tumors in bildgebenden Verfahren, wie der CT entscheidend. Beispielsweise zeigen HCCs in 80-90% eine schnelle KM An- und Abflutung, das sogenannte wash-in und wash-out (25). Zudem ist durch die inhomogene Vaskularisation des Tumors eine Hyperkontrastierung in der arteriellen Phase zu beobachten (26). In der Transplantationsmedizin werden die Milan-Kriterien angewandt, welche 1996 von Mazzaferro eingeführt wurden, um Patient für eine Lebertransplantation zu identifizieren. Um Transplantationsfähig zu sein (inside Milan) sollten Patienten entweder nur einen Tumor mit einem Durchmesser kleiner als 5 cm haben oder aber nicht mehr als 3 verstreute Tumorherde (<3 cm) keine Angioinvasion und keine extrahepatische Beteiligung aufweisen (27). Das rezidivfreie Überleben von HCC Patienten nach einer Lebertransplantation konnte dadurch von 30 % auf 75 % gesteigert werden (27).

Sekundärtumore der Leber, welche durch andere systemisch metastasierende Tumorerkrankungen aufkommen, sind keine Seltenheit. Zu den häufigsten, hepatisch metastasierenden Tumorerkrankungen gehört das kolorektale Adenokarzinom (28). Hepatische Metastasen stellen sich hypovaskulär in der arteriellen Phase und hypodens in der portalvenösen Phase dar (29). Mit einer Detektionsrate von 95 % zeigte sich die portalvenöse Phase als zuverlässigste Phase (30). Lebermetastasen, die keine suffizientes KM Enhancement zeigen oder

bei Patienten mit einer Steatosis Hepatitis gefunden werden, als auch bei low-dose CT Untersuchung, bleiben häufiger unerkannt (31).

Häufige gutartige Veränderungen der Leber wie Hämangiome, eine multifokale Steatosis, die Fokal-noduläre Hyperplasie oder Zysten sind visuell in der CT Untersuchung differenzierbar. Mit einer Prävalenz von 4-7 % bei Erwachsenen sind Hämangiome die häufigsten gutartigen Lebertumore und werden häufig als Zufallsbefund bei CT Untersuchungen festgestellt (32). Sie stellen sich hypodens im nativ CT dar und reichern tripetal nach KM-Gabe in der Spätphase an (33). Des Weiteren können sich Hämangiome in der arteriellen Phase teilweise aufhellen (33). Die Steatosis Hepatis, umgangssprachlich auch als „Fettleber“ bezeichnet, erscheint in der CT hypodens verglichen mit dem Leberparenchym (33). Die Fokal-noduläre Hyperplasie (FNH) ist ein bindegewebiger, gutartiger, auf die Leber begrenzter Tumor. Er stellt sich iso- bis hyperdens in der KM-Frühphase der CT Untersuchung dar, mit einer hypodensen zentralen Narbe. Zudem ist ein homogenes Enhancement in der arteriellen Phase typisch als auch ein rasches wash-out in der portalvenösen Phase (33). Eine weitere, meist gutartige Pathologie der Leber ist die polyzystische Lebererkrankung (PCLD), bei welcher häufig eine zunehmende Anzahl von Zysten, je nach Krankheitsfortschritt, zu finden ist. Während Patienten am Anfang der Erkrankung meist symptomfrei sind, kann es in seltenen Fällen durch die Krankheitsprogression zu Symptomen kommen, welche sogar zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion führen (34). Durch die genetische Komponente können auch Kinder betroffen sein. Wenn die Leber ein gewisses Volumen überschreitet und die Leberfunktion beeinträchtigt ist, hilft manchen Patienten als Ultima Ratio nur noch die Lebertransplantation (32). Häufig wird bei diesen Patienten eine massive Hepatomegalie durch die Vielzahl der Zysten beschrieben, welches einen Einfluss auf die Volumetrie der Leber haben kann (34). Die Zysten zeigen sich zudem hypodens in der Computertomographie mit Dichtewerten von 5-15 HU und einer unveränderten Dichte nach KM-Gabe (35).

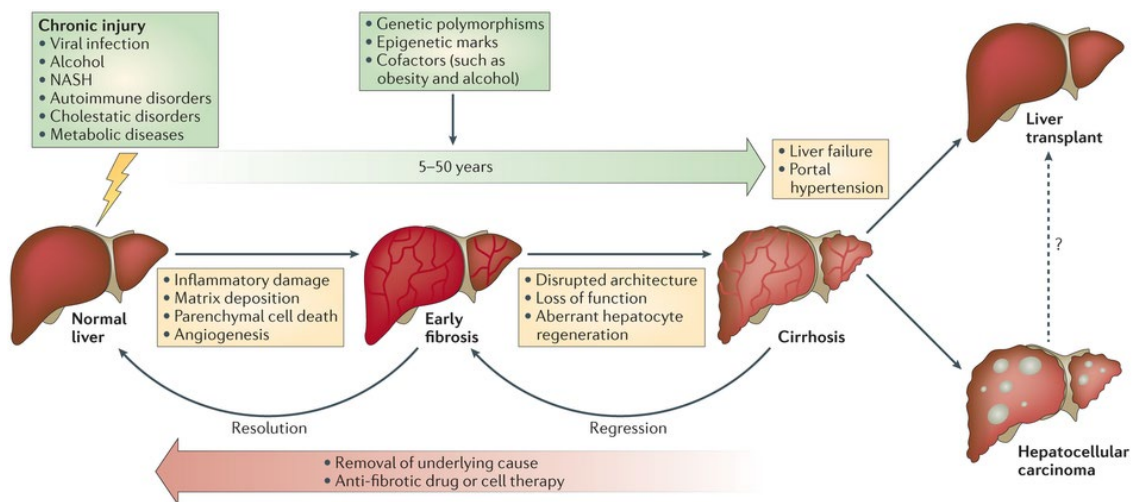
### 1.3 Volumen, Gewicht, Dichte und Fibrosierungsgrad

Das Volumen der Leber kann durch die Verdrängungsvolumetrie gemessen und mit einer CT Volumetrie verglichen werden, wobei pathologische Veränderungen der Leber und der umliegenden Strukturen und Organe zu Dichteveränderungen führen können, welche einen Einfluss auf die Genauigkeit der CT Volumetrie haben können. Der Ishak Score kann benutzt werden, um den Grad der Fibrose des Leberparenchyms auf seiner mikroskopischen Ebene zu begutachten. Daneben wird um die Dichte der Leber zu evaluieren der MELD Score oft bei Transplantationspatienten eingesetzt um den Zustand des Patienten einzustufen.

Die exakteste Methode, um das Volumen einer explantierten Leber zu messen, ist die Verdrängungsvolumetrie mittels Wassers oder durch Gewichtsbestimmung (36, 37). Das post mortem durch Wasserverdrängung gemessene Durchschnittsvolumen einer kaukasischen Leber beträgt 1862 ml (38). Das manuell gemessene durchschnittliche Lebervolumen von Suzuki et al. belief sich auf  $1486 \pm 343$  ml, das automatisch gemessenen Volumen auf  $1520 \pm 378$  ml und bei der halbautomatischen Messung wurden  $1553 \pm 343$  ml gemessen (39). Vorherige Studien zeigten bereits eine gute Korrelation zwischen einer (halb)automatischen CT Volumetrie der Leber zum durch die Wasserverdrängung gemessenen Lebervolumen (40, 41). Andere Studien haben unter Berücksichtigung der Körperoberfläche, des Geschlechtes, des Gewichtes und der Patienten Größe mithilfe mathematischer Formeln das Lebervolumen berechnet (38, 42-44).

Um die Darstellung von unterschiedlichen pathologischen Zuständen des Lebergewebes in einer CT Untersuchung zu erkennen, ist das Verständnis der pathophysiologischen Veränderungen entscheidend. Bei akuten oder chronischen Prozessen, die z. B. von Alkoholabusus, einer Hepatitis oder einem metabolischen Syndrom herrühren, kann es durch die Aktivierung von Entzündungsprozessen zu einem Untergang von Hepatozyten kommen und bei den anschließenden bindegewebigen Reparaturmechanismen zu einem zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms (Abbildung 2). Die Leberzirrhose an sich beschreibt den Zustand der Schrumpfung der Leber durch den Verlust des physiologischen Lebergewebes

mit bindegewebigem Umbau, was zu einer abgerundeten Darstellung der Organränder der Leber führt und in weiterer Folge eine inhomogene Volumenreduktion der Leber mit sich bringt, wobei der Lobus caudatus oft hypertrophiert (35). Bei dem metabolischen Syndrom handelt es sich eher um Einlagerungen von Fetttropfchen in das Leberparenchym. Durch Fetteinlagerungen im Leberparenchym und dem Umbau des Gerüstes wird die Dichte des Parenchyms, als auch das gemessene Gewicht beeinflusst. Die untersuchten, physiologischen Dichtewerte variieren stark je nach Autor 0,67 g/ml bis 1,66 g/ml und 0,86 und 1,13 g/ml (45-47).



Nature Reviews | Immunology



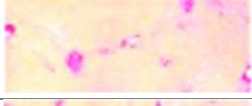
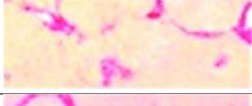

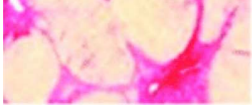

Abbildung 2: Die Pathophysiologie und zeitlicher Ablauf der Entstehung einer Leberzirrhose, welche zu einem hepatozellulären Karzinom führen kann und beeinflussende Faktoren des Prozesses (48).

Zu den pathologischen Veränderungen kommen häufig additive Pathologien wie Aszites, eine Splenomegalie oder Varizen, welche ebenfalls auf dem CT zu erkennen sind. So zeigte eine Studie von Pickhardt et al., dass neben dem Lebervolumen zur Vorhersage des Zirrhosegrades bzw. des Fibrosegrades auch relative Veränderungen im Volumen der einzelnen Lebersegmente nach Couinaud oder der Milz weitere prädiktive Mittel sein können (49).

### 1.3.1 Ishak Score

Der Grad der Fibrose des Leberparenchyms kann mittels des Ishak Scores ermittelt werden, welcher ursprünglich zur Beurteilung einer chronischen Hepatitis entwickelt wurde, durch eine Kategorisierung von 0 bis 6 (50). Jede Kategorie des Scores beschreibt eine weitere pathohistologische Stufe der Vernarbung des Leberparenchyms, wobei der Wert von 0 ein physiologisches Muster des Leberparenchyms ohne Fibrose beschreibt und ein Wert von 6 erst bei einem vollständig zirrhotischen Umbau erreicht wird (Tabelle 1). Vorherige Studien belegten bereits den Nutzen des Ishak Scores bei der Bewertung einer möglichen Notwendigkeit einer Lebertransplantation, dem generellen klinischen Verlauf eines Patienten, als auch bei der Aussagekraft zur Mortalität anhand von Lebererkrankungen bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion (51).

Tabelle 1: Ishak Score (52)

Histologisches Muster	Histologische Darstellung und kategorische Beschreibung	Ishak Score
	Keine Fibrose (physiologisch)	0
	Fibröse Expansion von manchen portalen Gebieten ± kurze fibröse Septen	1
	Fibröse Expansion in portalen Gebieten ± kurze fibröse Septen	2
	Fibröse Expansion der meisten portalen Gebiete mit vereinzelter portal-zu-portal (P-P) Brückenbildung	3
	Fibröse Expansion von portalen Gebieten mit deutlicher portal-zu-portal (P-P) und portal-zu-zentraler (P-C) Brückenbildung	4
	Ausgeprägte P-P und/oder P-C Brückenbildung mit vereinzelt Knötchen (inkomplette Zirrhose)	5
	Zirrhose, wahrscheinlich oder definitiv	6

### 1.3.2 MELD Score

Ein weiterer Score, welcher häufig zur Evaluation von Lebertransplantationspatienten hergenommen wird, ist der Model for end-stage liver disease (MELD) Score. Bei Patienten im akuten Leberversagen gilt eine Lebertransplantation als Ultima Ratio. Um den Zustand eines Patienten einstuft zu können, wird unter anderem der MELD-Score verwendet. Dieser setzt sich aus den folgenden 3 Parametern zusammen: dem Gesamt-Bilirubin (in mg/dl), dem Serumkreatinin (in mg/dl) und dem International normalized ratio (INR). Der niedrigste Wert, der erreicht werden kann, ist 6 und der höchste 40. Mit dem errechneten Wert lässt sich dann die 3-Monats-Überlebensrate für einen Patienten vorhersagen, welche mit steigenden Werten sinkt (Abbildung 3).

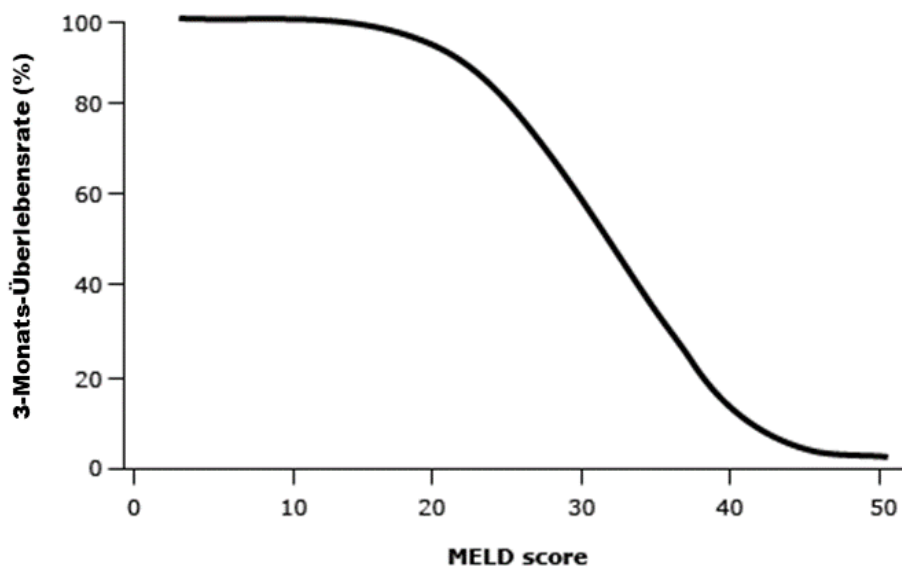


Abbildung 3: Grafische Darstellung der erwarteten 3-Monats-Überlebensrate (%) als Funktion des MELD-Score bei Patienten mit einer Leberzirrhose (53).

Ein weiterer Score, welcher häufig in der Evaluation von chronischen Lebererkrankungen verwendet wird, mit dem Ziel der Prognostik in Form der Überlebensraten, ist der Child-Pugh-Score. Aufgrund von diversen Nachteilen durch Ungenauigkeiten bei der Erhebung des Scores, wie z. B. bei den beiden Parametern Aszites und dem Bestimmen der Hepatischen Enzephalopathie, wurde dieser Score für diese Studie nicht berücksichtigt (54). Kritik der beiden Scores

bezieht sich meistens auf den INR als Parameter, da dieser laut einigen Studien als nicht aussagekräftig für die Gerinnungssituation bzw. die Koagulopathie und somit die Leberfunktion bei Patienten mit einer Leberzirrhose ist (55). Dennoch bietet der MELD Score eine genaue Möglichkeit zur Erkennung des Schweregrades der Lebererkrankung und dient somit der Priorisierung von Patienten, welche sich in einer akut lebensbedrohlichen Lage befinden und somit schnell eine Spenderleber benötigen.

## **1.4 Technischer Hintergrund**

Unabhängig von der Art des Computertomographen verursacht jede CT Untersuchung eine gewisse Strahlenbelastung, die unter anderem mittels des Computed Tomography Dose Index gemessen werden kann. Dennoch erlaubt die CT Untersuchung eine genaue Darstellung abdomineller Organe, wie der Leber.

### **1.4.1 Grundlagen der Computertomographie**

Die Computertomographie ist ein Schnittbildverfahren, bei der mittels Röntgentechnik (ionisierender Strahlen) transversale Schichten erzeugt werden um eine überlagerungsfreie 3-dimensionale (3D) Darstellung der Organe zu ermöglichen. Die in 1968 von Hounsfield und Comic entwickelte Computertomographie hat als kostengünstiges und relativ schnell durchführbares Verfahren eine zunehmende Bedeutung gewonnen (56). Der sogenannte Computertomograph hat einen charakteristischen Aufbau, welcher die Bildentstehung ermöglicht, wobei hier verschiedene Arten der CT, im Hinblick auf die Kalibrierung, Aufnahmetechnik und Energieniveaus unterschieden werden können.

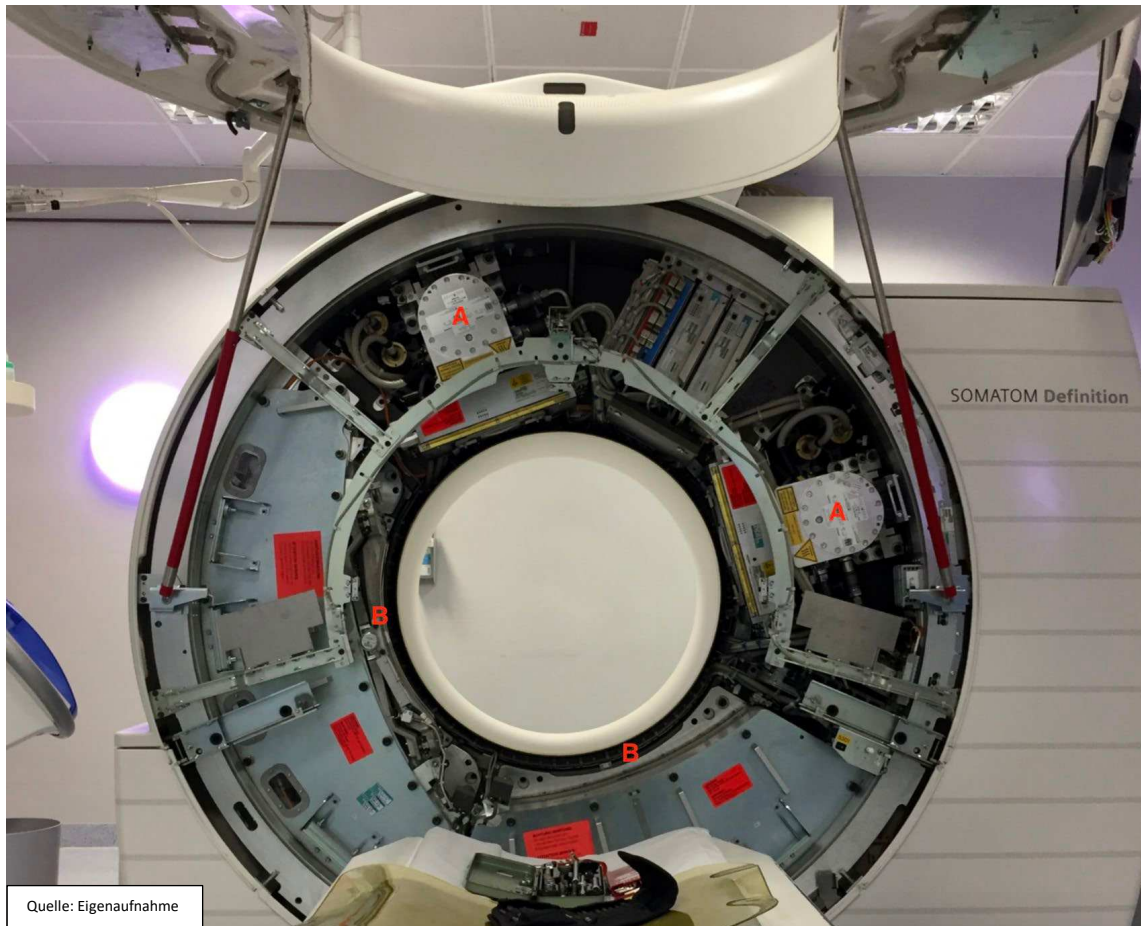
Ein moderner Computertomograph besteht in der Regel aus einem Hochspannungsgenerator, ein oder zwei rotierenden Röntgenröhren mit einem ebenfalls rotierenden Detektorsystem, einer Gantry, einem Blendensystem und einer Kühlung (57). Für die Bildentstehung wird die rotierende Röntgenröhre und der gegenüberangeordnete Detektor verwendet. Eine oder mehrere

Röntgenröhren bestrahlen die zu untersuchende Region, indem sie um die Längsachse des Patienten rotieren. Auf der Gegenseite befinden sich die mitotierenden Detektoren, welche die Strahlen, die durch den Patienten gehen bzw. von dem Körper absorbiert und gestreut werden messen (56). Die Absorption und Streuung ist gewebsabhängig und kann mittels des Abschwächungskoeffizienten gemessen werden. Durch die Darstellung verschiedener Graustufen, welche mittels der Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben werden, kann dieser Koeffizient visualisiert werden (56). Für die Hounsfield-Einheiten gilt Wasser (H<sub>2</sub>O) als Referenzwert und dies entspricht definitionsgemäß 0 HE. Dichtere Strukturen haben höhere, also positivere HE Werte z. B. Blut oder Organe des Bauchraumes mit ca. 50 HE, bis hin zur Knochenkompakta, die mit +1,000 HE die höchsten Werte erreicht. Luft wiederum erreicht mit -1,000 HE definitionsgemäß den niedrigsten Dichtewert. Die gemessene Strahlung wird folglich in digitale Signale umgewandelt, um als Röntgenbilder für die spätere Befundung gespeichert zu werden.

Die eigentliche CT Untersuchung lässt sich durch die Variation einer Vielzahl von Parametern wie den Tischvorschub, die Schichtdicke, den Pitch oder die Kollimation modulieren. So beschreibt der Tischvorschub die Strecke, welche von der Gantry während einer 360° Röhrendrehung zurück gelegt wird (56). Die Schichtdicke ist antiproportional zur Strahlenbelastung, so kann bei geringeren Schichtdicken eine genauere Detektion von kleineren Pathologien und Strukturen erfolgen, doch steigt hierbei im Gegenzug die Strahlendosis. Die Schichtdicke entspricht bei herkömmlichen CT Geräten einem Bereich von 1 bis 10 mm (56). Ebenso fundamental ist das Verhältnis zwischen dem Tischvorschub und der Schichtdicke, welches für eine optimale Bildqualität einander entsprechen sollte und durch den Pitch beschreiben wird (56). Die Kollimation beschreibt die Röntgenstrahlen, welche durch Einstellung am CT Gerät auf eine bestimmte Schichtdicke eingebündelt werden kann (58). So kann eine größere Auflösung durch eine Verkleinerung der Kollimation erreicht werden (59).

Bei den Akquisitionstechniken wird grob unterschieden zwischen dem Einzelschicht- und dem Spiral-CT. Während bei dem Einzelschichtverfahren der

Patient an der Gantry nach jeder Aufnahme ein Stück nach vorne geschoben wird, wird bei der Spiral-CT der Patient kontinuierlich vorgeschoben. Letzteres ermöglicht eine schnellere und Artefakt reduzierte Durchführung und stellt deshalb die modernere Art dar (60). Die Multidetektor-CT (MDCT) ermöglicht durch mehrere parallel angeordnete Detektorzeilen (durchschnittlich 265) ebenfalls eine Verbesserung der zeitlichen Effizienz, welche durch eine erhöhte Erfassungsgeschwindigkeit eintritt, als auch eine bessere Darstellung bzw. Auslösung dünnerer Schichten, welche eine gute 3D Rekonstruktion ermöglichen (61). Der Begriff Dual-source beschreibt die Anordnung der 2 Röhren (Zwei-Quellen-System), welche in 90° zueinander angeordnet sind, mit jeweils einem gegenüberliegenden Detektor. Dies ermöglicht bei der sogenannten Dual-Energy-CT (DECT) die Einstellung von zwei unterschiedlichen Röhrenspannung, um in einer einzelnen Untersuchung zwei verschiedene Röntgenspektren abdecken zu können (62). In Abbildung 4 ist ein 2. Generation Dual-Source Scanner der Firma Siemens (Siemens Definition 16, AS+ Flash; Forchheim, Deutschland) zu erkennen. Mittels der unterschiedlichen Röhrenspannung können zwei Bilder in jeder Schicht mit unterschiedlichen kV Zahlen in der gleichen Untersuchung gemacht werden, welches eine Unterscheidung verschiedener Materialien und Strukturen mit bestimmten Ordnungszahlen ermöglicht (62). Während prinzipiell bei CT Geräten Röhrenspannungen von 80, 100, 120 und 140 kV vorhanden sind, wird bei der DECT häufig die höchste und tiefste Röhrenspannung für jeweils eine Röhre verwendet (63). Bei dem rapid kV switching wird mittels einer Röntgenröhre unterschiedliche kV-Einstellungen von einer zur nächsten Projektionsansicht geändert. In unter einer Millisekunde wird somit die Röntgenröhrenspannung von niedrigen (z. B. 80 kV) zu hohen (z. B. 100 kV) geändert (62). Bei stark übergewichtigen Patienten muss teilweise an eine Dosisanpassung gedacht werden, so zeigte eine Studie von Bamberg et al., dass bis zu einem Gewicht von 150 kg eine verlässliche Bildgebung mit 120 kV noch möglich ist, bei höheren Gewichtsklassen sollte nur ein DECT mit 2 Röhren und einer angepassten Dosis verwendet werden (64).



*Abbildung 4: Aufnahme des Siemens Definition 16 Computertomographen im Universitätsklinikum Tübingen von innen. Gekennzeichnet sind die Röntgenröhren (A) in ihrer 90° Anordnung mit jeweils einem gegenüberliegenden Stellar-Detektor (B).*

Bei der Bildrekonstruktion werden die axialen Daten verwendet, um Schnittbilder zur Befundung zu rekonstruieren. Nach der Bildaufnahme erfolgt die Bildrekonstruktion entweder mittels gefilterter Rückprojektion oder mittels eines iterativen Verfahrens, in unserer Studie mittels SAFIRE. In einer Studie von Nuyts et al. wurde von einer Reduktion der Strahlendosis durch iterative Rekonstruktionen berichtet (65). Um die Projektionsdaten vor der Rückprojektion während der Bildrekonstruktion zu modifizieren, können verschiedene Kernels genutzt werden. Hierdurch wird eine Auflösung ermöglicht (66).

#### **1.4.2 Strahlenbelastung**

Laut dem Bundesamt für Strahlenschutz beläuft sich die Strahlenbelastung einer einzelnen CT Untersuchung auf ca. die jährliche durchschnittliche

Strahlenbelastung einer Person in Deutschland (67). Bei Strahlenschäden wird zwischen deterministischen und stochastischen Effekten differenziert, wobei der deterministische Effekt von einem bestimmten Schwellenwert bestimmt wird, ab welchem eine schädigende Wirkung eintritt. Stochastische Strahlenschäden beziehen sich auf eine Wahrscheinlichkeit, ab welcher eine mögliche Komplikation wie z. B. ein Tumor auftreten kann. Bei der Quantifizierung der Strahlenbelastung werden die Einheiten Sievert (Sv) und Gray (Gy) verwendet. Letztere misst die Energie, welche pro Masseneinheit vom Körper absorbiert wird. Es wird prinzipiell unterschieden zwischen der Strahlendosis für den ganzen Körper (in mSv), welche auch als Effektivdosis beschreiben wird und der CT spezifischen Strahlendosis, gemessen durch den Computed Tomography Dose Index (CTDI) (in mGy) (68). Die Effektivdosis eines Abdomen CTs beträgt in etwa 5-10 mSv bzw. 8-15 mSv für eine Abdomen-Becken-Aufnahme (69).

Der von Shope et. al eingeführte CTDI ist eine Messung der Dosis einer einzigen Rotation des Gantrys (70). Die maximale Dosis ist abhängig vom Aufbau des Computertomographen und dessen Filtration, als auch von eingestellten Parametern wie der verwendeten Röhrenspannung (kV) und der Belichtungszeit (mAs) (71). Der Computed Tomography Dose Index per Volumen (CTDI<sub>Vol</sub>) ist eine Schätzung der durchschnittlichen Energiedosis innerhalb des gescannten Volumens (71). Obwohl vor 15 Jahren ein durchschnittliches Abdomen ein Referenzwert des CTDI<sub>Vol</sub> von ca. 25 mGy für ein Abdomen-CT hatte, berichten neuere Studien Werte in Höhe von 5-10 mGy für ein Ganzkörper-CT (72, 73).

Eine steigende bzw. hohe Strahlendosis kann zu einem erhöhten Entartungsrisiko und somit zu einer Krebserkrankung führen. Dennoch zeigte eine Untersuchung von Schultz et al., dass obwohl in vielen Studien ein erhöhtes Entartungsrisiko bei einer Strahlendosis ab 100 bis 200 mGy beschrieben wird, andere Studien keine lineare oder kurvilineare Beziehung über 200 mGy zwischen einer Erhöhung der Strahlendosis und einem erhöhten Risiko für eine Tumorerkrankung zeigten (68). Obwohl es sehr viele kontroverse Studien zu den Richtwerten für ein erhöhtes Tumorrisiko gibt, kam eine australische Studie die über 60,000 Patienten untersuchte zu dem Konsens, dass es aufgrund einer erhöhten Strahlendosis zu

einem vermehrten Auftreten von vor allem soliden Tumoren, myelodysplastischen Erkrankungen und Leukämien kommen kann und z. B. jedes 4000 Schädel CT (CCT) zu einem Hirntumor führen kann (74).

### **1.4.3 Kontrastmittel**

Normvarianten und Pathologien der Leber sowie angrenzende Organe/Strukturen können mittels verschiedener Kontrastmittelphasen dargestellt werden.

Prinzipiell wird zwischen der nativen CT ohne Kontrastmittelanwendung und der Computertomographie mit Kontrastmittelanwendung unterschieden. Es werden unterschiedliche Kontrastmittelphasen anhand der Zeit zwischen der intravenösen KM-Applikation und der Bildaufnahme in eine früharterielle (nach 10-18 s), eine spätarterielle (nach ca. 35 s), eine portalvenöse (ab 75 s nach KM-Gabe) und eine Spätphase (bis 10 Minuten nach KM-Gabe) definiert (75). Generell wird bei der CT Untersuchung ein jodhaltiges Kontrastmittel eingesetzt. Dieses führt durch eine stärkere Absorption oder Streuung der Röntgenstrahlung in bestimmten Gewebearten zu einer erhöhten KM-Anreicherung und in weiterer Folge zu einer verbesserten Darstellung bestimmter Strukturen (76). Die KM-Gabe erfolgt meistens als Bolus, gefolgt von einer Spülung mit Kochsalzlösung. Ein größeres KM-Volumen kann durch eine längere Applikationszeit erfolgen und resultiert in einem verbesserten KM Enhancement der Gefäße und des Parenchyms (76). So wird unter anderem von Bae et al. eine Injektionsrate von durchschnittlich 2-5 ml/s mit einem Gesamtvolumen von 50-100 ml, gefolgt von einer Kochsalzspülung von 20-30 ml vorgeschlagen (76, 77). Das jodhaltige KM wird im Körper im Blut gebunden transportiert und größtenteils renal eliminiert. Die Halbwertszeit (HWZ) des Röntgenkontrastmittels beträgt bei einer gesunden Niere in etwa 2 Stunden (77). Aufgrund dieser und weiterer Eigenschaften können die in Absatz 1.5.2 beschriebenen Kontraindikationen zur KM-Gabe erläutert werden.

#### 1.4.4 Anatomie der Leber im CT

Die Darstellung der Leber in der CT ist abhängig von der Phase der CT, als auch von diversen pathologischen Veränderungen der Leber. So beläuft sich die normale Dichte des Leberparenchyms in der CT auf 55-65 HU (78). Bei pathologischen Veränderungen wie z. B. einer Steatose nehmen die CT-Werte proportional zum Fettanteil in der Leber ab, laut Prokop et al. sind es ca. 15 HU pro 10 % Fettanteil (78). Eine erhöhte Dichte von >75 HU können bei Erkrankungen wie Hämochromatose oder Morbus Wilson, aber auch medikamentenbedingt wie z. B. bei einer Therapie mit Amniodaron vorkommen, während von erniedrigten Dichtewerten gesprochen wird wenn die HU Werte mehr als 10 sinken (75).

In der nativen Phase kann die Leber bereits sehr gut in Bezug auf Verkalkungen in und um die Leber beurteilt werden (Abbildung 5). Nach KM-Applikation gelangt dann das KM nach ca. 15 s über die A. hepatica in die Leber. Während in der früharteriellen Phase ein Enhancement der Leberarterien zu sehen ist, welches vor Lebertransplantation zur Evaluation der arteriellen Gefäßversorgung genutzt werden kann, ist in der spätenarteriellen Phase zusätzlich ein geringes Enhancement der Venen, welches bei der Diagnostik von hypervaskularisierten Tumoren entscheidend ist, zu erkennen (75). In den arteriellen Phasen kann die Niere als auch die Gallenblase neben der Leber gut dargestellt werden (Abbildung 6). Die portalvenöse Phase bietet sich zur Diagnostik von Lebermetastasen (hypovaskularisierte Tumore), mit einem Enhancement des Leberparenchyms und guter Darstellung der Lebervenen an (Abbildung 7) (75).

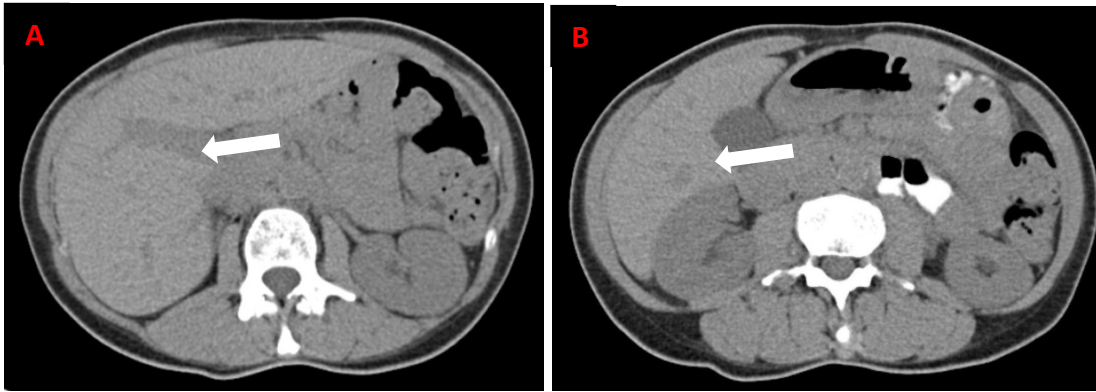


Abbildung 5: Axiale Darstellung der Leber nativ im CT mit Betonung auf die Darstellung der V. portae hepatis (Pfeil) (A) und des Leberparenchyms (Pfeil) neben der Niere und Gallenblase (B) (79).

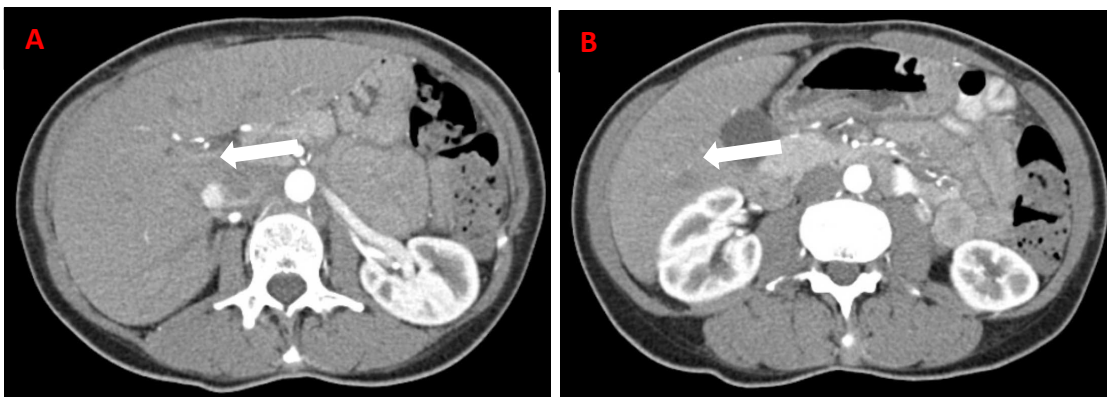


Abbildung 6: Axiale Darstellung der Leber in der arteriellen Phase im CT mit Betonung auf die Darstellung der V. portae hepatis (Pfeil) (A) und des Leberparenchyms (Pfeil) neben der Niere und Gallenblase (B) (79),

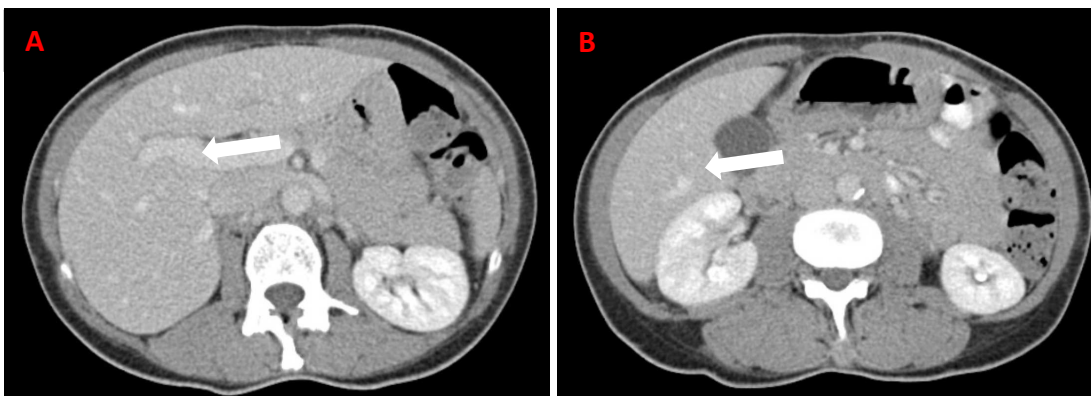


Abbildung 7: Axiale Darstellung der Leber in der portalvenösen Phase im CT mit Betonung auf die Darstellung der V. portae hepatis (Pfeil) (A) und des Leberparenchyms (Pfeil) neben der Niere und Gallenblase (B) (79).

## 1.5 CT Volumetrie der Leber

Bereits seit über 30 Jahren bestehen Bemühungen einer exakten Volumetrie der Leber. Hierbei kann zwischen einer manuellen, einer halbautomatischen und einer vollautomatischen Volumetrie unterschieden werden. Darüber hinaus gibt es neben der CT Volumetrie andere bildgebende Verfahren mit welchen eine Volumetrie der Leber und anderer Organe durchgeführt werden kann.

Die erste CT Lebervolumetrie wurde 1979 von Heymsfield et al. bei Körperspenden mit dem Ergebnis durchgeführt, dass das im CT gemessene Volumen und Gewicht der Lebern innerhalb von 3-5 % des eigentlichen Volumens und gemessenen Gewichtes liegt und somit eine verlässliche Methode der Volumetrie darstellt (80). Die CT Volumetrie gilt bis dato als zuverlässigste nicht-invasive Volumenmessung der Bauchorgane, insbesondere der Leber (81). Auch lassen die CT Volumetrie der Leber und der Milz einen Rückschluss auf chronische Lebererkrankungen zu, da das Volumen der Milz und das Leber-zu-Milz Verhältnis eine starke Assoziation mit der Schwere der Fibrose und portalen Hypertonie aufweisen (82). Je nachdem, wie viel ein Untersucher in der Software einzustellen hat, kann die Volumetrie in drei Kategorien aufgeteilt werden: die vollautomatische, die halbautomatische und die manuelle Volumetrie. Bis dato gilt die manuelle Volumetrie im klinischen Alltag, als auch in der Forschung als Goldstandard, da sie als zuverlässigste und genaueste Methode der drei Techniken gilt (18). Der große Nachteil der manuellen Technik ist, dass diese sehr zeitaufwendig, umständlich und teilweise untersucherabhängig ist, weswegen viele Studien die halb- oder vollautomatische Volumetrie untersuchen (39). Verschiedene Programme und Softwares von Firmen existieren, die eine halb- oder vollautomatische Volumetrie ermöglichen. Die in dieser Studie genutzte post-processing Software *syngo.via* (VB 30) erlaubt eine Bildweiterbearbeitung mittels des "Liver Analysis" Programmes, bei welcher eine manuelle, eine halbautomatische als auch eine vollautomatische Volumetrie der Leber möglich ist.

Neben der CT Volumetrie gibt es weitere bildgebende Verfahren, so wie die Magnetresonanztomographie (MRT), die Sonographie als auch die Szintigraphie,

welche eine Volumetrie der Leber ermöglichen. So ergab eine Studie von Karlo et al., dass eine stark positive Korrelation zwischen CT und MRT Volumetrie existiert (83). Gotra et al. untersuchten ebenfalls die CT und die MRT Volumetrie mit dem Ergebnis, dass die Volumetrie mittels CT genauer sei, als die mittels MRT (84). Die MRT biete dennoch einige Vorteile in Bezug auf eine simultane Evaluierung von Biomarker für diffuse Leberschäden durch z. B. eine Steatose, eine Fibrose oder Kupfereinlagerungen (85). Obwohl der Weichteilkontrast im MRT besser sichtbar ist und somit eine genauere Abgrenzung der Organgrenze und eines Tumors erfolgen kann, ist das MRT der CT Untersuchung, aufgrund der höheren Kosten und Bewegungsartefakten nicht überlegen. Auch weist die CT im Vergleich zur MRT eine höhere Verfügbarkeit, als auch eine kürzere Aufnahmezeit auf, was im klinischen Alltag ein entscheidender Faktor ist. Bei multimorbiden Patientengruppen hingegen kann ein MRT in Erwägung gezogen werden, um nicht nur die Strahlenbelastung für den Patienten zu vermeiden, sondern auch um das Risiko einer Nephrotoxizität zu minimieren (86). Die 3D Sonographie kann ebenfalls benutzt werden, um eine 3D Volumetrie der Leber durchzuführen, doch bietet die Sonographie als stark untersucherabhängige Methode eine niedrige Genauigkeit und ist somit der CT Untersuchung unterlegen (87). Die hepatobiliäre Szintigraphie (Tc99m-mebrofenin und 99m-technetium-galactosyl human serum albumin) ist besser als die CT Volumetrie für die Bestimmung der Leberfunktion, welche inhomogen über die Leber verteilt ist und die dadurch auch ein niedrigeres Risiko von akutem Leberversagen birgt, was unter anderem durch mehrere Studien um das Team von de Graaf et al. demonstriert wurde (88-92).

### **1.5.1 Klinische Anwendung und Indikationsstellung**

Für jede diagnostische Untersuchung wird eine klare Indikationsstellung benötigt. Vor allem wenn Patienten, wie bei einer CT Untersuchung, einer gewissen Strahlenbelastung ausgesetzt werden. Um die Strahlenbelastung zu rechtfertigen müssen somit mögliche Kontraindikationen als auch der klare diagnostische Vorteil der Untersuchung für den Patienten evaluiert werden.

Die Indikation für eine Leber Volumetrie besteht dann, wenn eine operative Resektion eines Teiles der Leber oder eine Voll- oder Split-Lebertransplantation erwogen wird. Ziel ist eine möglichst gute Volumenübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger zu erreichen. Doch wird die Lebervolumetrie nicht nur vor Transplantation, sondern auch vor Hepatektomien, Pfortaderembolisation oder einer sogenannten „Associating Liver Partition with Portal vein ligation for Staged hepatectomy“ kurz ALPPS, welches bei primär inoperablen Lebertumoren zur Resektion benutzt werden kann, verwendet. Das Ziel des ALPPS Verfahrens ist bei einem Tumor, welcher einen großen Teil der Leber eingenommen hat (insb. linksseitige Tumore) und wessen primäre Resektion zu einem Posthepatektomie-Leberversagen (PHLF) führen würde, ein größeres postoperatives Restvolumen der Leber (FLR) zu ermöglichen, um ein PHLF zu vermeiden (18). Das postoperative Restvolumen der Leber (FLR) ist der beste Indikator für die postoperative Leberfunktion, daher wird häufig das FLR durch das TLV (total liver volume) geteilt: Das FLR/TLV sollte >20 % bei gesunden Patienten sein, >30 % bei moderaten Lebererkrankungen und bei schwerer Zirrhose/Fibrose >40 % (93). Das Verhältnis für eine sichere Hepatektomie wurde in der Studie von Ribero et al. bei 25 % für Patienten mit einer normalen Leber und >30 % bei Patienten, welche bereits eine Leberfibrose, eine stark leberschädigende Chemotherapie bekommen haben oder denen eine komplexe Resektion bevorsteht (94). Das Problem ist, dass bei verschiedenen Erkrankungen das Leberparenchym nicht homogen in seiner Funktion eingeschränkt ist, wovon das TLR Volumen allerdings ausgeht. Dies ist vor allem problematisch bei Patienten mit segmentalen Pathologien oder Pathologien, die das hepatobiliäre System betreffen, als auch vaskulären Obstruktionen, die nur einen Teil der Leber betreffen. Bei diesen Patienten ist das eigentlich funktionelle Lebervolumen und somit auch das totale Lebervolumen reduziert, so dass das Leberparenchym teilweise inhomogen komprimiert ist. Die Lebervolumetrie kann nicht nur für Transplantationspatienten in der OP-Planung und perioperativen Analyse verwendet werden, sondern findet auch Anwendungen in anderen Bereichen. So wird sie in der Bildgebung von Patienten mit akutem Leberversagen (ALF) als wertvoller Marker im Vorhersagen der Prognose des ALF eingesetzt (95). Bei Patienten mit einem HCC oder anderen Tumoren kann die Volumetrie für die Therapieplanung und die Evaluation des Therapieerfolges

verwendet werden, wobei auch gezeigt wurde, dass durch die Volumetrie Patienten mit z. B. einer Tumornekrose eine reduzierte Überlebensprognose haben (96).

### **1.5.2 Kontraindikationen**

Neben den Indikationen der CT Volumetrie bestehen auch zum Schutz der Patienten eine Handvoll Kontraindikationen. Da es sich bei dem von hier untersuchten bildgebenden Verfahren um die Computertomographie handelt, werden Patienten einer gewissen Strahlbelastung ausgesetzt. Zudem wird bei den meisten Volumetrien ein CT Kontrastmittel für eine bessere Darstellung diverser anatomischer Strukturen eingesetzt. Somit können allgemeine Kontraindikationen der CT Untersuchung von KM-spezifischen Kontraindikationen unterschieden werden.

Die Kontraindikationen einer CT Untersuchung können in absolute und relative eingeteilt werden. Für eine CT Untersuchung bestehen bis dato keine absoluten Kontraindikationen, dennoch ist bei einigen Patientengruppen die Untersuchung eingeschränkt durchzuführen (97). So sollte eine CT Untersuchung bei Patienten <18 Jahre auf Grund der 10 mal höheren Radiosensitivität nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen, wie bei lebensbedrohlichen Zuständen (98). Eine weitere Studie kam zu dem Ergebnis, dass bei Kindern <10 Jahre ein bis zu dreimal höheres relatives Risiko der Karzinogenese besteht (99). Zudem soll laut Leitlinien eine Strahlenexposition eines Embryos bzw. eines Fetus im Mutterleib vermieden werden (100).

Patientenspezifische Faktoren und fortgeschrittene Krankheiten, bei der eine KM-Gabe kontraindiziert ist, belaufen sich im Wesentlichen auf eingeschränkte Nierenfunktionen, eine Schilddrüsenüberfunktion, als auch eine Allergie gegen das Kontrastmittel. Allergische Reaktionen bei der KM-Gabe sind bei 0,6 % der Patienten sehr selten, schwere allergische Reaktionen bis hin zu einem lebensbedrohlichen allergischen Schock treten noch seltener bei nur 0,04 % der Patienten auf (97, 101). Aufgrund des Risikos einer thyreotoxischen Krise ist bei Patienten mit einer Hyperthyreose eine KM-Gabe nach der Gabe von Natrium-

Perchlorat (z. B. Irenat Tropfen) durchzuführen (102). Da eine eingeschränkte Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko für das Entwickeln einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie birgt, wird von einer KM-Gabe bei einer GFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> KM abgeraten (103). Durch die Möglichkeit einer zusätzlichen Nierenschädigung sollte eine Kombination von Metformin mit KM bei reduzierter Nierenfunktion (GFR < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) vermieden werden bzw. bei einer bestehenden Diabetes Therapie mit Metformin diese 48 h vor der CT Untersuchung zu pausieren (104).

## **1.6 Fragestellung und Zielsetzung**

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist die Bewertung der Reproduzierbarkeit und Präzision zwischen der vollautomatischen und der manuellen CT Leber Volumetrie herauszuarbeiten. Außerdem soll gezeigt werden, ob es Unterschiede zwischen nativen und Kontrastmittel verstärkten Untersuchungsserien gibt.

Im zweiten Teil wird eine zusätzliche Kohorte von Patienten analysiert, welche eine Lebertransplantation bekommen hat. Mit Hilfe der Leberexplantate wird versucht eine genaue Umwandlung des im CT gemessenen Lebervolumens im Verhältnis zum Lebergewicht, durch die Berechnung eines Dichte Koeffizienten, zu erlangen. Dies wird unter Berücksichtigung der Histologie des Lebergewebes mithilfe des Ishak Scores berechnet und bei Patienten angewendet, bei denen die chronische Erkrankung der Leber so fortgeschritten ist, dass die strukturelle Veränderung des Lebergewebes einer Transplantation bedarf.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studienkriterien

Die ersten 300 Patienten, die vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2020 eine CT-Untersuchung mit KM in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen bekommen haben, wurden retrospektiv identifiziert. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die über 18 Jahre alt waren und eine Routine CT Untersuchung des Thorax-Abdomen-Becken mit KM im Rahmen ihres Tumorstagings oder Therapieüberwachung erhielten. Ausschlusskriterien waren unter anderem die unvollständige Erfassung der Leber bzw. das Fehlen und/oder Unterschiede in den Sequenzprotokollen. Ebenfalls ausgenommen wurden Serien, die nur nativ durchgeführt wurden, teils aufgrund von einer KM Allergie und/oder Kontraindikationen, als auch Volumen Perfusions-CT (VPCT) Untersuchungen. Diese retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen als Studie Nummer 841-2020-B02 am 17.12.2020 genehmigt und unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki durchgeführt. In der finalen Analyse konnten 22 Patienten, aufgrund von der Verwendung anderer Bildgebungsprotokollen (unterschiedliche KM-Volumina, eine zu grobe Schichtdicke, andere Phasen etc.) nicht berücksichtigt werden (Abbildung 8).

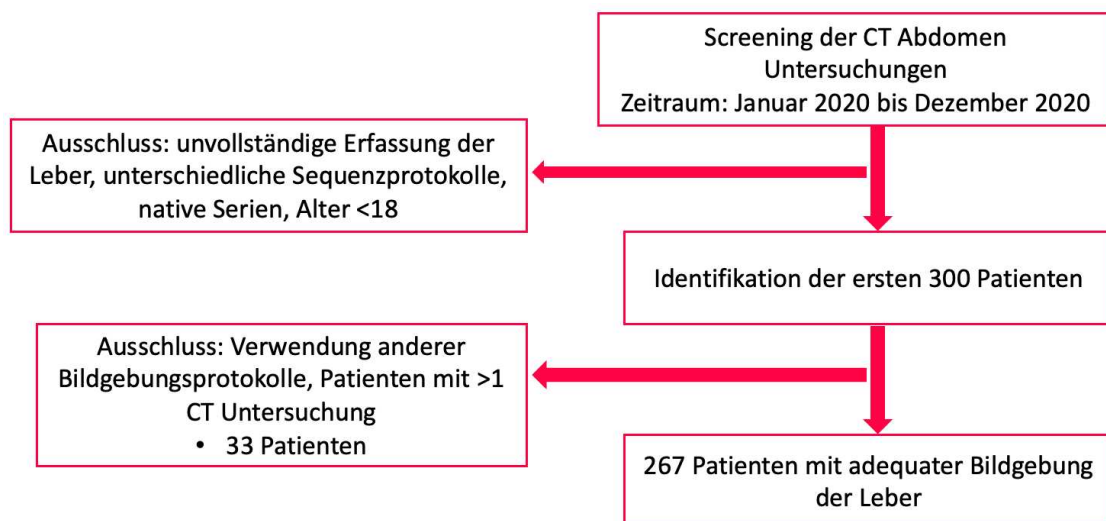


Abbildung 8: Studienpopulation für die manuelle vs. automatische Volumetrie

## 2.2 CT Protokoll und Bildanalyse

Alle CT Untersuchungen wurden mit einem 256-Schicht Dual-Energy CT-Gerät (Siemens Definition 16, AS+ Flash; Forchheim, Deutschland) durchgeführt. Primär wurde ein natives CT mit 100 mAs für Röhre A (100 kV) und 77 mAs für Röhre B (140 kV) durchgeführt (Tischvorschub per Röhrenumdrehung (TF) von 23 cm, Pitch 0,6, 70 cm/s Tischgeschwindigkeit, Kollimationsdurchmesser 0,6 mm, Rekonstruktionsmatrix von 512 x 512 und Rekonstruktionskernel Q40f). Anschließend wurde eine CT in der portalvenösen Phase mit 80-100 ml Kontrastmittel (Imeron 350, Bracco Imaging Deutschland GmbH) mit einem Fluss von 2 ml/s durchgeführt. Die Parameter waren 300 mAs für Röhre A (100 kV) und 232 mAs für Röhre B (140 kV), mit Rekonstruktionskernel I 30f/1. Es wurden für die KM-Serien die gleiche Schichtdicke und dieselben Kollimationsparameter verwendet. Die durchschnittliche Strahlenbelastung der CT Untersuchung wurde mittels des „Computed Tomography Dose Index per Volume“ (CTDI<sub>Vol</sub>) ermittelt und belief sich auf 2,824 mGy für die nativ Serien und 10,286 mGy für die KM Serien.

Nach Abschluss der Bildaufnahmen wurden die Bilddaten auf die post-processing Software *syngo.via* (VB 30) zur Bildweiterbearbeitung gespielt.

## 2.3 Manuelle Lebervolumetrie

Für die manuelle Lebervolumetrie wurde in der post-processing Software *syngo.via* (VB 30) zur Bildweiterbearbeitung das „Liver Analysis“ Programm (*syngo.CT*) genutzt. Es wurden ausschließlich dünn-schichtige (0,6 mm) KM-Serien von beiden Untersuchern benutzt. Die Gefäßerkennung der Software wurde ausgelassen, da das einzige Ziel die volumetrische Quantifizierung der gesamten Leber war. Mithilfe des Programmes wurde die Leberkontur Schicht-für-Schicht mit der Computermaus manuell nachgezeichnet. Eine Vorgabe von mindestens 10 Schichten pro CT der Leber, das heißt alle 10-15 mm in kraniokaudaler Richtung (Thorax, Abdomen und Becken) musste eingehalten werden. Infolgedessen wurden die gezeichneten Konturen semiautomatisch zusammengeführt. Im Falle einer insuffizienten oder falschen Einzeichnung der semiautomatisch generierten

Fortsetzung der Konturen erfolgte eine manuelle Schicht-für-Schicht Korrektur. Überprüft wurde die manuelle Volumetrie durch den leitenden Radiologen (M.H.), welcher mit seiner 30-jährigen Erfahrung die Genauigkeit der Messungen überprüft und gegebenenfalls korrigiert bzw. angepasst hat. Beide Untersucher waren zum jeweiligen Volumetrieergebnis aus nativen und KM-verstärkten Datensätzen verblindet.

## 2.4 Automatische Lebervolumetrie

Die vollautomatische Lebervolumetrie erfolgte ebenfalls mittels des "Liver Analysis" Programmes (syngo.CT) in der post-processing Software *syngo.via* (VB 30). Die vollautomatische Lebervolumetrie wurde von zwei unterschiedlichen Untersuchern mit einer einjährigen Erfahrung (F.H.) und ohne Vorerfahrung (A.M.) unabhängig voneinander durchgeführt. Zum Zeitpunkt der automatischen Volumetrie hatten beide Untersucher keinen Kenntnisstand über die Ergebnisse der manuellen Volumetrie. Die Volumetrie wurde unter Aufsicht eines erfahrenen Radiologen mit 30 Jahren Berufserfahrung (M.H.) durchgeführt. Zwei unterschiedliche Schichtdicken, eine dünnere mit 0,6 mm und eine etwas dickere Schicht von 5,0 mm wurden angewendet. Zudem wurden nativ Serien und KM Serien mit verschiedenen applizierten Energieniveaus und Rekonstruktionskernel analysiert. Mögliche Über- oder Unterschätzungen wurden für eine anschließende weiterführende Analyse vermerkt.

Der Algorithmus der voll automatisierten Software wurde wie in der Studie von Hagen et al., als auch in dem Flussdiagramm (Abbildung 9) wie folgt beschrieben: Ein hierarchisches Formmodel der Leber wurde von der Software im offline Training Modus kreiert. Marginal space learning (MSL) wurde angewendet, um die Größe des Suchraumes der neun Parameter  $[p = (p_1, p_2, p_3), \theta = (\theta_1, \theta_2, \theta_3), s = (s_1, s_2, s_3)]$ , welche für die Pose Detektion der Leber gebraucht werden, zu reduzieren. Durch marginal space interference wird der Suchraum von MSL intuitiv verkleinert. Für die marginalen Wahrscheinlichkeiten sowie  $\Pr(p|vol)$ ,  $\Pr(\theta|p, vol)$  und  $\Pr(s|\theta, p, vol)$  wurde der probabilistic boosting tree (PBT) eingesetzt. Durch Skalierungs-, Rotations- und Detektionsparameter wurde die von der Software erkannte Form

beschrieben. Um die Form der Leber zu initialisieren und zu entwickeln, wurde ein Formmodell der Hauptkomponentenanalyse verwendet. Das Ergebnis dessen wurde dann in das lobe refinement Module weitergeleitet, wo der Leberlappen weitergehend erfasst und genauer definiert wurde. Durch die hohe Variabilität der Leberoberfläche, wurde die Struktur der Leber noch genauer mittels PBT und steuerbaren Funktionen  $Pr(bdry|q, vol)$  analysiert und die Kugelkoordinaten von Mesh Punkten als Merkmale aufgenommen. Durch die Heterogenität der Struktur des Leberparenchyms entlang der Leberränder in Bezug auf angrenzende Organe wurden fünf Orientierungspunkte bzw. Flecken eingesetzt: Leber-Lunge; Leber-Herz; Leber-Niere; Leber-Gewebe; und Leber-Misc. Während der boundary Detektion, also der genaueren Abgrenzung der Leberränder, wurde das Mesh bis zur dünnsten Schicht verbessert. Um die Schichten nach oben hin wieder zusammenzuführen, wurde das thin plate spline (TPS) warping benutzt. Durch TPS fand ein nicht-lineares warping durch die Minimierung der „Biegeenergie“ zweiter Ordnung statt (105).

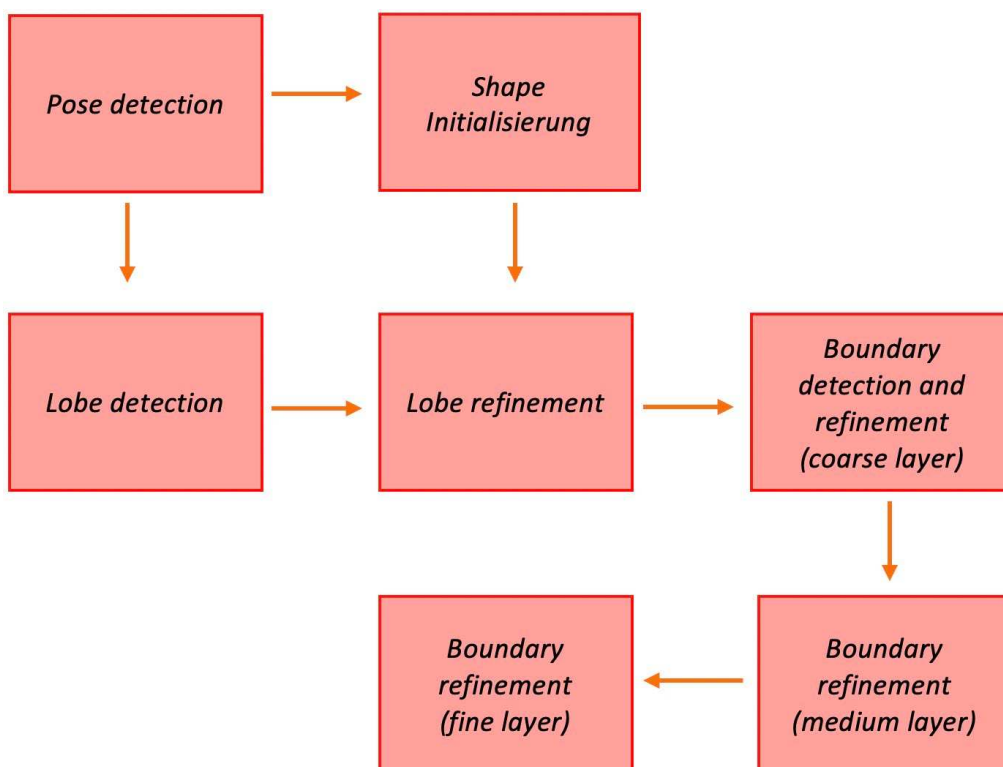


Abbildung 9: Flussdiagramm der automatischen Lebersegmentierung (106).

## **2.5 Pathologien**

Die Indikation, Fragestellung als auch die Grunderkrankung aller Patienten wurde erhoben. Aus der Datenbank des Universitätsklinikums Tübingen wurden die (vorübergehenden) Entlassbriefe, die CT Anforderungsprotokolle und bei Tumorpatienten die Protokolle aus dem Tumor Board herangezogen.

## **2.6 Kohorte der Transplantationspatienten**

Im 2. Teil wurde neben den 300 Patienten, welche für die Fragestellung des Unterschiedes zwischen manueller und vollautomatischer Volumetrie selektiert wurden, eine zusätzliche Kohorte von Patienten für die Evaluation eines optimalen Dichtekoeffizienten für die Umwandlung des Volumens zum Gewicht der Leber selektiert. Hierfür wurden Patienten, die unter chronisch fortgeschrittenen Lebererkrankungen litten und in Folge dessen einer Lebertransplantation bedurften herangezogen. Für die Evaluation wurde die halb-automatische Volumetrie verwendet.

### **2.6.1 Patientencharakteristika**

In einem Zeitraum von Januar 2010 bis September 2020 wurden 550 Patienten evaluiert, welche eine Lebertransplantation im Universitätsklinikum Tübingen hatten. Von den 550 Patienten wurden 300 aufgrund von fehlenden CT Bildern ausgeschlossen. Weitere 136 Patienten konnten aufgrund von unvollständigen CT Bildern oder einer zu langen Dauer zwischen dem Zeitpunkt der CT Untersuchung und der Transplantation (>90 Tage) nicht berücksichtigt werden. Zur finalen Analyse wurden letztendlich 114 Patienten inkludiert, welche vergleichbare CT Bilder (Schichtdicke  $\leq 1$  mm, vorhandenen KM-Serien und einer Dauer zwischen CT Aufnahme und Transplantation <90 Tage) hatten (Abbildung 10).

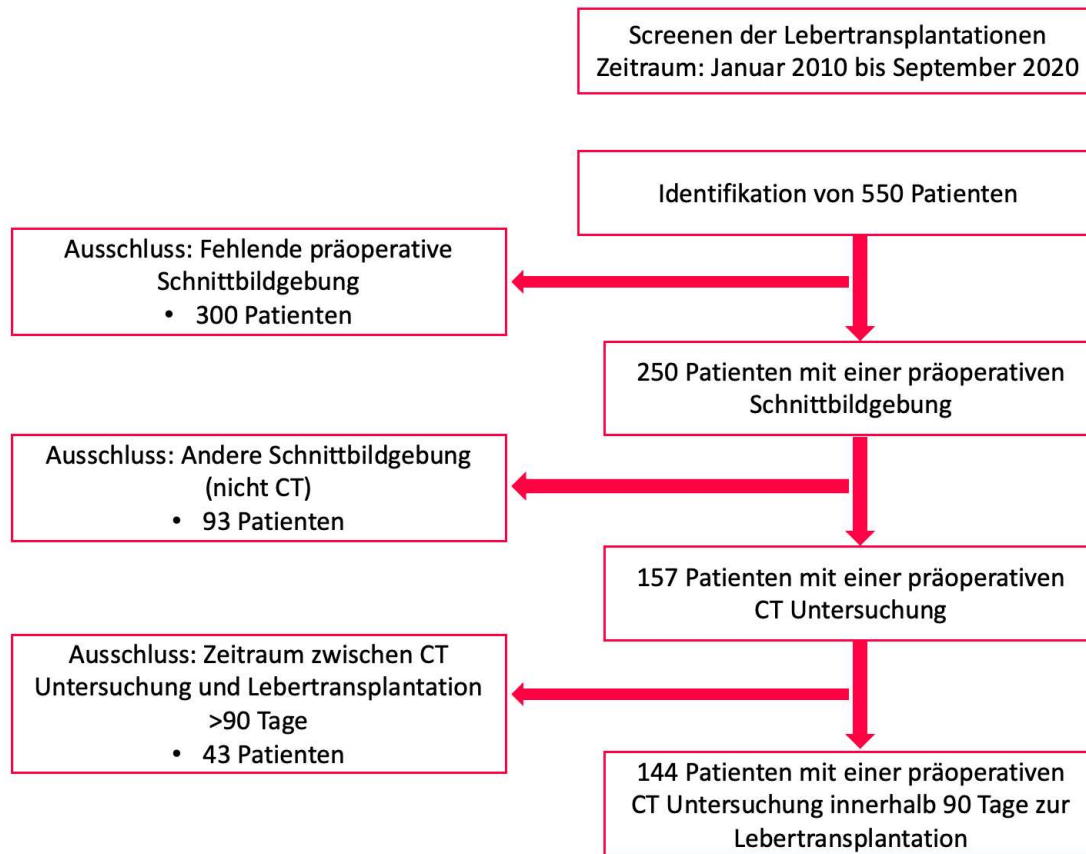


Abbildung 10: Studienpopulation der Transplantationspatienten (106)

## 2.6.2 CT Protokoll und Bildanalyse

Für die Subgruppenanalyse der Transplantationspatienten wurden die CT Untersuchungen ebenfalls mit einem 256-Schicht Dual-Energy CT-Gerät (Siemens Definition 16, AS+ Flash; Forchheim, Deutschland) durchgeführt, wobei nur Untersuchungen, welche durch eine portalvenöse Phase vergleichbar waren, berücksichtigt wurden. Die Zeit zwischen der intravenösen Bolusgabe des Kontrastmittels und der CT Aufnahme betrug 65 Sekunden. Die Durchschnittszeit zwischen der CT Aufnahme und der Leberexplantation betrug  $24 \pm 26$  Tage (Spannweite 0 bis 90 Tage).

Nach Abschluss der Bildaufnahmen wurden die Bilddaten auf die post-processing Software *syngo.via* (VB 30) zur Bildweiterbearbeitung mittels des "Liver Analysis" Programmes (*syngo.CT*) gespielt. Durch die Unterschiede von 1-2 ml des Lebervolumens wurde die maximale Spannweite der Gefäßinklusion von 15 mm

einheitlich verwendet. Anschließend folgte eine halb-automatische Volumetrie der Leber von jedem Patienten in der portalvenösen Phase. Im Unterschied zu der voll-automatischen Volumetrie, wie in Absatz 2.4 beschrieben, wurde in ca. 10 % der Fälle eine manuelle Anpassung von einem erfahrenen Radiologen vorgenommen, weshalb es einer halb- und nicht voll-automatische Volumetrie entspricht.

### **2.6.3 Histopathologische Analyse, Gewicht und Transplantationstechnik**

Die histopathologische Analyse der explantierten Lebern erfolgte anhand des oben beschriebenen Ishak Score (Absatz 1.3.1. „Ishak Score“) durch eine Messung des Fibrosegrades. Die Skala des Fibrosegrades von 0-6 wurde in drei Gruppen unterteilt: 0-3=gering bis mittelgradige Fibrose, 4-5=hochgradige Fibrose und 6=Leberzirrhose. Zudem wurde das Gewicht der Lebern anhand von den blutleeren, formalin-fixierten Leberexplantaten in der Abteilung für Pathologie und Neuropathologie des Universitätsklinikums Tübingen berechnet.

Der zweite Score, der für die Analyse zum Einsatz kam, war der MELD Score, welcher das Gesamtbilirubin, Kreatinin und den INR miteinbezieht. Diese Parameter stammen aus dem letzten Blutbild vor der Transplantation im Lauris System (Nexus Swisslab GmbH). Die Formel für die Berechnung des MELD-Scores lautet:

$$10 \times (0,957 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{Gesamt - Bilirubin}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643$$

Die Transplantationen wurden hierbei in Vollorgan, rechte- und linke Split Lebertransplantation unterteilt.

## **2.7 Statistische Analyse**

Die Datenerhebung wurde mittels Microsoft Excel (Version 2021, Microsoft, Redmond, USA) durchgeführt und die statistische Analyse mittels SPSS (Version 27.0, IBM, Armonk, NY, USA). Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Für den ersten Teil des Projektes, die manuelle vs. automatische Volumetrie, werden alle Daten als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben. Für die manuelle Volumetrie wurden bei den ersten hundert CT Untersuchungen die Lebern von zwei unabhängigen Untersuchern volumetriert. Zur Überprüfung der Übereinstimmung der beiden Untersucher in Bezug auf die unterschiedliche Schichtdicken als auch für nativ und KM-Serien wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) angewandt. Mit dem gepaarten t-Test wurden die Differenzen der Lebervolumina als auch Unterschiede in der Anzahl der Fehler analysiert. Die Unterschiede in den Messungen der Lebervolumina bei dünnen Schicht-Rekonstruktionen werden zusätzlich in einem Bland-Altman-Diagramm dargestellt. Das durchschnittliche Lebervolumen der Patienten in der automatischen und manuellen Volumetrie wird mithilfe einer Kastengrafik gegenübergestellt, um mögliche Werte über oder unter der Standardabweichung zu identifizieren. Die Mehrzahl der Grunderkrankungen werden tabellarisch aufgelistet und prozentual angeführt. Außerdem werden sie, wie auch weitere Pathologien der Leber bzw. des Leberparenchyms in einem Kuchendiagramm visuell dargestellt.

Für die Auswertung der Kohorte der chronisch leberkranken Patienten wurden ebenfalls alle Daten als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben. Das Dividieren des histopathologisch gemessenen Gewichtes durch das kalkulierte Volumen der Leber (g/ml) führte zur Bestimmung der Dichte der explantierten Lebern. Anhand des histopathologisch bestätigten Fibrosegrades wurden die Lebern anhand des Ishak Score in drei Gruppen unterteilt: Ishak 0-3, Ishak 4-5 und Ishak 6. Die Normalverteilung der einzelnen Parameter wurde mittels des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Um Unterschiede zwischen den unabhängigen Stichproben zu analysieren, wurde der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test oder der Mann-Whitney-U Test verwendet. Zur Differenzierung der Gruppen wurden Post-hoc und Dunn-Bonferroni Tests verwendet. Für die Korrelation zwischen Gewicht und gemessenen Lebervolumen wurde ein Pearson Test verwendet. Die Regressionsanalyse dessen wurde in einem Streudiagramm dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

300 CT Untersuchungen, welche im Zeitraum zwischen Januar und Mai 2020 stattgefunden haben und die Einschlusskriterien erfüllt haben, wurden in dieser Studie inkludiert. Insgesamt wurden 267 Patienten eingeschlossen, 33 dieser Patienten hatten zwei CT Untersuchungen. 61,4 % (n=164) der untersuchten Patienten waren männlich und 38,6 % (n=103) weiblich. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten lag zum Zeitpunkt der CT Untersuchung bei  $64 \pm 12$  Jahren und bei den Patientinnen bei  $64 \pm 13$  Jahren (Tabelle 2).

*Tabelle 2: Patientencharakteristika der Patienten für die vollautomatische vs. die manuelle Volumetrie*

		<b>Patienten (N=267)</b>
<b>Alter, Median <math>\pm</math> SD</b>	Männlich	64 $\pm$ 12 Jahre
	Weiblich	64 $\pm$ 13 Jahre
<b>Geschlecht (n)</b>	Männlich	164 (61,4 %)
	Weiblich	103 (38,6 %)

#### 3.2 Manuelle vs. automatische Volumetrie

Bei der manuelle Volumetrie der ersten hundert CT Untersuchungen zeigte sich zwischen den beiden Untersuchern eine sehr gute Übereinstimmung mit einem ICC von 0,998, bei einem Durchschnittsvolumen von  $1554 \pm 39$  ml bei Untersucher #1 und  $1543 \pm 39$  ml bei Untersucher #2 (Abbildung 11).

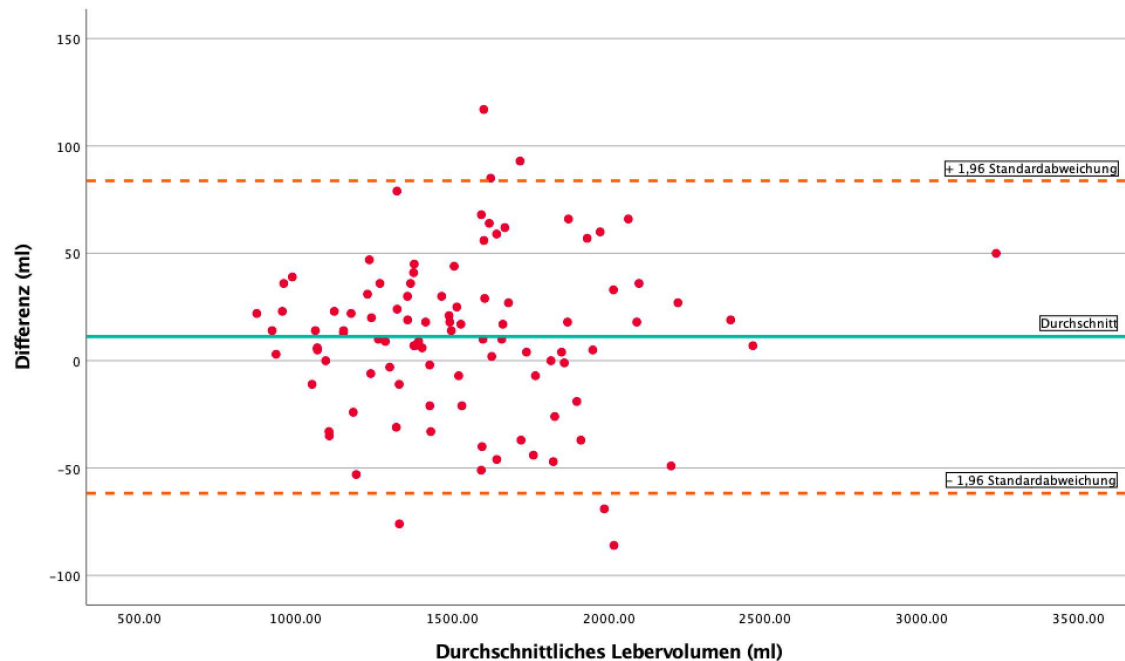


Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramm der Differenzen in der manuellen Volumetrie zwischen Untersucher #1 und Untersucher #2.

Für die automatische Lebertvolumetrie in dünn-schichtigen CT Sequenzen mit KM wurde ein durchschnittliches Volumen der Leber von  $1568 \pm 382$  ml errechnet. Vergleichsweise wurde auf den dick-schichtigen KM Serien ein Durchschnittsvolumen von 1573 ml gemessen, auf den nativ Serien 1546 ml, welches einem ICC von 0,997 bzw. 0,998 entsprach. Für das angenommene Optimum, einer Volumetrie unter der Supervision des leitenden Radiologen, betrug das Durchschnittsvolumen  $1592 \pm 403$  ml. Insgesamt wiesen vier Patienten eine Hepatomegalie auf Grund folgender Pathologien auf: zwei Patienten mit Steatosis Hepatitis, ein Patient mit akuter lymphatischer Leukämie und ein Patient mit einem Mantelzelllymphom. Bei diesen Patienten führte ein erhöhtes Lebertvolumen zu Werten über der errechneten Standardabweichung (Abbildung 12).

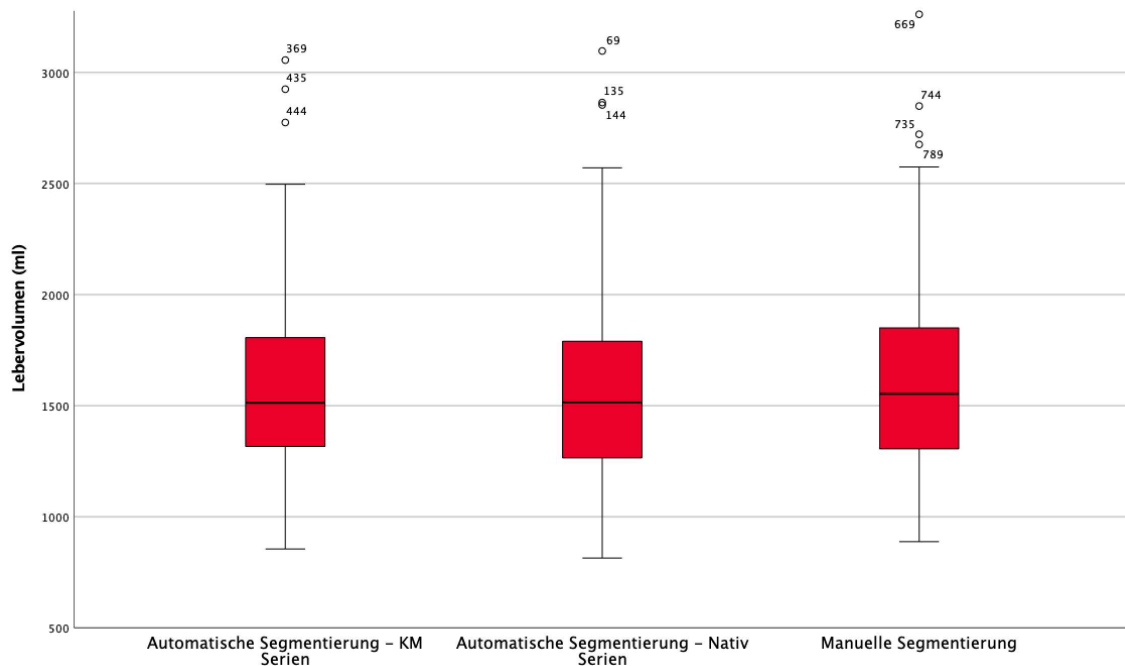


Abbildung 12: Durchschnittliches Lebervolumen (ml) der manuellen Segmentierung, als auch der automatischen Segmentierung mit nativ- und KM-Serien.

In Abbildungen 13 und 14 ist eine sehr gute ICC zwischen den Resultaten der manuellen und der automatischen Lebervolumetrie bei den dünn- als auch bei den dickschichtigen CT Bildern zu erkennen, welcher bei 0,975 und 0,974 lag. Auf den dünn-schichtigen nativen Serien betrug das durchschnittlich errechnete Volumen  $1551 \pm 398$  ml. Die dünn-schichtige Volumetrie der nativ und KM-Serien zeigten eine gradlinige Gleichung von  $88,53 + 0,93 * x$  und  $1,78 + 0,97 * x$ , mit einem Schnittpunkt in Höhe von 2104 ml bei beiden Serien. Über diesem Wert variierte das kalkulierte Lebervolumen bei den KM-Serien mehr als 3,4 % verglichen zu dem manuell gemessenen Volumen der Leber (Abbildung 13), wobei dies nur 2,0 % bei den nativen Serien entsprach ( $p=0,035$ ) (Abbildung 14). Unter dem Schnittpunkt wurde das Volumen bei der automatischen Volumetrie in durchschnittlich 1,4 % der Fälle unterschätzt, verglichen mit 3,0 % bei den nativen Serien ( $p=0,000$ ).

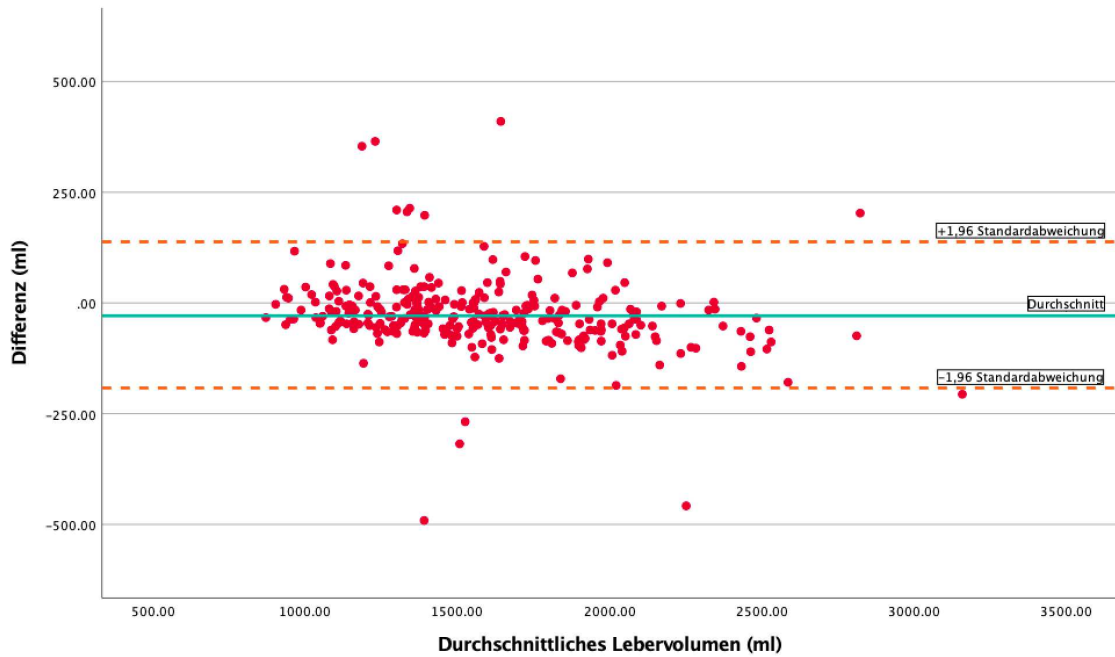


Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm der Differenzen in der manuellen Volumetrie und den KM Serien der automatischen Volumetrie.

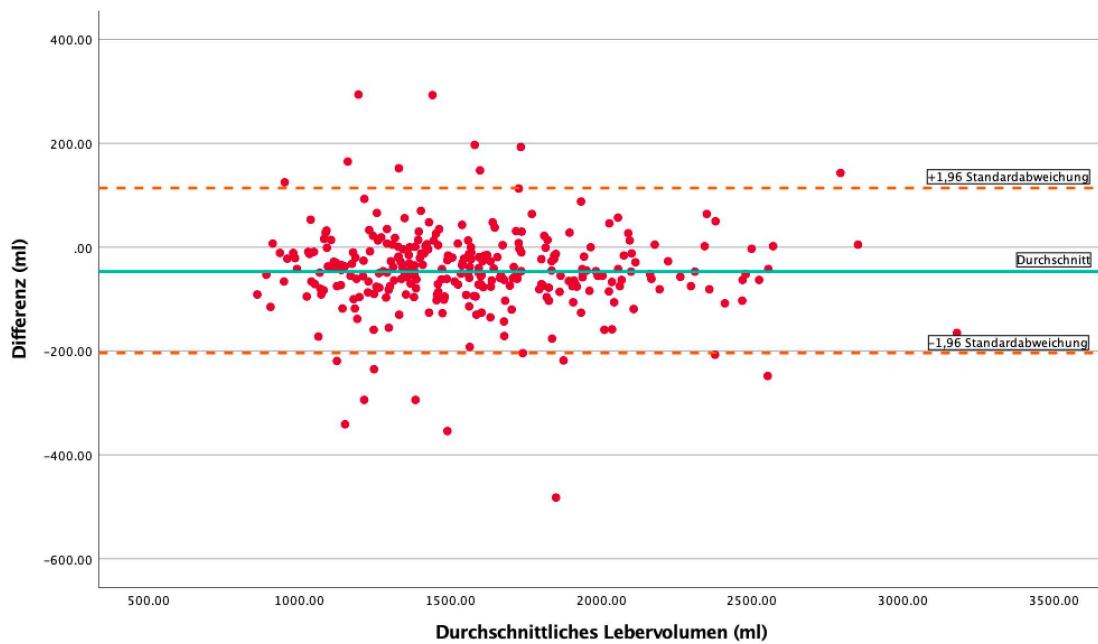


Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm der Differenzen in der manuellen Volumetrie und den nativ Serien der automatischen Volumetrie.

### 3.2.1 Schwierigkeiten der automatischen Volumetrie

Eine Überschätzung des Volumens von 5 % fand bei der automatischen Volumetrie in 11 Fällen (3,7 %) bei den nativen Serien statt, was vor allem bei geringeren Volumina zu erkennen war (Abbildung 15). Bei den KM-Serien waren es 12 Fällen (4 %), wobei der Unterschied vor allem bei zunehmenden Lebervolumina erkennbar war (Abbildung 16). Die Verteilung als auch die Anzahl der Fehler der automatischen Volumetrie blieb unabhängig von der Schichtdicke für nativ und KM Serien ( $p > 0,05$ ). Bei den nativen Serien der automatischen Volumetrie der Leber wurde das Herz und die Niere jeweils einmal mitgerechnet und die Bauchmuskeln viermal (Abbildung 15 A-C), welches in einer Überschätzung des gesamten Volumens resultierte. In  $< 5$  % ( $n=10$ ) wurde das Volumen der Leber unterschätzt, da Teile der Leber nicht einberechnet wurden (Abbildung 15 D), was zu einer Volumenverschiebung innerhalb der Standardabweichung geführt hat. Bei der Volumetrie der Lebern in den KM Serien wurde viermal entferntes Lebervolumen bei z.n. Hemihepatektomie mit einkalkuliert. Des Weiteren wurden andere Organe des Abdomens, wie der Magen einmal mit eingerechnet und zweimal die rechte Niere, als auch Pathologien des Bauchraumes wie Aszites wurden zweimal mit volumetriert. Das Herz wurde viermal teilweise oder als Ganzes mit eingerechnet (Abbildung 16 A-E). Unterschätzt wurde das Gesamtvolumen der Leber z. B. durch das Auslassen von einem Teil des Leberparenchyms in 1,3 % ( $n=4$ ) der Fälle (Abbildung 16 F).

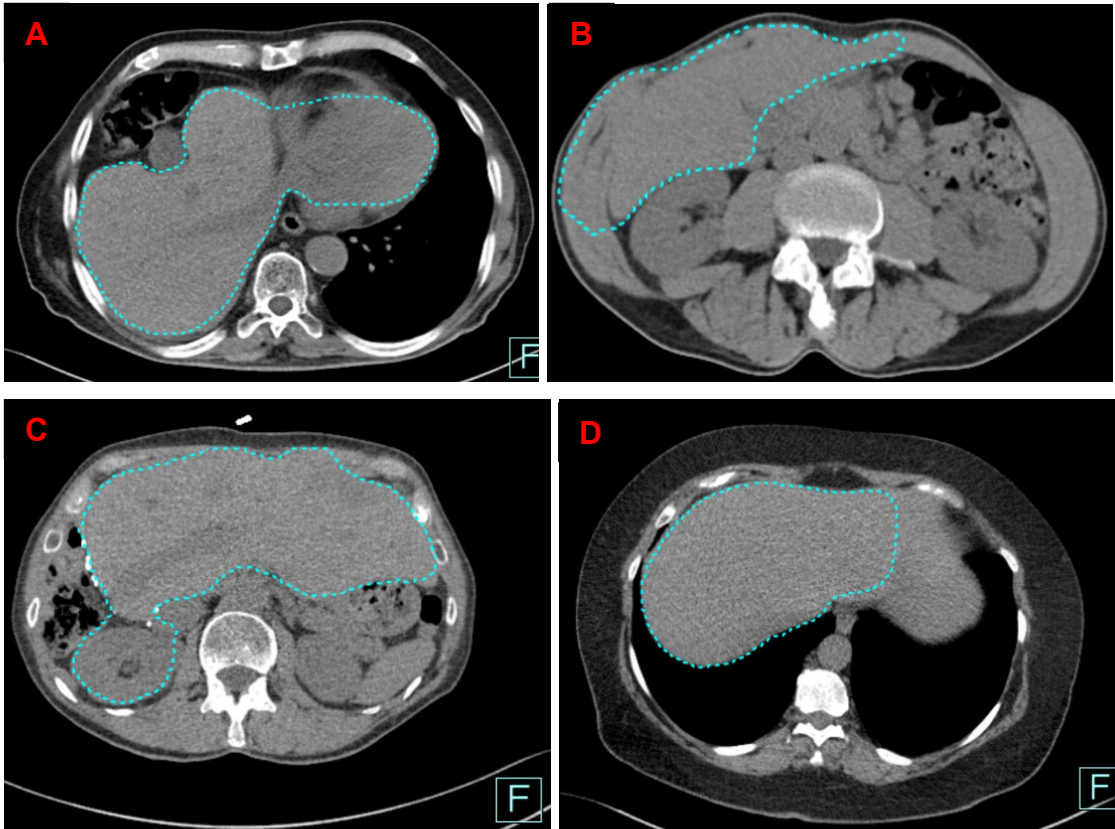


Abbildung 15: Fehler bei der automatischen Lebervolumetrie in den nativen CT Serien (105)

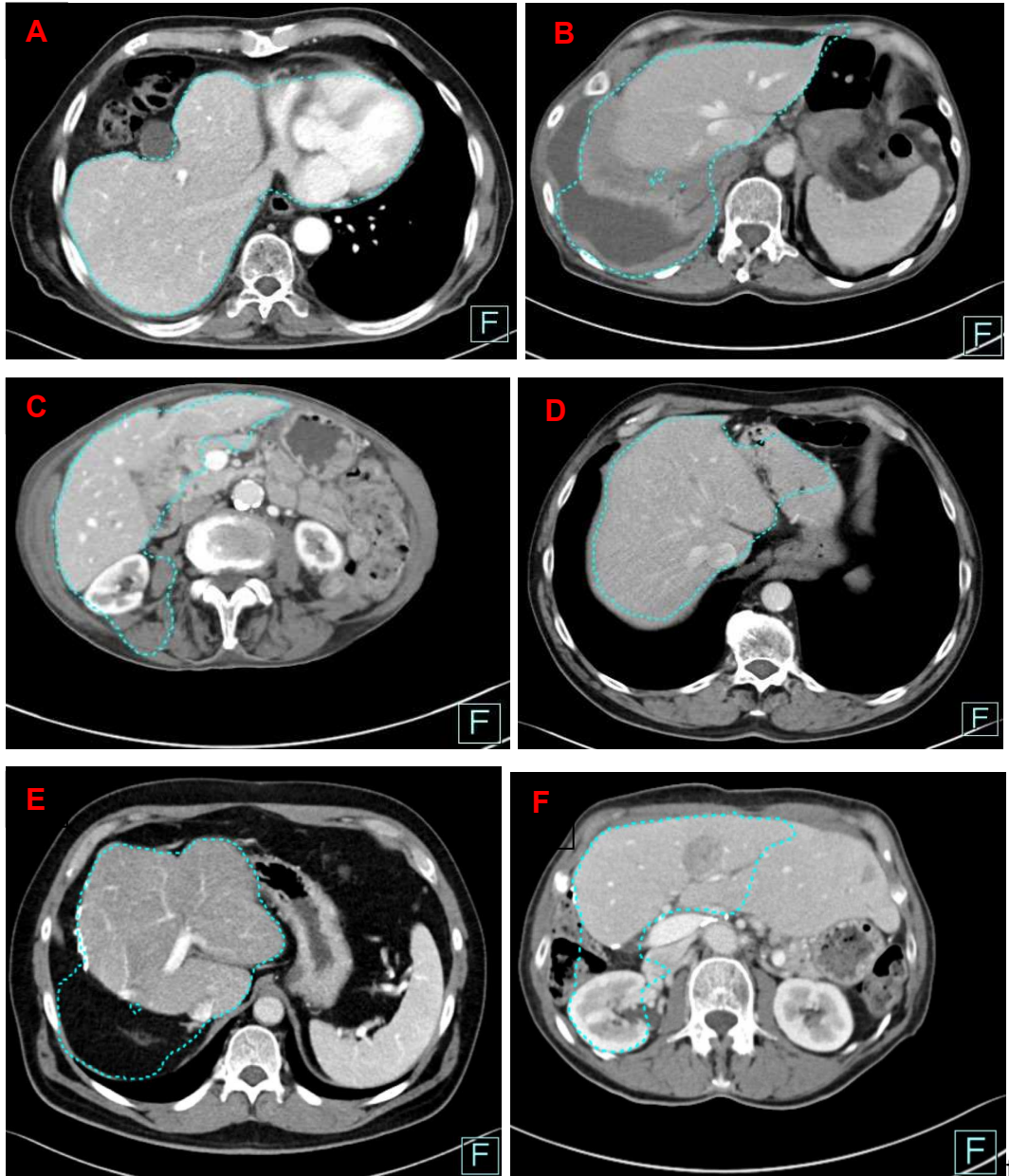


Abbildung 16: Fehler bei der automatischen Lebervolumetrie bei KM CT (105)

### 3.3 Grunderkrankungen

Die Lebervolumetrie wurde unter Berücksichtigung der Grunderkrankungen durchgeführt und alle 267 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Tabelle 3: Die Grunderkrankungen der Patienten

<b>Pathologien</b>	<b>Patienten (N=267)</b>
<i>Non-Hodgkin-Lymphome (n)</i>	95 (35,6 %)
- Mantelzell-Lymphom	14 (5,2 %)
- Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	27 (10,1 %)
- Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)	12 (4,5 %)
- Follikuläres Lymphom	30 (11,2 %)
- T-Zell Lymphom	6 (2,3 %)
- Marginalzonenlymphom	2 (0,8 %)
- Multiples Myelom	2 (0,8 %)
- Burkitt-Lymphom	2 (0,8 %)
<i>Tumore der Lunge und Pleura (n)</i>	83 (31,1 %)
- Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC)	70 (26,2 %)
- Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)	9 (3,4 %)
- Atypischer Neuroendokriner Tumor der Lunge	2 (0,8 %)
- Pleuramesotheliom	2 (0,8 %)
<i>Sarkome (n)</i>	14 (5,2 %)
- Weichteilsarkom	10 (3,8 %)
- Osteosarkom	1 (0,4 %)
- Synovialsarkom	2 (0,8 %)
- Rhabdomyosarkom	1 (0,4 %)
<i>Oropharynx- und Halstumore (n)</i>	12 (4,5 %)
- Larynxkarzinom	3 (1,1 %)
- Speicheldrüsenkarzinom	3 (1,1 %)
- Nasopharynxkarzinom	3 (1,1 %)
- Thymuskarzinom	1 (0,4 %)
- Schilddrüsenkarzinom	2 (0,8 %)
<i>Tumore des Gastrointestinaltraktes (n)</i>	12 (4,5 %)
- Kolonkarzinom	8 (3,0 %)
- Sigmakarzinom	1 (0,4 %)
- Rektumkarzinom	1 (0,4 %)
- Karzinom des Gastrooesophagealen Übergangs	2 (0,8 %)
<i>Tumore des Urogenitaltraktes (n)</i>	7 (2,6 %)
- Prostatakarzinom	5 (1,9 %)
- Keimzelltumor	2 (0,8 %)
<i>Akute Leukämien (n)</i>	6 (2,2 %)
- Akute lymphatische Leukämie (ALL)	2 (0,8 %)
- Akute myeloische Leukämie (AML)	4 (1,5 %)
<i>Weitere Tumore (n)</i>	13 (4,9 %)
- Pankreaskarzinom	2 (0,8 %)
- Mammakarzinom	2 (0,8 %)
- Hautadenexentumor	1 (0,4 %)
- Cancer of unknown primary (CUP)	4 (1,5 %)
<i>Andere Pathologien (n)</i>	25 (9,4 %)

Von den 267 Patienten hatten die meisten Patienten mit fast 36 % (n=95) ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), gefolgt von Tumoren der Lunge und Pleura mit 31 % (n=83) (Tabelle 3, Abbildung 17). Mit 26,2 % (n=70) waren die Gruppe der Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome (NSCLC) die größte eigene Tumorentität. Bei den NHL dominierte das niedrigmaligne Follikuläre Lymphom mit 11,2 % (n=30), dicht gefolgt von dem hochmalignen Diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) mit 10,1 % (n=27). Zu den anderen häufigsten Tumorerkrankungen mit je ca. 5 % gehörten die Gruppe der Sarkome (n=14), der Oropharynx- und Halstumore (n=12) und der Tumore des Gastrointestinaltraktes (n=15). Tumore des Urogenitaltraktes waren mit 2,6 % (n=7) selten, ebenso wie 2,3 % (n=6) der Patienten, die eine akute Leukämie hatten. Weitere Tumore der Kohorte beinhalteten jeweils zweimal ein Pankreas- und ein Mammakarzinom, einmal einen Hautadenexentumor und viermal einen Cancer of unknown primary (CUP).

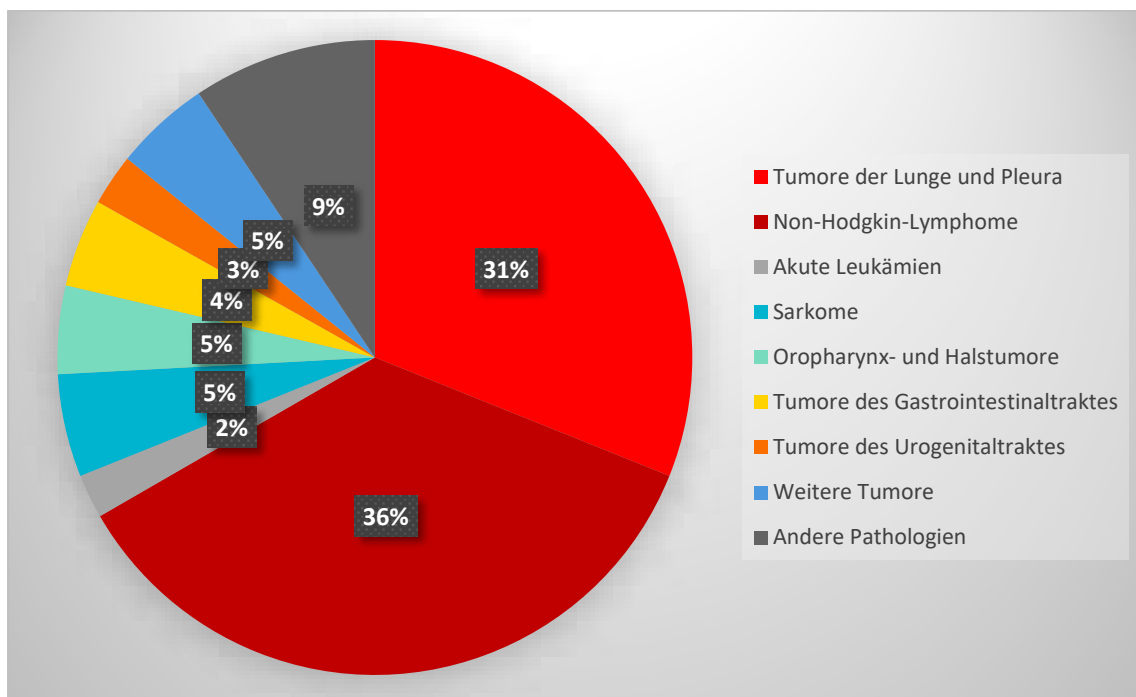


Abbildung 17: Art und Häufigkeit der Grunderkrankungen der Patienten

Von den Patienten, die unter einer Tumorerkrankung litten, hatten 17 Patienten (6,4 %) mehr als einen Tumor. Bei diesen Patienten wurde nur der Primärtumor bzw. der Tumor, welcher zu der CT Untersuchung geführt hat, berücksichtigt. Unter dem Begriff „Andere Pathologien“ wurden in Tabelle 3 Patienten zusammengefasst, die

entweder noch keine Diagnose hatten als sie ein CT bekommen haben oder die an anderen Krankheiten leiden, welche in dieser Kohorte selten vorkamen und daher nicht speziell aufgeführt wurden. Zu diesen Pathologien gehörten unter anderem Morbus Castleman, Riesenzellarteriitis, Morbus Still, mediastinale oder unklare Lymphadenopathie, Monoklonale Gammopathie, Extrapulmonale Sarkoidose, Granulomatose mit Polyangiitis oder Polymyalgia rheumatica.

Neben der Grunderkrankung wurden zusätzlich die Pathologien der Leber separat analysiert. Von 267 Patienten konnte bei 41,6 % (n=111) eine zusätzliche Leberpathologie festgestellt werden (Tabelle 4). Zu den häufigsten gutartigen Pathologien gehörten in 22,5 % (n=60) Leberzysten oder zystische Leberläsionen, eine Hepatomegalie in 3,8 % (n=10) und Hämangiome bei 3,4 % (n=9) (Abbildung 18). Bei 14,2 % (n=38) der Patienten bestanden maligne Läsionen der Leber, bei denen es sich um hepatische Metastasen handelte. Bei 16 Patienten, die eine Lebermetastase hatten, wurde zusätzlich eine benigne Pathologie der Leber gefunden.

*Tabelle 4: Zusätzliche Pathologie der Leber/ des Lebergewebes und deren Häufigkeit*

		<b>Patienten (N=267)</b>
<b>Benigne Veränderungen des Leberparenchyms (n)</b>	Leberzyste/zystische Leberläsion	60 (22,5 %)
	Hepato(spleno)megalie	10 (3,8 %)
	Hämangiom	9 (3,4 %)
	<i>Andere:</i>	10 (3,8 %)
	- Parenchymatöse Verkalkungen	4 (0,4 %)
	- Adenome und fokale noduläre Hyperplasie	3 (1,1 %)
	- Z.n. Leberteilresektion	2 (0,8 %)
	- Intrahepatische Cholestase	1 (0,4 %)
<b>Lebermetastasen (n)</b>		<b>38 (14,2 %)</b>

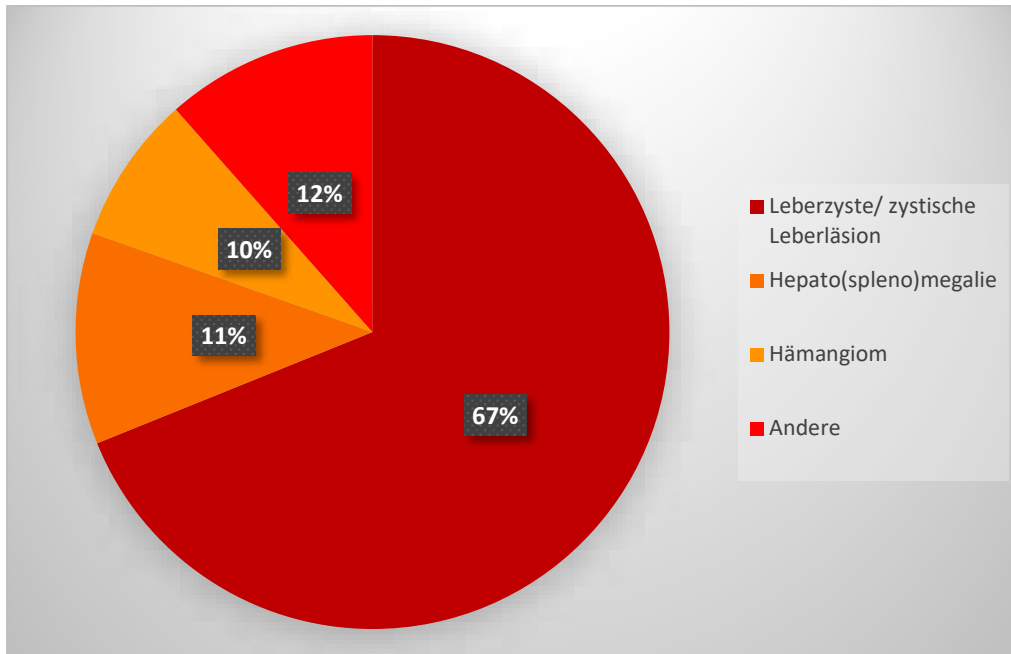


Abbildung 18: Die Häufigsten benignen Pathologien der Leber

Zusammenfassend lässt sich zu dieser Kohorte sagen, dass die meisten Patienten eine Tumorerkrankung hatten und fast die Hälfte eine zusätzliche Pathologie des Leberparenchyms aufwiesen. Die vollautomatische Volumetrie zeigte sich vergleichsweise exakt und übereinstimmend zur manuellen. Es konnten keine signifikanten untersucher-abhängige Unterschiede bei der Volumetrie festgestellt werden.

### 3.4 Transplantationspatienten

Von den 114 Transplantationspatienten haben 85,1 % (n=97) eine Lebertransplantation mit einem Vollorgan erhalten. Bei 14,9 % (n=17) waren es Split-Lebertransplantationen, von denen 9 linke und 8 rechte Split-Lebertransplantation waren. Die Geschlechtsverteilung bestand aus 65,8 % (n=75) männlichen und 34,2 % (n=39) weiblichen Patienten, wobei das Durchschnittsalter der Patienten  $46 \pm 20$  Jahre betrug (Tabelle 5). Die Mehrzahl der Patienten (78,9 %, n=90) hatten Pathologien, die zur Leberzirrhose führen. Davon waren die meisten toxisch (C2-induziert) (30,7 %, n=35) und Infektiöser (viraler) Genese (36,0 %, n=41). Der Medianwert des MELD-Scores war unabhängig von der Genese der

Zirrhose nicht statistisch signifikant, mit  $16,5 \pm 12,3$  ( $p > 0,05$ ). Bei 15 Patienten konnte der MELD-Score aufgrund von fehlenden Daten nicht erhoben werden. Von den Zirrhose Patienten entwickelten 35,6 % ( $n=32$ ) der Patienten ein HCC, mit 81,2 % ( $n=26$ ) innerhalb und 18,8 % ( $n=6$ ) außerhalb der Milan Kriterien.

Tabelle 5: Patientencharakteristika der Transplantationspatienten

		Patienten (N=114)
<b>Alter, Median <math>\pm</math> SD</b>		46 $\pm$ 20 Jahre
<b>Geschlecht (n)</b>	Männlich	75 (65,8 %)
	Weiblich	39 (34,2 %)
<b>Leber Transplantation (n)</b>	Vollorgan LTx	97 (85,1 %)
	Linke Split-LTx	9 (7,9 %)
	Rechte Split-LTx	8 (7,0 %)
<b>Initiale Pathologie (n)</b>	Toxisch (C2-induziert)	35 (30,7 %)
	Infektiös (viral)	41 (36,0 %)
	Metabolische Störung	4 (3,5 %)
	Chronische Stase (cor pulmonale)	1 (0,9 %)
	Kryptogen	9 (7,9 %)
	Primärtumor	3 (2,6 %)
	Sekundärtumor	8 (7,0 %)
	Andere Ursachen	13 (11,4 %)
<b>MELD Score, Median <math>\pm</math> SD</b>		16,5 $\pm$ 12,3

Vier Patienten (3,5 %) mit einer polyzystischen Leberkrankheit (PCLD) wurden aufgrund der bestimmten Konsistenz und dadurch möglicher Auswirkungen auf die Dichte ihrer Lebern separat analysiert (Tabelle 6). Alle Patienten waren weiblich und das Durchschnittsalter betrug  $58 \pm 4$  Jahre. Das durchschnittliche Volumen der Lebern lag bei 4,877 ml, das Gewicht bei 3,873 g und die Durchschnittsdichte betrug 0,81 g/ml. In Abbildung 19 ist das CT eines Patienten mit PCLD zu erkennen, welches die Leber vor (A) und nach (B) der Lebertransplantation zeigt. Der weiße Pfeil (Abbildung 19 A) veranschaulicht zudem wie die Niere des Patienten präoperativ ebenfalls mit Zysten durchsät ist.

Tabelle 6: Analyse der Patientencharakteristika und Dichtewerten der Leber bei polyzystisch Leberkranken Patienten.

	PCLD Patienten (N=4)
Alter, median $\pm$ SD	58 $\pm$ 4 Jahre
Durchschnittsvolumen (ml)	4,877
Durchschnittsgewicht (g)	3,873
Durchschnittsdichte (g/ml)	0,81

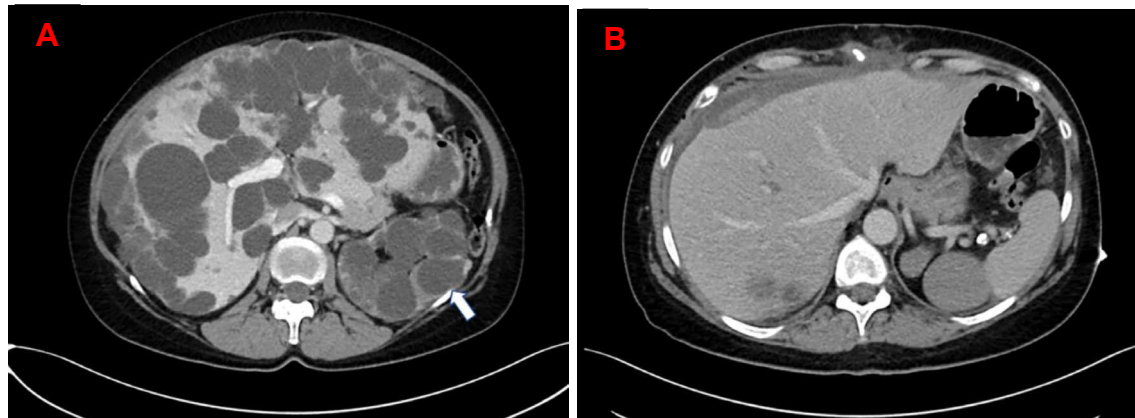


Abbildung 19: Ein 55-jähriger Patient mit einer polyzystischen Leber und Niere (Pfeil) pre-(A) und post-(B) Lebertransplantation (106).

### 3.4.1 Volumen, Gewicht und Dichte

Unter Ausschluss der PCLD Patienten wurden bei den verbleibenden 110 Patienten die Dichte der Leber anhand des Ishak-Scores unterteilt. 29,1 % (n=32) der Patienten hatten einen Ishak-Score von 0-3, 16,4 % (n=18) von 4-5 und die Mehrzahl mit 54,5 % (n=60) einen Score von 6. Die Zeitspanne zwischen der CT Untersuchung und der Transplantation betrug  $24 \pm 26$  Tage (Spannweite 0 bis 90 Tage), wobei Patienten von einem Ishak-Score von 4-5 die längste Zeitspanne von  $40 \pm 33$  Tagen aufwiesen, jedoch nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ). Eine signifikant höhere Dichte des Leberparenchyms ( $1,06 \pm 0,20$  g/ml) hatten Patienten mit einem Ishak-Score von 6, verglichen mit den niedrigeren Ishak Werten von 0-3 ( $0,92 \pm 0,22$ ) und 4-5 ( $0,98 \pm 0,28$ ) (Tabelle 7). Bei der linearen Regressionsanalyse zeigten der  $R^2$ -Wert bei den Gruppen leichte Unterschiede. So war der  $R^2$ -Wert von Ishak 0-3 bei 0,884 (Abbildung 20), bei Ishak 4-5 bei 0,796 (Abbildung 21) und bei Ishak 6 bei 0,813 (Abbildung 22). Die Korrelation war sehr gut in allen drei

Subgruppen ( $p < 0,000$ ) und die lineare Regressionsanalyse zeigte einen höheren Gradienten bei höheren Ishak Scores.

Tabelle 7: Einteilung der Leberdichte anhand des Ishak-Score (106).

	Ishak-Score			p-Wert
	0 - 3 (n=32)	4 - 5 (n=18)	6 (n=60)	
<b>Volumen (ml)</b>	1,870 ± 1,195	1,162 ± 679	1,278 ± 510	0,010*
<b>Gewicht (g)</b>	1,624 ± 0,999	1,082 ± 669	1,346 ± 559	0,048*
<b>Dichte (g/ml)</b>	0,92 ± 0,22	0,98 ± 0,28	1,06 ± 0,20	0,002*
<b>Zeitspanne zwischen CT Untersuchung und Transplantation (Tagen)</b>	17 ± 20	40 ± 33	23 ± 25	0,051*

\* Kruskal-Wallis H-Test

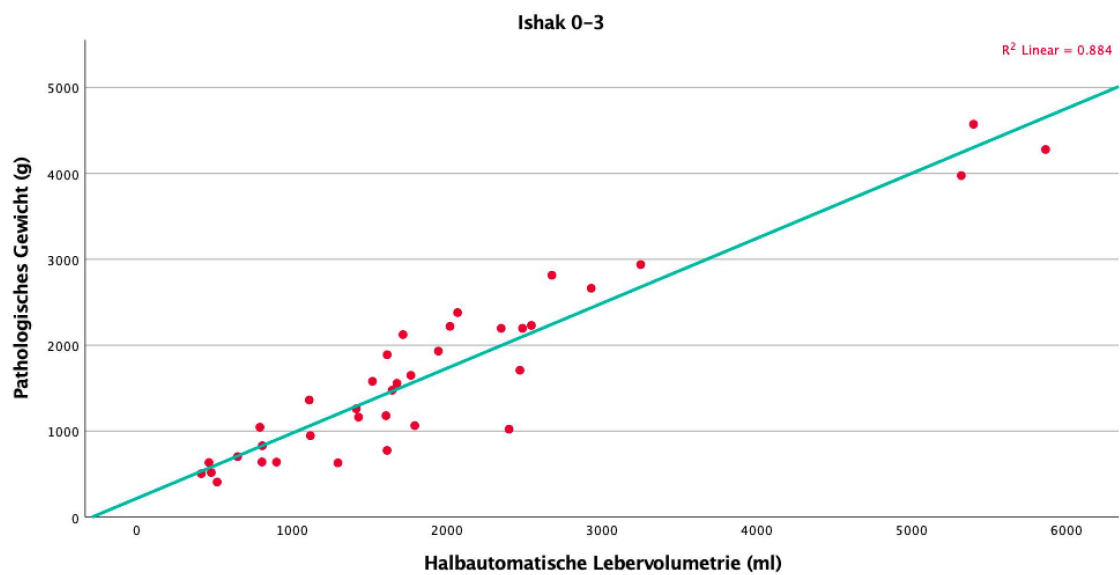


Abbildung 20: Lineare Regressionsanalyse zwischen dem pathologischen Gewicht (g) und der halbautomatischen Lebervolumetrie (ml) für Ishak Score 0-3 (106).

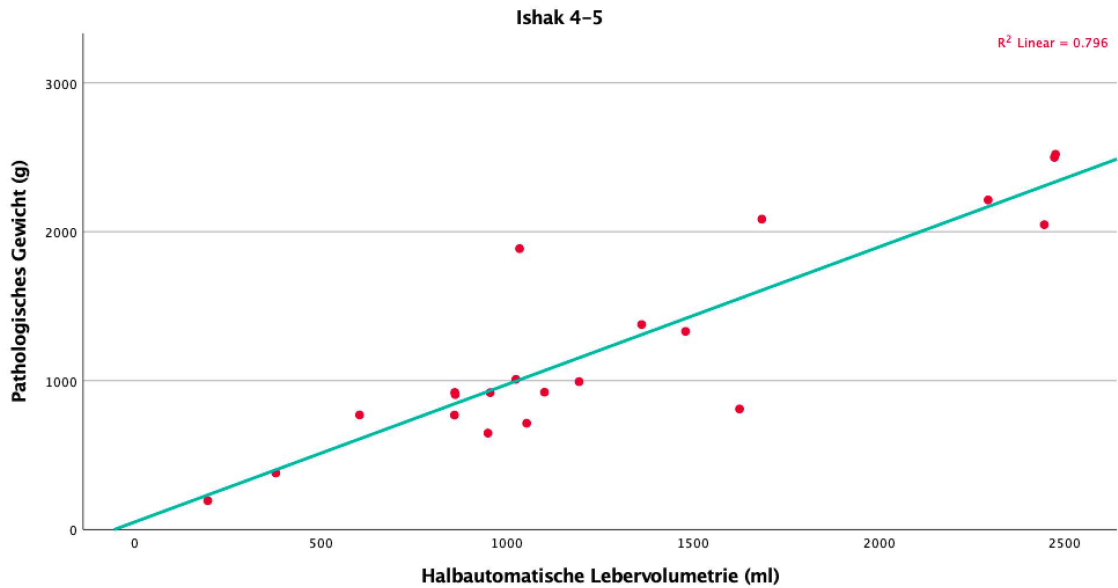


Abbildung 21: Lineare Regressionsanalyse zwischen dem pathologischen Gewicht (g) und der halbautomatischen Lebervolumetrie (ml) für Ishak Score 4-5 (106).

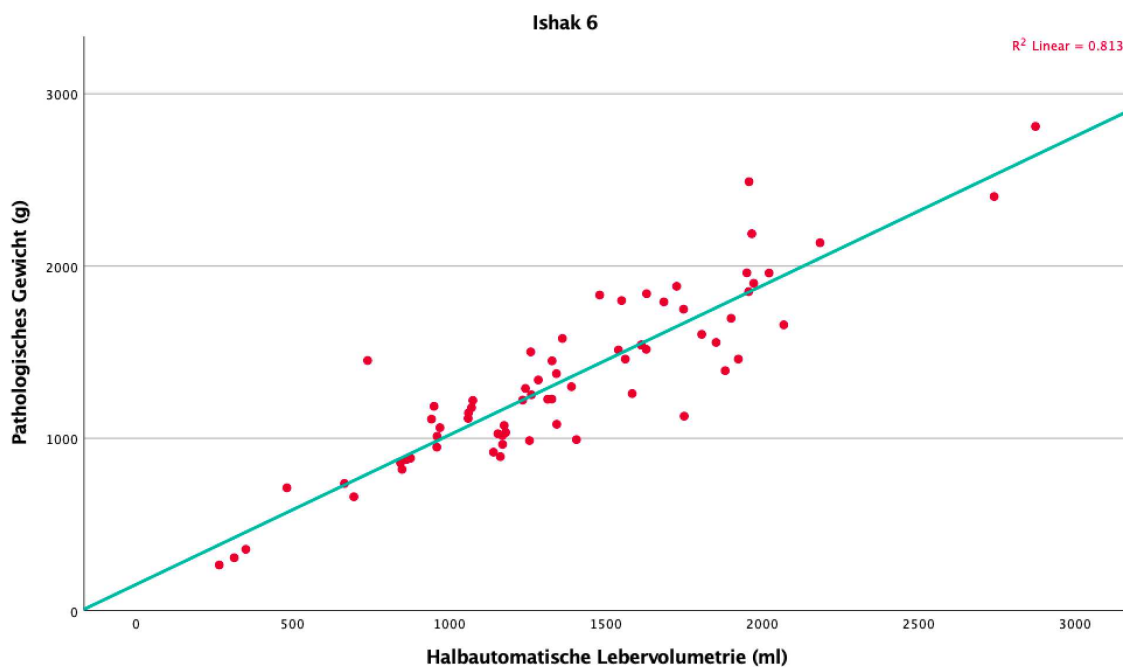


Abbildung 22: Lineare Regressionsanalyse zwischen dem pathologischen Gewicht (g) und der halbautomatischen Lebervolumetrie (ml) für Ishak Score 6 (106).

Bei genauerer Betrachtung der Dichte anhand der Ursache der chronischen Lebererkrankung wurden die beiden oben genannten häufigsten Ursachen, eine toxische (30,7 %, n=35) oder infektiöse Genese (36,0 %, n=41) genauer analysiert. Bei Patienten mit einer toxischen Genese konnte eine signifikant höhere Dichte des

Parenchyms im Vergleich zu den infektiösen Genesen festgestellt werden (1,08 vs. 0,97 g/ml;  $p=0,025$ ) (Tabelle 8). Zu beachten ist die vergleichsweise nochmals niedrige Dichte der Lebern von Patienten mit PCLD im Vergleich zu den Patienten, deren chronische Lebererkrankung eine infektiöse Genese hat (0,81 vs. 0,97 g/ml) (Tabelle 6). Die Zeitspanne zwischen der CT Untersuchung und der LTx wurde ebenfalls genauer betrachtet, der Unterschied von 26 zu 23 Tagen stellte sich aber als nicht statistisch signifikant raus ( $p=0,851$ ).

*Tabelle 8: Einteilung der Leberdichte anhand der häufigsten Ursachen der chronischen Lebererkrankungen (106).*

	<b>Toxisch (n=35)</b>	<b>Infektiös (n=41)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Volumen (ml)</b>	1,290 ± 496	1,349 ± 519	0,393*
<b>Gewicht (g)</b>	1,365 ± 494	1,280 ± 469	0,518*
<b>Dichte (g/ml)</b>	1,08 ± 0,26	0,97 ± 0,18	0,025*
<b>Zeitspanne zwischen CT Untersuchung und Transplantation (Tagen)</b>	26 ± 28	23 ± 26	0,851*

\* Mann-Whitney-U-Test

In Bezug auf die Kohorte der Transplantationspatienten lässt sich zusammenfassend sagen, dass die höchste Dichte des Leberparenchyms von Patienten mit einem hohen Ishak-Score (Ishak 6) erreicht wurden, insbesondere wenn eine toxische Genese zugrunde lag. Eine geringere Dichte wurde von Patienten mit einem niedrigen Ishak-Score (0-3 und 4-5) und einer infektiösen Genese oder chronischen Lebererkrankung erreicht. Patienten mit polyzystischen Lebern wiesen die geringsten Dichtewerte auf.

## **4. Diskussion**

Die automatische und die manuelle Volumetrie unterscheiden sich in diversen Aspekten. Während die manuelle Lebervolumetrie bis dato als Goldstandard der Volumenanalyse gilt, gibt es zunehmend Bemühungen der Etablierung einer automatischen Software (39, 107). Von großer Bedeutung ist eine exakte Volumetrie insbesondere bei Organtransplantationen oder Leberteileresektionen. Diese ist aber auch wichtig bei Patienten mit bestehenden Lebererkrankungen, um die Funktion der Leber überprüfen zu können, vor allem in Hinblick auf mögliche Operationen bzw. Hemihepatektomien. Die Schwierigkeit liegt darin, dass bei aggressivem chirurgischem Vorgehen, wie z. B. bei einer erweiterten Leberresektion, die Mortalitätsrate mit 5-8 % sehr hoch ist (108, 109). Daher ist es überaus wichtig, das postoperative Restvolumen der Leber (FLR) präoperativ zu bestimmen, sodass genügend funktionelles Leberparenchym nach der Resektion verbleibt. Das FLR ist der beste Indikator für die postoperative Leberfunktion (10). Die Konsequenzen aus einer inadäquaten Lebervolumenberechnung können weitreichende Folgen haben. Wenn das Transplantat keine ausreichende Größe hat, könnte es zu einer funktionellen Insuffizienz des Transplantats kommen und in weiterer Folge im Rahmen eines Small-for-size Syndroms zu einem akuten Leberversagen mit einem potenziellen Bedarf einer Re-transplantation (110). Demnach ist es wichtig, die Genauigkeit der automatischen Volumetrie zu untersuchen, mögliche Schwierigkeiten der Software zu identifizieren, Einflussfaktoren zu evaluieren und eine Einschätzung der Software in Bezug auf Pathologien, welche den klinischen Alltag widerspiegeln anzugeben.

### **4.1 Genauigkeit, Unterschiede und Schwierigkeiten der automatischen im Vergleich zur manuellen Volumetrie**

Um die klinische Applikation der Software validieren zu können, muss die automatische Software mit der manuellen Methodik verglichen werden. Ein besonderes Augenmerk liegt hierbei auf den Gründen, welche zu Über- und Unterschätzungen führen und mögliche Methoden, die Schwierigkeiten und Fehler der automatischen Volumetrie in Zukunft zu verbessern.

Es zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen der manuellen und der vollautomatischen Volumetrie. Die automatische Volumetrie zeigte nur eine marginale Abweichung von durchschnittlich  $<2\%$  zur manuellen, welche als Referenz angenommen wurde. Dieser Wert war vergleichbar mit der Studie von Suzuki et al., welche eine durchschnittliche Diskrepanz zwischen der manuellen und der automatischen Volumetrie von  $7\%$  aufwies (39). Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Effizienz der vollautomatisierten Volumetrie höher ist als bei der halb automatischen, beide Methoden aber sehr exakt seien. Als Referenz wurde hier die manuelle Volumetrie verwendet, welche so wie in dieser Studie von einem erfahrenen Radiologen durchgeführt wurde. Zudem zeigte sich, dass die vollautomatische Volumetrie die großen Gefäße der Leber nicht in die Volumetrie mit eingerechnet hat, welche aber bei der manuellen Volumetrie eingeschlossen wurden. Auffallend bei dieser Studie war, dass es sich um sehr junge Lebendspender handelte, welche ein durchschnittliches Alter von 33 Jahren hatten. Vergleichsweise betrug das Durchschnittsalter in dieser Kohorte 64 Jahre und war somit fast doppelt so hoch. In Hinblick auf eine Vielzahl von Pathologien, die eine gehäufte Inzidenz in fortgeschrittenen Altersgruppen aufweisen, wie z. B. ein metabolisches Syndrom oder eine Leberzirrhose, sind die leicht höheren Diskrepanzen in der Volumetrie der Studie von Suzuki et al. zu erklären. Noschinski et al. verglichen eine manuelle Methode der Lebervolumetrie mit einer halbautomatischen Software von Philips, welche eine automatische Erkennung des Lebervolumens ermöglicht, verbunden mit manuellem Einzeichnen der Lebersegmente nach Couinaud (5). Hier zeigte sich auf postoperativen CT Untersuchungen eine hochgradige Übereinstimmung mit der Verdrängungsvolumetrie, als auch, dass die halbautomatische Software präoperativ das Lebervolumen genauer vorhergesagt hatte als die manuelle. Als Referenz wurde hier die Verdrängungsvolumetrie der explantierten Leber noch im Operationssaal direkt nach der Resektion verwendet, wonach eine CT des Resektats, welches Formalin-fixiert war, angefertigt wurde. Eine weitere Studie mit 30 Patienten untersuchte eine halbautomatische Volumetrie unter einer zweiphasischen Segmentierung des Leberparenchyms und der kontrastierten Venen, nachdem Orientierungspunkte der 9 Segmente nach Couinaud und die 4

chirurgischen Segmente manuell eingezeichnet wurden (111), mit welcher eine genaue Volumetrie gezeigt werden konnte. Laut dieser Studie nimmt die Genauigkeit der Segmentierung mit niedrigem Schlagvolumen des Herzens, was eine niedrigere Auswurfleistung zur Folge hat oder einer zeitlichen Verzögerung zwischen der KM-Gabe und der CT-Aufnahme ab. Die manuelle Einzeichnung wurde in anderen Studien wie folgt beschrieben: Zunächst wurden die Konturen der Pixel entlang der Leberländer manuell eingezeichnet. GefäÙe, die in dem Leberparenchym verlaufen bzw. von diesem umschlossen werden, werden mit einkalkuliert und GefäÙe, die parallel zur oder neben der Leber verlaufen, so wie die Portalvene und die untere Hohlvene, werden nicht miteingeschlossen. Die Fläche auf einer einzelnen Schicht wird dann mit der Dicke der Schicht multipliziert, auf welchen dann das Volumen entsteht (18). Alternativ wurde in dieser Methodik beschrieben, dass die Leber auch ausgemalt werden kann. Die Methodik der halbautomatisierten Software von Wimmer et al. umfasste 3 Schritte: 1) Manuelle Zeichnung auf einer 2-dimensionalen multiplanaren Rekonstruktion, 2) 3-dimensionale Oberflächen Rekonstruktion, 3) Oberflächen Evaluation mit Bild und Form Information (112). Bei der Studie von Fananapazir et al. wurde die vollautomatische Volumetrie mit einer post-processing Software, welche die ganze Leber als auch Segmentierung der einzelnen Lappen übernimmt, durchgeführt (113). Es zeigte sich eine genaue automatische Volumetrie im Vergleich zur manuellen Volumetrie. Das Volumen der automatischen Volumetrie lag hier bei 1601,9 ml im Vergleich zu 1628,0 ml bei der manuellen. Beide Volumina wurden jedoch laut der Studie überschätzt, was erklären könnte warum das Durchschnittsvolumen der manuellen als auch der automatischen Volumetrie in dieser Studie mit 1592,4 ml und 1592,0 ml etwas geringer war. Eine weitere Studie zeigte ein durchschnittliches Volumen der Leber von  $1756 \pm 702$  ml bei der halbautomatischen Volumetrie und ein Volumen von  $1817 \pm 680$  ml bei der manuellen Volumetrie (84). Obwohl bereits mehrere vollautomatisierte Methoden existieren um die Segmentierung der Leber zu erleichtern (18, 114), wird hingegen in manchen Studien von einer inakkuraten Zeichnung berichtet, welche somit der manuellen Korrektur bedarf (41). Eine Vergleichsstudie von Heimann et al. zeigte, dass die halbautomatische Methodik mit einer Untersucherinteraktion eine höhere Genauigkeit und Zuverlässigkeit als die vollautomatische Volumetrie aufweist

(115). Die manuelle und halbautomatische multidetector CT (MDCT) Volumetrie wiesen laut Luciani et al. eine starke Korrelation zum Lebervolumen auf (116). Dennoch wurde bei der KI-gestützten vollautomatischen Volumetrie genauso akkurate Ergebnisse der Volumetrie wie bei der manuellen Segmentierung mit einer Diskrepanz zwischen der manuellen und der automatischen Volumetrie von 2,37 % und einem ICC von 0,996, beschrieben (117). Weitere Studien zeigten, dass die präoperativ gerechneten Volumina mit den intraoperativ gemessenen Graft Volumina korrelierten, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen der manuellen und der automatischen Volumetrie festgestellt werden konnte (118). Die automatische Lebervolumetrie ist somit exakt und ein verlässliches Tool in der 3D virtuellen OP-Planung (119).

Ungenauigkeiten in der manuellen oder der automatischen Volumetrie führen zu Über- oder Unterschätzungen des Lebervolumens. In dieser Studie wurde das Gesamtvolumen der Leber in 3,7 % bei den nativ-Serien und in 4 % der Fälle bei den KM-Serien überschätzt, wobei der Unterschied vor allem bei zunehmenden Lebervolumina erkennbar war. Eine Unterschätzung des Volumens war ebenso selten (<5 %). Eine weitere Studie berichtete, dass die vollautomatische Volumetrie genauso gut wie die manuelle ist, wonach die manuelle eine Überschätzung des Volumens von 3,0 % hatte, die automatische Volumetrie eine Unterschätzung von durchschnittlich 4,1 %, welche aber nicht statistisch signifikant war (113). Zu vermerken ist jedoch dass diese Studie aufgrund der Ausschlusskriterien von Patienten mit einer Leberzirrhose, voroperierten Patienten oder wenn Läsionen der Leber >3 cm bestanden, unter idealen Bedingungen durchgeführt wurde und verglichen mit dieser Studie den klinischen Alltag nicht widerspiegelt. Andere Studien zeigten eine Überschätzung des Lebervolumens bei CT Volumetrie in der portalvenösen Phase in 39 % und eine Unterschätzung in 15 % der Fälle (36). Eine Überschätzung des Lebervolumens durch die automatische Volumetrie im Vergleich zur manuellen Volumetrie wurde in einer Vielzahl von Studien berichtet (8, 41, 120, 121). Ein möglicher Grund dafür ist, dass die eigentlichen Lebervolumina an Hand der blutleeren Explantate gemessen werden, dadurch wurde in der Studie von Suzuki et al. vorgeschlagen, dass die Exklusion der großen hepatischen Gefäße in der Volumetrie hilfreich sein könnte (39). Dieser Theorie zur

Folge wurde in der Studie von Kim et al. eine blutleere automatische Volumetrie des rechten Leberlappens durchgeführt (122). Die Studie berücksichtigte 88 Lebendspender und kam zum Schluss, dass die blutleere Volumetrie genauer ist als die normale Volumetrie. Das durchschnittliche Blutvolumen bei der automatischen CT Volumetrie variierte zwischen 6,5 % und 19,8 %, mit einem durchschnittlichen Blutgehalt der Leber von  $29 \text{ ml} \pm 8 / 100 \text{ g}$ . In einer Tierstudie wurde gezeigt, dass das eigentliche Blutvolumen fast doppelt so hoch wie in der CT Volumetrie gemessen wird ist und das Blutvolumen mehr als 20 % des gesamten Lebervolumens der Schweine betrug (123). In einer Studie von Niehues et al. wurde das gleiche Problem bei Schweinelebern gezeigt, die eine 13 %ige Überschätzung der in vivo Volumetrie darstellte (124). Dass die in der Leber enthaltene Blutmenge einen Einfluss auf die Genauigkeit der Volumetrie hat, berichteten auch weitere Studien, welche eine Überschätzung des Volumens durch die Einrechnung des zirkulierenden Blutvolumens in den intrahepatischen Gefäßen, welches bei blutleeren Explantaten nicht der Fall ist, bestätigten (120, 125, 126). Eine weitere Studie berichtete von einer Überschätzung des Lebervolumens durch perihepatische Aszites, da hier die Leberkonturen schlechter definierbar sind und intrahepatisches Blutvolumen mit in der CT eingeschlossen wurde (6). Eine Unterschätzung des Lebervolumens bei linken Split-LTx könnte dadurch entstehen, dass nicht funktionelle Strukturen der Leber wie das Lig. falciforme bei der Volumetrie nicht mit eingerechnet werden, bei dem Explantat aber zum Gesamtgewicht der Leber beiträgt. Hingegen kann es durch die chirurgische Resektionsebene 1 cm rechts des Lig. falciforme, welche für die Radiologen genau durch das Ligament zieht, bei einer Split-LTx des linkslateralen Segments zu einer Überschätzung des CT Volumens kommen (36). Eine weitere Studie von Sonnemans et al. berichtete von einer Unterschätzung des Lebervolumens wegen Unterschieden von eingeschlossenem oder nicht eingeschlossenem Lebergewebe am Hilus (6). Eine Fehleinschätzung kann auch durch eine Diskrepanz der radiologischen bildgebenden Ebene und der chirurgischen Schnittebene des Leberparenchyms entstehen (107, 127, 128).

Weitere Schwierigkeiten der automatischen Volumetrie, sind meistens auf CT-technische Probleme, wie die Identifikation von Organgrenzen zurückzuführen,

können aber auch andere Hintergründe haben. So zeigte eine Studie von Lim et al., dass häufig niedriger Kontrast oder fehlende klare Konturen der Organgrenze der automatischen Volumetrie Schwierigkeiten bereiteten (129). Ähnliches wurde auch in einer weiteren Studie berichtet, dass Fehler in der Segmentierung der automatischen Volumetrie meistens an der Schnittstelle des Leberparenchyms zum Bauch, der Interkostalmuskulatur, der Milz oder dem Herz zu finden sind, also an Grenzen, die wenig kontrastiert sind (18). Die Studie von Gotra et al. berichtete von Fehlern in der Segmentierung an angrenzenden Strukturen bzw. Schnittstellen mit der Leber wie dem Zwerchfell, Muskulatur, Milz oder Magen. Einmal wurden auch Teile eines Abszesses von der halbautomatischen Software mit eingerechnet. Auch an konkaven und konvexen Grenzen der Leber, wo sie z. B. das Zwerchfell berührt, waren häufig Fehler in der Segmentierung zu erkennen (84). Diese Ergebnisse decken sich mit denen von dieser Studie, da bei dieser Kohorte bei Patienten ebenfalls angrenzende Organe wie Herz, Magen und Niere als auch Pathologien wie Aszites der automatischen Software Schwierigkeiten bereiteten und häufig in die Volumetrie miteingerechnet wurden. Die KI-gestützte vollautomatische Software von Winkel et al. konnte Patienten mit ähnlichen Pathologien wie einer Kalzifizierung des Zwerchfells, einem Clip an der Gallenblase oder einer großen Ansammlung von Aszites zwischen dem Zwerchfell und der Leberoberfläche nicht berücksichtigen, da bei diesen Patienten kein Output der Software generiert wurde und sie somit von der finalen Analyse ausgeschlossen wurden (117). Bei dieser Software wurde dementsprechend thematisiert, ob die Software dem klinischen Alltag standhalten kann, da viele Patienten Leberpathologien wie Aszites haben oder gerade bei multimorbiden Patienten schon eine Vor-OP im GI-Trakt vorliegt und ob daher eine genaue Volumetrie ermöglicht werden kann. In weiteren Studien wurden Probleme von automatischen Softwares, welche zu Ungenauigkeiten durch ähnliche Dichtewerte (HUs) von dem Leberparenchym und den benachbarten Strukturen oder Organen führen, benannt (130, 131). Des Weiteren wurde hier über sehr individuelle anatomische Gegebenheiten der Leber, vor allem postoperativ und inhomogene KM-Anreicherung und Anfärbung des Leberparenchyms diskutiert. Manche Studien, die mit ihrer halbautomatischen Software eine Einteilung nach Couinaud für die Segmentierung vornahmen, stellten einen Untersucherunterschied zwischen der

Volumetrie der linken Leber, welche höhere Untersucherdiskrepanzen zeigte und der rechten Leber fest, was auf den Unterschied der Gefäße zurückgeführt wurde (111). Zudem zeigte die gleiche Studie, dass die Volumetrie bei Patienten mit einem Situs inversus nicht funktioniert, da sich die Leber im linken und nicht im rechten oberen Quadranten des Abdomens befindet, wo sie vom Algorithmus der Software nicht erkannt wird. Ungenauigkeiten in der Volumetrie in verschiedenen Segmenten zeigten sich ebenfalls in der Studie von Fananapazir et al., welche von gehäuften Ungenauigkeiten bei Segmenten I-IV/VI, als bei den restlichen rechten hepatischen Segmenten berichtete. Vor allem bei den Segmenten I, II und III wurden die Lebergrenzen nicht immer korrekt wahrgenommen, was möglicherweise auf die angrenzenden Organe oder Gewebestrukturen (Herz, GI-Trakt, Niere, Milz oder retroperitoneales Fettgewebe) zurückzuführen ist (113). Das im rechten Leberlappen weniger Ungenauigkeiten bei der automatischen Volumetrie als im linken Leberlappen auftauchen, zeigte auch die Studie von Shin et al. (132). Die Studie von Gotra et al. legte dar, dass die geringste Untersucherübereinstimmung bei Segment I zu finden war, mit der möglichen Erklärung, dass das Segment I das kleinste Segment der Leber ist (84). Der intrahepatisch verlaufende Teil der unteren Hohlvene wurde in den meisten Fällen bei der Volumetrie eingeschlossen. Da es bei einer Leberzirrhose oft zu einer gegensätzlichen Hypertrophie des Lobus caudatus kommt, wurde in einer Studie von Fujita et al. diese Veränderung untersucht und gezeigt, dass das prozentuale Volumen des Lobus caudatus als auch des links lateralen Segmentes, bei zunehmender Fibrose signifikant erhöht ist. Somit wurde vorgeschlagen, dass das prozentuale Volumen des Lobus caudatus, welches mittels der CT Volumetrie berechnet werden kann, als diagnostischer Parameter zum Staging der Fibrose bei Patienten mit einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) herangezogen werden kann (133).

Neuste KI-basierte Methoden sind auf dem Vormarsch in der Hoffnung, dass sie die oben genannten Fehler und Schwierigkeiten der manuellen und automatischen Volumetrie vermeiden könnten. KI-basierte Algorithmen, die deep reinforcement learning (DRL) benutzen, wurden neuerdings entwickelt, bei welchem in Studien von einer 20-30 % höhere Erkennungsgenauigkeit berichtet wurde (134).

Vielversprechende Resultate lieferten hierbei neuste Studien von Dou et al., welche mithilfe eines deep learning Algorithmus (DLA) eine automatische Volumetrie ermöglichen wollen (135). Der Fokus dieser Studie bestand vor allem in der technischen Validierung. Wie die Software mit unterschiedlichen Leberpathologien arbeitet, wurde nicht speziell untersucht. Vorherige Studien belegten das die deep learning Algorithmen bei CTs eine treffende Analyse von Leberpathologien, welche zu fibrotischen Veränderungen führen, ermöglichen (136). Bei dieser Studie wurde nur gezeigt, dass der Algorithmus in der Lage ist, die Fibrosegrade zu erfassen, jedoch nicht wie dies hinsichtlich einer Volumetrie möglich ist. Eine Studie von Ahn et al. untersuchte weiterhin, wie der DLA bei der CT Volumetrie auch bei Leberpathologien genutzt werden kann und kam zu der Schlussfolgerung, dass DLA auch bei Leberpathologien (z. B. Fettleber, Leberzirrhose, Z.n. Hemihepatektomie) bei CT Bildern in der portalvenösen Phase eine korrekte Volumetrie der Leber ermöglichen kann (81). Wichtig ist jedoch hierbei zu erwähnen, dass in dieser Studie um den DLA zu programmieren bzw. einzulernen ein Radiologietechniker die Schichten manuell korrigiert hat um die Ränder der Leber unter Exklusion der hepatischen Gefäße präzise zu umreißen. Limitationen der Technik, mit welcher die Studie arbeitete, sind das Patienten mit einem hepatischen Tumore >10 cm ausgeschlossen wurden. Im Vergleich zu dieser Studie, bei welcher es sich überwiegend um Tumorpatienten handelte und fast die Hälfte der Patienten benigne oder maligne Veränderungen der Leber hatten. Eine weitere Limitation dieses Algorithmus ist, dass er nur für eine Volumetrie der gesamten Leber entworfen wurde und somit bei Hemihepatektomien oder Leberteileresektionen eine manuelle Einzeichnung notwendig ist. Es wurde außerdem nur mit zweidimensionalen CT Bildern gearbeitet was, wie von anderen Studien gezeigt wurde, zu einer Unterschätzung des Volumens proportional zur Schichtdicke führt bzw. bei kleineren Volumina eine größere Deviation des Volumens eintritt als bei einer größeren Schichtdicke und daher gewisse Messfehler mit sich bringen kann (137, 138). Dies steht im Vergleich zu der hier evaluierten Software, bei welcher eine korrekte Volumetrie bei unterschiedlichen Schichtdicken demonstriert werden konnte.

## 4.2 Weitere Einflussfaktoren auf die manuelle und automatische Volumetrie

Weitere Faktoren, die eine CT Volumetrie der Leber neben den Fragestellungen der Genauigkeit und Verlässlichkeit beeinflussen, ist die Erfahrung des Radiologen bzw. des Untersuchers, die Zeit, welche für die Volumetrie benötigt wird und technische Parameter wie die Schichtdicke und die Phase, mit welcher die Volumetrie durchgeführt wird. Wie sich diese Faktoren bei der manuellen im Vergleich zur automatischen Volumetrie unterscheiden, wird in diesem Absatz besprochen.

Im Vergleich der CT Volumetrie Techniken wird häufig die Erfahrung des Radiologen bzw. des Untersuchers thematisiert. Die Unabhängigkeit der Erfahrung des Untersuchers würde für die voll- und teilweise auch für die halbautomatische Volumetrie sprechen. So zeigte eine Studie von Noschinski et al., dass die halbautomatische Software weniger abhängig von der Erfahrung des Radiologen ist und somit das Resektatvolumen besser vorhersagen kann als die manuelle Volumetrie (5). Darüber hinaus gaben sie zu bedenken, dass vor allem bei der Identifikation der Leberlappen bei Leberteilresektionen, die Erfahrung sehr wichtig ist. Große Diskrepanzen in der Erfahrung können somit intra- und interindividuelle Unterschiede verursachen, welche durch die halbautomatische Volumetrie minimiert werden, wodurch die Reproduzierbarkeit erhöht werden kann. Ein fehlender Standard in der radiologischen Herangehensweise an die Lebervolumetrie könnte somit für eine Volumendiskrepanz von bis zu 20 % verantwortlich sein (139). Eine weitere Studie ließ die Volumetrie von 3 Radiologen und 3 Medizinstudenten durchführen mit dem Ergebnis, dass obwohl es keine signifikanten zeitlichen Einbußen bei den unerfahrenen Untersuchern gab, es zwischen dem präoperativ gemessenem Volumen und den eigentlichen Volumen weniger Abweichungen bei den Radiologen gab, was sich als statistisch signifikant darstellte (5). Um dies genauer zu untersuchen bzw. um diesen Faktor als Störvariable auszuschließen, wurden in dieser Studie die ersten 100 Lebern von zwei Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung volumetriert. Hierbei zeigte sich durch einen exzellenten ICC von 0,998, dass die manuelle Volumetrie unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers präzise durchgeführt werden kann.

Ein weiterer Faktor der manuellen vs. automatischen Lebervolumetrie, der im klinischen Alltag eine wesentliche Rolle spielt, ist die Zeit. Bei einem gehäuften Patientenaufkommen und einer Vielzahl von Untersuchungen, die durchgeführt und anschließend von den Radiologen befundet werden müssen, werden gerne Programme verwendet, welche den Radiologen bei Teilen der Arbeit assistieren und so zu einer Zeitersparnis führen. In unserer Studie wurde die Zeit zwar nicht erhoben, aber durch die Evaluation der vollautomatischen, der halbautomatischen als auch der manuellen Volumetrie ist der Faktor Zeit ein substanzielles Element. Die manuelle Einteilung der Segmente wird häufig als sehr zeitintensiv beschrieben und kann bis zu 90 Minuten pro Patient dauern (140). Andere Autoren gingen durch den zeitaufwendigen Segmentierungsprozess von einer limitierten Applikation im klinischen Alltag aus (56). So zeigte eine Studie von Noschinski et al., dass die Volumenberechnung der halbautomatischen Software im Vergleich zur manuellen Volumetrie fast 4-Mal schneller ist (5). In weiteren Studien konnte ein Zeitgewinn von der voll- zu der halbautomatischen Software gezeigt werden: So belief sich die Zeit der vollautomatischen Volumetrie auf  $0,57 \pm 0,06$  min pro Leber, der halbautomatischen auf  $27,3 \pm 4,6$  min und die der manuellen mit  $39,4 \pm 5,5$  min pro Leber dauerte am längsten. Das Fazit dieser Studie belief sich auf einen Zeitgewinn von  $>30$  min pro Fall wenn eine vollautomatische Volumetrie eingesetzt wurde (141). Eine deutliche Zeitersparnis der halbautomatischen Volumetrie wurde auch in andere Studien gemessen, so wurde in der Studie von Nakayama et al. eine Zeit von  $32,8 \pm 6,9$  min für die manuelle Volumetrie benötigt, während in der Studie von Suzuki et al. die Durchschnittszeit einer vollautomatischen Volumetrie bei nur  $0,57 \pm 0,06$  Minuten lag (39, 41). Zudem untersuchte letztere Studie die Zeiten der halbautomatischen Volumetrie, welche sich auf  $27,3 \pm 4,6$  min beliefen, welches vergleichsweise zu der Zeit der manuellen Volumetrie von  $39,4 \pm 5,5$  min auch eine Zeitersparnis darstellt (39). Da häufig von einer größeren Ungenauigkeit und einem gehäuften Auftreten von Fehlern bei der vollautomatischen Volumetrie berichtet wird, wurde in dieser Studie der hohe Zeitgewinn mit der Präzision der manuellen Volumetrie verglichen. Laut der Studie sind, durch den hohen Zeitgewinn von fast 40 min der vollautomatischen Volumetrie, die kleinen Volumenfehler in Kauf zu nehmen. Manuelle Segmentierung dauerte in der Studie von Hermony et al.

durchschnittlich 25 min, verglichen mit 5 min bei der halbautomatischen Volumetrie (20). Neue Studien erlaubten sogar durch einen KI-basierten Algorithmus eine 22-fach schnellere Berechnung der Lebervolumina, verglichen mit der manuellen Volumetrie (117). Eine weitere Studie von Gotra et al. untersuchte neben den Zeiten der CT Volumetrie, welche bei der halbautomatischen Leber Segmentierung eine Dauer von  $6,5 \pm 0,2$  min zeigten und bei der manuellen bei  $14,5 \pm 0,4$  min lagen, dass eine MRT halbautomatische Volumetrie länger dauert als die CT Volumetrie:  $7,2 \pm 0,1$  min (84).

Eine weitere Komponente, welche nicht nur den Zeitaufwand der Volumetrie beeinflusst, sondern auch die Genauigkeit, ist die Schichtdicke. Folglich wurden in dieser Studie zwei unterschiedliche Schichtdicken für die vollautomatische Volumetrie evaluiert: eine dünn-schichtige mit 0,6 mm und eine dick-schichtige mit 5 mm. Bei der manuellen Volumetrie wurden ausschließlich dünn-schichtige Serien benutzt. Ein sehr guter ICC konnte zwischen den Resultaten der manuellen und der automatischen Lebervolumetrie bei den dünn- als auch bei den dickschichtigen CT Bildern erreicht werden (0,975 und 0,974). Somit konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Verteilung und die Anzahl der Fehler der automatischen Volumetrie unabhängig von der Schichtdicke waren, was für die nativ als auch KM-Serien gezeigt werden konnte. Ähnliche Ergebnisse lieferten Studien von Goja et al. und anderen, welche ebenfalls die portalvenöse Phase für die Volumetrie mit einer Schichtdicke von 5 mm benutzten (36, 81). In anderen Kliniken wurde mit einer Schichtdicke von 3 mm volumetriert, da dies der Standardeinstellung der halbautomatischen Volumetrie Software entsprach (5). Für eine gute Balance zwischen zeitlicher Effizienz und Genauigkeit schlugen Reiner et al. eine Schichtdicke von 6 mm für die CT Volumetrie vor (142). Dennoch wurde in anderen Studien berichtet, je geringer die Schichtdicke ist, desto genauer ist die Volumetrie. Die Theorie dahinter: Eine Analyse mit dünneren Schichten und damit verbundener höherer Anzahl an axialen Bildern benötigt eine längere Zeit für die Volumenanalyse, führt aber auch zu einer genaueren Volumenberechnung. Die Studie von Soler et al. benutzte eine vollautomatische Software mit einer Schichtdicke von 2 mm bei KM-Serien mit dem Resultat, dass Abgrenzung der anatomischen Strukturen mit ihrem Programm spezifischer und sensitiver sind als

die manuelle Abgrenzung durch die Radiologen (131). In anderen Studien wurde vor allem der Einfluss der Schichtdicke auf eine Über- bzw. Unterschätzung des Volumens untersucht. So wurde von einer Studie von Hori et al. eine inverse Korrelation zwischen der Schichtdicke und dem berechneten Lebervolumen berichtet: Wenn die Schichten dünner sind, ist das berechnete Volumen größer, bei dickeren Schichten ist das Volumen kleiner (138). In dieser Studie wurden 0,625 mm dünne Schichten genommen und bestätigten ebenfalls, dass die Volumetrie mit dünnschichtigen Serien sehr zeit- und arbeitsintensiv ist. Es kann mit einem 8-mal erhöhten Zeitaufwand gerechnet werden: 98 Minuten wurden für die 0,625 mm 3D Bilder benötigt. Bei den 5 mm Schichten muss laut einer anderen Studie normalerweise mit einem Zeitaufwand der manuellen Untersuchung von 38,8 min pro Patient gerechnet werden (143). Zudem berichteten sie, dass dünnere Schichten auch eine genaue Korrelation mit dem eigentlichen Volumen der Leber zeigen, dabei sind 5 mm Schichtdicken ebenso akzeptabel, wie eine Volumetrie mit dünneren Schichten. Eine signifikante Überschätzung des Gesamtvolumens bei gesunden Lebern wurde in manchen Studien bei einer Schichtdicke von  $\leq 3$  mm berichtet, während eine Schichtdicke von 6 mm als vorteilhaft galt, mit welcher eine präzise CT Volumetrie möglich ist (142). Somit konnte die Theorie der höheren Genauigkeit der Volumetrie bei niedrigeren Schichtdicken in der Studie von Reiner et al., mit der auch die Ergebnisse dieser Studie übereinstimmen, widerlegt werden. Ob es eine Obergrenze für die maximale Schichtdicke für eine genaue Volumetrie gibt, konnte nicht abschließend geklärt werden, doch zeigte die Studie von Haberal et al. bei noch dickeren Schichten vergleichbare Ergebnisse. Aus zeitsparenden Gründen wurde in der Studie von Haberal et al. eine Schichtdicke von 10 mm gewählt, welche zu einer Über- und Unterschätzung des Lebervolumens in 2-14 % der Fälle führte (144).

Neben unterschiedlichen Schichtdicken wurden unterschiedliche Phasen für die CT Volumetrie untersucht, um der Fragestellung nach einer exakten automatischen Volumetrie unabhängig der Phase zu untersuchen. Obwohl laut Radtke et al. das intraoperative Lebervolumen am genauesten präoperativ durch die nativ Serien widerspiegelt wird, wird dennoch häufig die portalvenöse Phase, aufgrund von einer verbesserten Darstellung der Gefäßanatomie und eines möglichen Tumors,

in der klinischen Praxis bevorzugt (5, 145). Dies führt letztendlich zu einer Überschätzung des eigentlichen Lebervolumens. Die portalvenöse Phase wird meistens herangezogen, da hier die Kontrastierung des Leberparenchyms am besten ist und somit die Lebergrenzen klar abgegrenzt werden können. Zu beachten ist, dass die Lebervenen teilweise noch nicht vollständig kontrastiert sind, was zu einer gewissen Diskrepanz in der Vollorgan Volumetrie führen kann. Daher wurde in der Studie von Gotra et al. vorgeschlagen, in weiteren Forschungsprojekten nach alternativen Phasen für die Volumetrie zu suchen (84). Daraufgehend wurden in dieser Studie die Volumetrie bei den nativ- als auch die KM-Serien untersucht, mit dem Ergebnis, dass die Über- und Unterschätzung des berechneten Volumens, als auch die Verteilung und Anzahl der Fehler der automatischen Volumetrie, unabhängig von der Phase ist. Das Volumen wurde bei der automatischen Volumetrie in durchschnittlich 1,4 % der Fälle der KM-Serien unterschätzt, verglichen mit 3,0 % bei den nativen Serien. Zu einer Überschätzung des Volumens kam es in beiden Phasen fast gleichmäßig (3,7 % bei nativ Serien vs. 4 % bei KM-Serien). Dieser Frage wurde ebenfalls in neuen Studien in Hinblick auf neue KI-basierten Algorithmen nachgegangen. In der Studie von Winkel et al. wurden ebenfalls unterschiedliche Phasen (nativ, arteriell und portalvenös) und zwei Schichtdicken von 1,5 mm und 5 mm untersucht, mit dem Ergebnis, dass das Lebervolumen das von einer KI-gestützten vollautomatischen Software berechnet wurde unabhängig von der Phase oder der Schichtdicke richtig berechnet wurde (117).

#### **4.3 Volumetrie bei pathologischen Veränderungen des Leberparenchyms und speziellen Patientengruppen**

Bei pathologischen Veränderungen des Leberparenchyms, welche zu einer Veränderung der Dichte führen, kann die Volumetrie abweichende Ergebnisse anzeigen. Präoperative Ungenauigkeiten in der Gewichtsanpassung zwischen Spender- und Empfängerorganen können zu einer Transplantatabstoßung führen und müssen als solche beurteilt werden. Des Weiteren gibt es die Gruppen an Patienten <18 Jahre, für welche die Standards und Erkenntnisse nur bedingt zutreffen könnten, was es zu evaluieren gilt.

Die Wasserverdrängung gilt als Goldstandard der postmortalen Lebervolumetrie, welche der Gewichtsmessung häufig vorgezogen wird, da bei einer reinen Gewichtsmessung die Dichte des Gewebes nicht berücksichtigt wird. Dennoch gab die Studie von Frericks et al. zu bedenken, dass in der klinischen Praxis die Perfusion der Leber einen großen Einfluss auf das Volumen der Leber hat (126). Verschiedene Studien zeigten Unterschiede zwischen dem im CT gemessenen Volumen und dem durch Wasserverdrängung gemessenen Volumen, welches zwischen 13 % und 33 % lag (124, 125). Nach der Messung des Blutvolumens und Analyse der Korrelation zwischen dem volumetrierten Spendervolumen und dem gemessenen Gewicht kamen unter anderem Hwang et al. zu dem Ergebnis, dass durch einen Umrechnungsfaktor von 1,22 eine Anpassung des blutleeren Gewichtes und dem blutgefülltem Volumen des Explantats erfolgen könnte (139, 146). So zeigte die Studie einen Unterschied bei der blutleeren Verdrängungsvolumetrie von 20 % und nur einen Unterschied von 4 % bei einem blutgefüllten Explantat im Vergleich zur CT Volumetrie (146). Mit Hinblick auf diese Unterschiede wurde von einigen Studien versucht einen Dichtekoeffizienten zu bestimmen, welcher eine korrekte Aussage über das Volumen der Leber geben kann. Die durchschnittliche Dichte von gesundem Lebergewebe liegt laut einer Vielzahl von Transplantationszentren bei 1,00 g/ml (37, 47, 125). Lemke et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen, wobei die Spannbreite der Dichte von 0,67 g/ml bis 1,66 g/ml etwas weiter angegeben wurden (47). Dennoch blieb die Frage, wie sich die Dichte der Leber bei pathologischen Veränderungen verhält. Eine Studie von Sonnemans et al. fand keine signifikanten Unterschied der Dichte zwischen steatotischen und nicht steatotischen Lebern (6). Eine ältere Studie von Schiano et al. zeigte, dass das im CT geschätzte Lebervolumen unabhängig von der Ätiologie der chronischen Lebererkrankung eine gute Korrelation mit dem tatsächlichen Gewicht des Leberexplantates hat. Des Weiteren zeigte die Studie, dass das im CT gemessene Volumen als auch das eigentliche Volumen bei Patienten, die an einer Lebererkrankung im Endstadium leiden, bei cholestatischen Erkrankungen höher ist als bei hepatozellulären Erkrankungen (147). Die Studie von Goja et al. hat einen Umrechnungsfaktor von 1,0 zur Umrechnung zwischen dem geschätzten CT Volumen in  $\text{cm}^3$ /Milliliters zu Gramm der Leber verwendet (36). Bei der Studie von

Haberal et al. wurde eine Dichte von 1,1 kg/l für eine zirrhotische Leber benutzt (144). Die Studie evaluierte das Gewicht der Leber in Patienten mit einer bekannten Leberzirrhose vor einer Lebendspende. Deren CT Volumetrie ergab ein durchschnittlich geschätztes Volumen der zirrhotischen Lebern mittels manueller Volumetrie von  $721 \pm 398$  ml, wobei das eigentliche Volumen  $728 \pm 415$  ml entsprach. Die Dichte von 1,1 kg/l kam von der Studie von Goumard et al., welche diese Dichte in zirrhotischen Lebern beschrieben hat (148). In dieser Studie wurde gezeigt, dass zirrhotische Lebern eine erhöhte Leberdichte haben und bei der CT Volumetrie ein geringeres Volumen. Diese Erkenntnisse korrelieren mit dem zweiten Teil der in dieser Studie stattgefundenen Untersuchung, welche zum Ziel hatte die Dichtekoeffizienten für unterschiedliche Fibrosegrade zu evaluieren. Es zeigte sich ein höherer Koeffizient auf Grund der höheren Dichte des Leberparenchyms mit zunehmenden Ishak Werten. In Bezug auf die unterschiedlichen Stufen des Ishak Scores konnte gezeigt werden, dass Patienten mit dem höchsten Ishak Score von 6 die höchste Dichte zeigten ( $1,06 \pm 0,20$  g/ml), Patienten mit einem Ishak Score von 4-5 ( $0,98 \pm 0,28$  g/ml) bzw. 0-3 ( $0,92 \pm 0,22$  g/ml) eine etwas geringere, aber trotzdem erhöhte Dichte zeigten. Die Korrelation, dass ein steigender Fibrosegrad mit einer erhöhten Dichte einhergeht konnte als statistisch signifikant nachgewiesen werden. Diese lineare Beziehung zwischen dem Volumen und der Dichte der Leber konnte in anderen Studien ebenfalls bestätigt werden (37). Yoneyama et al. versuchten ebenfalls einen Koeffizienten zu finden, der das geschätzte Volumen des Spendertransplantats zum eigentlichen Transplantatgewicht berechnet, mit dem Ergebnis, dass der Korrelationskoeffizient 1,01 bei zirrhotischen Lebern entspricht und nur 0,85 bei nicht-zirrhotischen Lebern (149). In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass das im CT gemessene Lebervolumen eine exzellente Korrelation mit dem Gewicht der explantierten Leber bei der Autopsie mit einer Dichte von 0,99 g/ml zeigt (6). Darüber hinaus wurden in dieser Studie weitere Pathophysiologien untersucht. So konnte hier herausgefunden werden, dass bei einer toxisch ursächlichen Genese, eine erhöhte Dichte vorlag ( $1,08 \pm 0,26$  g/ml), welche bei Patienten mit einer infektiösen Pathogenese ( $0,97 \pm 0,18$  g/ml) geringer war. Zudem konnte festgestellt werden, dass Patienten mit polyzystischen Lebern die geringste Dichte (0,81 g/ml) zeigten.

Viele der bisherigen Studien verglichen nur Patienten im Erwachsenenalter und wie exakt die Volumetrie bei Erwachsenen ist. Dennoch gibt es selten auch Erkrankungen, die im Kindesalter zu einem akuten Leberversagen und somit zu einer Lebertransplantation führen können, für welche eine Volumetrie ebenfalls genutzt werden kann. In unserer Analyse der Transplantationspatienten wurden Patienten <18 Jahre nicht ausgeschlossen, dennoch wurden sie nicht separat berücksichtigt, da wenig Studien hier von großen Unterschieden berichteten und im Kindesalter nicht von einer fortgeschrittenen Leberzirrhose auszugehen ist. So zeigte eine Studie von Li et al., dass eine genaue Lebervolumetrie des Spiral-CTs auch bei Kindern möglich ist (150). Dennoch wurde eine andere Hypothese von Yonemura et al. aufgestellt, dass die Leber bei jungen Patienten eine größere Compliance hat, als eine Überschätzung des Lebervolumens abhängig vom Alter entdeckt wurde. So zeigte die Studie eine signifikante Überschätzung des Lebervolumens bei Spendern, die unter 30 Jahren alt sind (128). In einer anderen Studie von Schukfeh et al. welche Kinder  $\leq 10$  kg untersuchten, zeigte sich, dass obwohl eine gute Transplantatüberlebensrate von 81-85 % der Lebensspenden bestand und das per CT Volumetrie errechnete Volumen durchschnittlich geringer war als das eigentlich gemessene Gewicht der Leber, nicht nur das Gewicht, sondern auch die Form des Transplantates den Transplantationserfolg beeinflussen kann (124). Des Weiteren konnte bei Leberspenden an Kindern gezeigt werden, dass das linke laterale Segment einer Erwachsenenleber im Vergleich zu einem erwachsenen Empfänger ausreichen kann, um eine adäquate Leberfunktion im Empfänger zu erreichen (18, 151).

#### **4.4 Limitationen**

Beide Studien weisen Limitationen auf, primär aufgrund von der retrospektiven Gestaltung. Die Vollständigkeit der Daten konnte durch die retrospektive Datenerhebung nicht gewährleistet werden. Weitere Limitationen sind studienspezifisch und unterscheiden sich in den Kohorten.

In der ersten Kohorte, welche die manuelle und die vollautomatische Volumetrie verglichen hat, wurden alle CT-Untersuchungen lediglich an ein und demselben

Computertomograph durchgeführt. Eine Vergleichbarkeit mit anderen Geräten ist deshalb nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus ist als Goldstandard anhand der manuellen Volumetrie durch den leitenden Radiologen und nicht durch die Volumetrie explantierter Organe. Ein weiterer Punkt in Sachen Effizienz und Auswirkungen im klinischen Alltag, ist die fehlende Evaluierung der Zeitersparnis durch die automatische Volumetrie.

In der zweiten Kohorte konnten weitere Limitationen festgestellt werden. Zunächst wurde das Gewicht anhand Formalin-fixierter und nicht exsanguinierter Lebern erhoben und damit nur bedingt vergleichbar mit der Literatur. Des Weiteren bestand teilweise ein verlängertes Zeitintervall zwischen der Volumetrie und der Transplantation. Obwohl dieses Zeitintervall auf < 90 Tage begrenzt wurde, besteht vor allem bei fulminant verlaufenden Erkrankungen die Möglichkeit, dass das Lebergewebe und somit auch das Volumen sich in der Zeit zwischen der CT Untersuchung und der Transplantation verändert haben könnte. Manche individuellen Patientenfaktoren, wie der Hydrationsgrad, der kardiovaskuläre Status bzw. Vorerkrankungen oder eine mögliche Steatosis der Leber, die möglicherweise einen Einfluss auf das Volumen der Leber haben, wurden in dieser Studie nicht zusätzlich untersucht. Wenn gleich die Gruppe von Patienten mit polyzystischen Lebererkrankungen separat untersucht wurde, kann anhand der Dichtewerte keine Aussage über intraoperative Unterschiede hinsichtlich einer Resektion von Zysten oder einer schwierigeren Organ Mobilisation durch z. B. Verwachsungen getroffen werden. Obwohl dies nicht dem Fall bei der hier untersuchten Kohorte entspricht, so waren nur vier Patienten mit PCLD vorhanden, was keine statistische Quantifizierung, sondern nur eine rein deskriptive Aussage zulässt. Um eine klare Aussage treffen zu können, wie sich eine polyzystische Lebererkrankung auf eine exakte Volumetrie auswirkt und ob es andere Faktoren wie z. B. intraoperative Schwierigkeiten gibt, welche einen signifikanten Einfluss auf den möglichen Erfolg einer Transplantation haben, bedarf Studien mit genauerer Untersuchung der PCLD Patienten. Zudem wurden Patienten <18 Jahre nicht separat bzw. differenziert begutachtet. Somit können trotz des Studieneinschlusses von Kindern mögliche Unterschiede bei den unter 18-Jährigen nicht abschließend geklärt werden.

## 4.5 Ausblick

Im medizinischen Bereich, vor allem in den technischen Disziplinen wie der Radiologie, kommt es zunehmend zu einer vermehrten Anwendung der künstlichen Intelligenz (KI) (152). Für die Segmentierung und Detektion von Läsionen in Organen wie der Leber werden momentan in Studien neue, auf KI basierende Technologien evaluiert, welche einen Weg der hochmodernen Volumetrie in der Zukunft ebneten könnten (153, 154). Diese Studien von Xu et al. und Heller et al. befassten sich zunächst mit anderen Organen wie der Niere oder dem Herz, eine Ausweitung dieser Techniken auf die Leber in Bezug auf eine semantische 3D Segmentierung bleibt ein zeitnaher Ausblick in die Zukunft. Eine weitere neue Studie von Heise et al. untersuchte ein auf CT-Texturmerkmalen basierendes künstliches neuronales Netzwerkmodell und kam zum Schluss, dass diese Technologie in der Lage ist, die maximale Leberfunktionskapazität vorherzusagen (155). Diese und weitere Technologien könnten in Zukunft nicht nur eine effiziente und exakte Volumetrie erlauben, sondern auch mithilfe des technischen Fortschrittes in der Computertomografie die Funktion eines Organes wie der Leber einschätzen. So ist denkbar, dass im Falle einer LTx das Risiko eines SFSS und ein möglicherweise einhergehendes akutes Leberversagen beim Empfänger als auch bei einem Lebendspender minimiert werden kann.

## 5. Zusammenfassung

Die in dieser Arbeit getestete voll-automatisierte Software lieferte exakte Ergebnisse für die Volumetrie der Leber. Insbesondere auch dann, wenn nur nativen Serien, unterschiedlichen Schichtdicken oder eine Vielzahl unterschiedliche Pathologien gegeben waren.

Unterschiedliche Dichtekoeffizienten wurden für Patienten mit verschieden weit fortgeschrittenen Leberpathologien berechnet, welche mithilfe des Ishak Scores kalkuliert wurden. So konnte gezeigt werden, dass mit steigender Fibrosierung des Leberparenchyms proportional eine erhöhte Dichte einhergeht. Zudem konnten bei Patienten mit einer polyzystischen Lebererkrankung ebenfalls unterschiedliche Dichtekoeffizienten dargestellt werden, welche sich generell als niedriger herausstellten. Durch die unterschiedlichen Dichtekoeffizienten können Fehler in der Gewichtsanpassung zwischen Spender- und Empfängerorganen präoperativ minimiert werden, was zu einer Verringerung der Transplantatabstoßungen und schlussendlich zu einem größeren Transplantationserfolg führen kann.

Zusammenfassend konnte eine automatische Software analysiert werden, welche mithilfe der Berechnung verschiedener Dichtekoeffizienten bei diversen Leberpathologien eine exakte CT Volumetrie der Leber im klinischen Alltag ermöglicht.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-71.
2. Waage P, Kreuter, P. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2020. Deutsche Stiftung Organtransplantation; 2020.
3. Raschzok N, Schmelzle, M., Pratschke, J. . Leberresektion vs. Lebertransplantation bei HCC. Heidelberg: Springer Verlag 2016.
4. D'Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E, Crosara S, Canestrini S, Pozzi Mucelli R. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol.* 2014;6(4):62-71.
5. Noschinski LE, Maiwald B, Voigt P, Wiltberger G, Kahn T, Stumpp P. Validating New Software for Semiautomated Liver Volumetry--Better than Manual Measurement? *Rofo.* 2015;187(9):788-94.
6. Sonnemans LJ, Hol JC, Monshouwer R, Prokop M, Klein WM. Correlation Between Liver Volumetric Computed Tomography Results and Measured Liver Weight: A Tool for Preoperative Planning of Liver Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(1):72-8.
7. Tsang LL, Chen CL, Huang TL, Chen TY, Wang CC, Ou HY, et al. Preoperative imaging evaluation of potential living liver donors: reasons for exclusion from donation in adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(8):2460-2.
8. Hiroshige S, Shimada M, Harada N, Shiotani S, Ninomiya M, Minagawa R, et al. Accurate preoperative estimation of liver-graft volumetry using three-dimensional computed tomography. *Transplantation.* 2003;75(9):1561-4.
9. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wei WI, Lo RJ, Lai CL, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg.* 1997;226(3):261-9; discussion 9-70.
10. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, et al. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg.* 2007;31(8):1643-51.
11. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation.* 1999;67(2):321-7.

12. van den Esschert JW, de Graaf W, van Lienden KP, Busch OR, Heger M, van Delden OM, et al. Volumetric and functional recovery of the remnant liver after major liver resection with prior portal vein embolization : recovery after PVE and liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(8):1464-9.
13. Heaton N. Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation: donor selection. *Liver Transpl.* 2003;9(9):S26-8.
14. Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(2):150-5.
15. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg.* 2012;29(1):6-17.
16. Emond JC, Renz JF, Ferrell LD, Rosenthal P, Lim RC, Roberts JP, et al. Functional analysis of grafts from living donors. Implications for the treatment of older recipients. *Ann Surg.* 1996;224(4):544-52; discussion 52-4.
17. Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM, Sheiner PA, Bodian CA, Kim-Schluger L, et al. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient's disease. *Liver Transpl.* 2001;7(11):948-53.
18. Gotra A, Sivakumaran L, Chartrand G, Vu KN, Vandenbroucke-Menu F, Kauffmann C, et al. Liver segmentation: indications, techniques and future directions. *Insights Imaging.* 2017;8(4):377-92.
19. Massoptier L, Casciaro S. A new fully automatic and robust algorithm for fast segmentation of liver tissue and tumors from CT scans. *Eur Radiol.* 2008;18(8):1658-65.
20. Hermoye L, Laamari-Azjal I, Cao Z, Annet L, Lerut J, Dawant BM, et al. Liver segmentation in living liver transplant donors: comparison of semiautomatic and manual methods. *Radiology.* 2005;234(1):171-8.
21. Campadelli P, Casiraghi E, Esposito A. Liver segmentation from computed tomography scans: a survey and a new algorithm. *Artif Intell Med.* 2009;45(2-3):185-96.
22. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16018.
23. Frenette C, Gish R. Targeted systemic therapies for hepatocellular carcinoma: clinical perspectives, challenges and implications. *World J Gastroenterol.* 2012;18(6):498-506.

24. Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(8):525-43.
25. Schima W. 4-phasige Kontrastmittel-verstärkte MDCT zur HCC-Diagnose. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2016;14 (4):18-20.
26. Kim MJ, Choi JY, Lim JS, Kim JY, Kim JH, Oh YT, et al. Optimal scan window for detection of hypervascular hepatocellular carcinomas during MDCT examination. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(1):198-206.
27. Meyers RL, Aronson DC, Zimmermann A. Chapter 33 - Malignant Liver Tumors. In: Coran AG, editor. *Pediatric Surgery (Seventh Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2012. p. 463-82.
28. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol*. 2014;25(3):651-7.
29. Tirumani SH, Kim KW, Nishino M, Howard SA, Krajewski KM, Jagannathan JP, et al. Update on the Role of Imaging in Management of Metastatic Colorectal Cancer. *RadioGraphics*. 2014;34(7):1908-28.
30. Soyer P, Pocard M, Boudiaf M, Abitbol M, Hamzi L, Panis Y, et al. Detection of hypovascular hepatic metastases at triple-phase helical CT: sensitivity of phases and comparison with surgical and histopathologic findings. *Radiology*. 2004;231(2):413-20.
31. Nakai H, Arizono S, Isoda H, Togashi K. Imaging Characteristics of Liver Metastases Overlooked at Contrast-Enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(4):782-7.
32. Pirenne J, Aerts R, Yoong K, Gunson B, Koshiha T, Fourneau I, et al. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Liver Transpl*. 2001;7(3):238-45.
33. Reinert J, Albtousch, O., Bitzer, M., Horger, M., Ioanoviciu, S. Differenzialdiagnose benignen, multifokalen, nicht infektiöser Leberläsionen. *RöFo*. 2017: 921-6.
34. Morgan DE, Lockhart ME, Canon CL, Holcombe MP, Bynon JS. Polycystic liver disease: multimodality imaging for complications and transplant evaluation. *Radiographics*. 2006;26(6):1655-68; quiz
35. Seitz K, et al. *Leber. Sonographie und andere bildgebende Verfahren*. 2. Stuttgart: Thieme 2008. p. 1276-8.

36. Goja S, Yadav SK, Yadav A, Piplani T, Rastogi A, Bhangui P, et al. Accuracy of preoperative CT liver volumetry in living donor hepatectomy and its clinical implications. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2018;7(3):167-74.
37. Van Thiel DH, Hagler NG, Schade RR, Skolnick ML, Heyl AP, Rosenblum E, et al. In vivo hepatic volume determination using sonography and computed tomography. Validation and a comparison of the two techniques. *Gastroenterology.* 1985;88(6):1812-7.
38. Heinemann A, Wischhusen F, Püschel K, Rogiers X. Standard liver volume in the Caucasian population. *Liver Transpl Surg.* 1999;5(5):366-8.
39. Suzuki K, Epstein ML, Kohlbrenner R, Garg S, Hori M, Oto A, et al. Quantitative radiology: automated CT liver volumetry compared with interactive volumetry and manual volumetry. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(4):W706-12.
40. Emiroglu R, Coskun M, Yilmaz U, Sevmis S, Ozcay F, Haberal M. Safety of multidetector computed tomography in calculating liver volume for living-donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3576-8.
41. Nakayama Y, Li Q, Katsuragawa S, Ikeda R, Hiai Y, Awai K, et al. Automated hepatic volumetry for living related liver transplantation at multisection CT. *Radiology.* 2006;240(3):743-8.
42. Yu HC, You H, Lee H, Jin ZW, Moon JI, Cho BH. Estimation of standard liver volume for liver transplantation in the Korean population. *Liver Transpl.* 2004;10(6):779-83.
43. Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS, Rostami-Hodjegan A. Changes in liver volume from birth to adulthood: a meta-analysis. *Liver Transpl.* 2005;11(12):1481-93.
44. Chandramohan A, Ramakrishna B, Venkatramani S. Formula for calculating standard liver volume in Indians. *Indian J Gastroenterol.* 2012;31(1):15-9.
45. Bai R, Yu X, Wang D, Lv J, Xu G, Lai X. The densities of visceral organs and the extent of pathologic changes. *Am J Forensic Med Pathol.* 2009;30(2):148-51.
46. Azhari H. *Basics of Biomedical Ultrasound for Engineers.* New York : John Wiley & Sons, Inc. ; 2012.
47. Lemke AJ, Hosten N, Neumann K, Müller B, Neuhaus P, Felix R, et al. [CT volumetry of the liver before transplantation]. *Rofo.* 1997;166(1):18-23.

48. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(3):181-94.
49. Pickhardt PJ, Malecki K, Hunt OF, Beaumont C, Kloke J, Ziemlewicz TJ, et al. Hepatosplenic volumetric assessment at MDCT for staging liver fibrosis. *Eur Radiol*. 2017;27(7):3060-8.
50. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007;47(4):598-607.
51. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, Dienstag JL, Hoefs JC, Kleiner DE, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology*. 2010;51(2):585-94.
52. Nallagangula KS, Nagaraj SK, Venkataswamy L, Chandrappa M. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Sci OA*. 2018;4(1):Fso250.
53. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
54. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
55. Bedreli S, Sowa JP, Gerken G, Saner FH, Canbay A. Management of acute-on-chronic liver failure: rotational thromboelastometry may reduce substitution of coagulation factors in liver cirrhosis. *Gut*. 2016;65(2):357-8.
56. Sonntag F, Duras-Gomercic, M., Gomercic, T., Klumpp, S., Wigger, A., Jawinski, S. Grundlagen der Computertomografie. In: Mihaljevic M, Kramer, M., Gomercic, H., editor. CT-und MRT-Atlas. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009.
57. Tunali A. Computertomographie (CT): Überblick zum Ablauf, Nutzen und Risiken einer CT  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/bildgebung/computertomographie.php>: Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft; 2020 [
58. Kalender WA. Computertomographie Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen. Erlangen: Publicis Corporate Publ.; 2006.

59. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H. Wie funktioniert CT? Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2011. p. 24-9.
60. Buzug T. Einführung in die Computertomographie: Mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2004.
61. Burrill J, Dabbagh Z, Gollub F, Hamady M. Multidetector computed tomographic angiography of the cardiovascular system. Postgrad Med J. 2007;83(985):698-704.
62. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. Radiology. 2015;276(3):637-53.
63. Riemer A. Scanparameter und Bildqualität. Computertomografie für MTRA/RT. 2. . Stuttgart: Thieme Verlagsgruppe; 2019. p. 18-9.
64. Bamberg F, Marcus R, Petersilka M, Nikolaou K, Becker CR, Reiser MF, et al. [Challenges for computed tomography of overweight patients]. Radiologe. 2011;51(5):366-71.
65. Nuyts J, De Man B, Dupont P, Defrise M, Suetens P, Mortelmans L. Iterative reconstruction for helical CT: a simulation study. Phys Med Biol. 1998;43(4):729-37.
66. Seeram E. Computed Tomography: Physical Principles, Clinical Applications, and Quality Control. 4th edition ed. München: Elsevier Health Sciences; 2015.
67. Vedder M. Grenzwerte im Strahlenschutz. Bundesamt für Strahlenschutz; 2021.
68. Schultz CH, Fairley R, Murphy LS, Doss M. The Risk of Cancer from CT Scans and Other Sources of Low-Dose Radiation: A Critical Appraisal of Methodologic Quality. Prehosp Disaster Med. 2020;35(1):3-16.
69. Fleischmann D. Radiation Dose and Radiation Risk. 7th Stanford Computed Tomography Workshop; Stanford: Department of Radiology Stanford University; 2012.
70. Shope TB, Gagne RM, Johnson GC. A method for describing the doses delivered by transmission x-ray computed tomography. Med Phys. 1981;8(4):488-95.
71. Allisy-Roberts P, Williams J. Chapter 7 - Computed tomography. In: Allisy-Roberts P, Williams J, editors. Farr's Physics for Medical Imaging (Second Edition): W.B. Saunders; 2008. p. 103-19.

72. McCollough C, Branham T, Herlihy V, Bhargavan M, Robbins L, Bush K, et al. Diagnostic reference levels from the ACR CT Accreditation Program. *J Am Coll Radiol.* 2011;8(11):795-803.
73. Jallow N, Christian P, Sunderland J, Graham M, Hoffman JM, Nye JA. Diagnostic Reference Levels of CT Radiation Dose in Whole-Body PET/CT. *J Nucl Med.* 2016;57(2):238-41.
74. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *Bmj.* 2013;346:f2360.
75. Graf D. CT Diagnostik der Leber. OMTRA-Symposium 992017; St. Gallen: Kantonspital St. Gallen; 2017.
76. Bae KT. Intravenous Contrast Medium Administration and Scan Timing at CT: Considerations and Approaches. *Radiology.* 2010;256(1):32-61.
77. Zettinig G. Kontrastmittel und Schilddrüse. *Schilddrüsen-Dialog 2018*; Seefeld Österreichische Schilddrüsengesellschaft; 2017.
78. Prokop M, Galanski, M., Schaefer-Prokop, C., van der Molen, A., Engelke, C., Jörgensen, M., Keberle, M., Lehmann, K., Leppert, A., et al. Leberdichte. 2006. In: *Ganzkörper-Computertomographie: Spiral- und Multislice-CT [Internet].* Stuttgart: Thieme.
79. Bickle I. Normal multiphase CT liver: Radiology Case Radiopaedia Blog RSS2020 [Available from: <https://radiopaedia.org/cases/normal-multiphase-ct-liver>].
80. Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, Barlow R, Sones P, Kutner M. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med.* 1979;90(2):185-7.
81. Ahn Y, Yoon JS, Lee SS, Suk HI, Son JH, Sung YS, et al. Deep Learning Algorithm for Automated Segmentation and Volume Measurement of the Liver and Spleen Using Portal Venous Phase Computed Tomography Images. *Korean J Radiol.* 2020;21(8):987-97.
82. Huang Y, Huang B, Kan T, Yang B, Yuan M, Wang J. Liver-to-spleen ratio as an index of chronic liver diseases and safety of hepatectomy: a pilot study. *World J Surg.* 2014;38(12):3186-92.
83. Karlo C, Reiner CS, Stolzmann P, Breitenstein S, Marincek B, Weishaupt D, et al. CT- and MRI-based volumetry of resected liver specimen: comparison to intraoperative

volume and weight measurements and calculation of conversion factors. *Eur J Radiol.* 2010;75(1):e107-11.

84. Gotra A, Chartrand G, Vu KN, Vandenbroucke-Menu F, Massicotte-Tisluck K, de Guise JA, et al. Comparison of MRI- and CT-based semiautomated liver segmentation: a validation study. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(2):478-89.

85. Tang A, Chen J, Le TA, Changchien C, Hamilton G, Middleton MS, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of liver volume and total liver fat burden in adults with nonalcoholic steatohepatitis. *Abdom Imaging.* 2015;40(1):26-37.

86. Fulcher AS, Szucs RA, Bassignani MJ, Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: preoperative evaluation of the donor with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(6):1483-91.

87. Lang H, Wolf GK, Prokop M, Nuber B, Weimann A, Raab R, et al. [3-dimensional sonography for volume determination of liver tumors--report of initial experiences]. *Chirurg.* 1999;70(3):246-50.

88. Wakamatsu H, Nagamachi S, Kiyohara S, Fujita S, Kamimura K, Futami S, et al. Predictive value of Tc-99m galactosyl human serum albumin liver SPECT on the assessment of functional recovery after partial hepatectomy: a comparison with CT volumetry. *Ann Nucl Med.* 2010;24(10):729-34.

89. de Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM, Bennink RJ. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *J Nucl Med.* 2010;51(2):229-36.

90. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJ, Busch OR, Gouma DJ, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(2):369-78.

91. Dinant S, de Graaf W, Verwer BJ, Bennink RJ, van Lienden KP, Gouma DJ, et al. Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry. *J Nucl Med.* 2007;48(5):685-92.

92. Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, Morino S, Ide N, Takeshita H, et al. Relationship between CT volumetry and functional liver volume using technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy in patients undergoing preoperative portal vein embolization before major hepatectomy: a preliminary study. *Dig Dis Sci.* 2006;51(7):1190-5.

93. Abdalla EK. Portal vein embolization (prior to major hepatectomy) effects on regeneration, resectability, and outcome. *J Surg Oncol.* 2010;102(8):960-7.

94. Ribero D, Amisano M, Bertuzzo F, Langella S, Lo Tesoriere R, Ferrero A, et al. Measured versus estimated total liver volume to preoperatively assess the adequacy of the future liver remnant: which method should we use? *Ann Surg.* 2013;258(5):801-6; discussion 6-7.
95. Yamagishi Y, Saito H, Ebinuma H, Kikuchi M, Ojiro K, Kanamori H, et al. A new prognostic formula for adult acute liver failure using computer tomography-derived hepatic volumetric analysis. *J Gastroenterol.* 2009;44(6):615-23.
96. Monsky WL, Garza AS, Kim I, Loh S, Lin TC, Li CS, et al. Treatment planning and volumetric response assessment for Yttrium-90 radioembolization: semiautomated determination of liver volume and volume of tumor necrosis in patients with hepatic malignancy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34(2):306-18.
97. Caraianni C, Petrescu B, Dong Y, Dietrich CF. Contraindications and adverse effects in abdominal imaging. *Med Ultrason.* 2019;21(4):456-63.
98. Strauss KJ, Kaste SC. The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric interventional and fluoroscopic imaging: striving to keep radiation doses as low as possible during fluoroscopy of pediatric patients--a white paper executive summary. *Pediatr Radiol.* 2006;36 Suppl 2(Suppl 2):110-2.
99. Hall EJ. Radiation biology for pediatric radiologists. *Pediatr Radiol.* 2009;39 Suppl 1:S57-64.
100. Hojreh A, Dünkelmeyer, M. Leitlinie zum Schutz des ungeborenen Lebens. AKH Wien; 2015.
101. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(2):409-15.
102. Kuşkonmaz Ş, Yildiz S. Effect of iodinated contrast media on thyroid: a brief review. *Journal of Health Sciences.* 2016;6.
103. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology.* 2013;268(3):719-28.
104. Baerlocher MO, Asch M, Myers A. Five things to know about...metformin and intravenous contrast. *Cmaj.* 2013;185(1):E78.

105. Hagen F, Mair A, Bitzer M, Bösmüller H, Horger M. Fully automated whole-liver volume quantification on CT-image data: Comparison with manual volumetry using enhanced and unenhanced images as well as two different radiation dose levels and two reconstruction kernels. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255374.
106. Hagen F, Mair A, Bösmüller H, Horger M. Correlation between liver volume and liver weight in a cohort with chronic liver disease: a semiautomated CT-volumetry study. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2021.
107. Kamel IR, Kruskal JB, Warmbrand G, Goldberg SN, Pomfret EA, Raptopoulos V. Accuracy of volumetric measurements after virtual right hepatectomy in potential donors undergoing living adult liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(2):483-7.
108. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg*. 2009;250(4):540-8.
109. Halazun KJ, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Malik HZ, Attia MS, Prasad KR, et al. Right hepatic trisectionectomy for hepatobiliary diseases: results and an appraisal of its current role. *Ann Surg*. 2007;246(6):1065-74.
110. Kiuchi T, Tanaka K, Ito T, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, et al. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? *Liver Transpl*. 2003;9(9):S29-35.
111. Zahel T, Wildgruber M, Ardon R, Schuster T, Rummeny EJ, Dobritz M. Rapid assessment of liver volumetry by a novel automated segmentation algorithm. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(4):577-82.
112. Wimmer A, Soza G, Hornegger J, editors. Two-stage Semi-automatic Organ Segmentation Framework using Radial Basis Functions and Level Sets 2007.
113. Fananapazir G, Bashir MR, Marin D, Boll DT. Computer-aided liver volumetry: performance of a fully-automated, prototype post-processing solution for whole-organ and lobar segmentation based on MDCT imaging. *Abdom Imaging*. 2015;40(5):1203-12.
114. Hu P, Wu F, Peng J, Liang P, Kong D. Automatic 3D liver segmentation based on deep learning and globally optimized surface evolution. *Phys Med Biol*. 2016;61(24):8676-98.
115. Heimann T, van Ginneken B, Styner MA, Arzhaeva Y, Aurich V, Bauer C, et al. Comparison and evaluation of methods for liver segmentation from CT datasets. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28(8):1251-65.

116. Luciani A, Rusko L, Baranes L, Pichon E, Loze B, Deux JF, et al. Automated liver volumetry in orthotopic liver transplantation using multiphase acquisitions on MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(6):W568-74.
117. Winkel DJ, Weikert TJ, Breit HC, Chabin G, Gibson E, Heye TJ, et al. Validation of a fully automated liver segmentation algorithm using multi-scale deep reinforcement learning and comparison versus manual segmentation. *Eur J Radiol.* 2020;126:108918.
118. Frericks BB, Caldarone FC, Nashan B, Savellano DH, Stamm G, Kirchhoff TD, et al. 3D CT modeling of hepatic vessel architecture and volume calculation in living donated liver transplantation. *Eur Radiol.* 2004;14(2):326-33.
119. Bégin A, Martel G, Lapointe R, Belblidia A, Lepanto L, Soler L, et al. Accuracy of preoperative automatic measurement of the liver volume by CT-scan combined to a 3D virtual surgical planning software (3DVSP). *Surg Endosc.* 2014;28(12):3408-12.
120. Lemke AJ, Brinkmann MJ, Schott T, Niehues SM, Settmacher U, Neuhaus P, et al. Living donor right liver lobes: preoperative CT volumetric measurement for calculation of intraoperative weight and volume. *Radiology.* 2006;240(3):736-42.
121. Gondolesi GE, Yoshizumi T, Bodian C, Kim-Schluger L, Schiano T, Fishbein T, et al. Accurate method for clinical assessment of right lobe liver weight in adult living-related liver transplant. *Transplant Proc.* 2004;36(5):1429-33.
122. Kim KW, Lee J, Lee H, Jeong WK, Won HJ, Shin YM, et al. Right lobe estimated blood-free weight for living donor liver transplantation: accuracy of automated blood-free CT volumetry--preliminary results. *Radiology.* 2010;256(2):433-40.
123. Müller SA, Bläuer K, Kremer M, Thorn M, Mehrabi A, Meinzer HP, et al. Exact CT-based liver volume calculation including nonmetabolic liver tissue in three-dimensional liver reconstruction. *J Surg Res.* 2010;160(2):236-43.
124. Niehues SM, Unger JK, Malinowski M, Neymeyer J, Hamm B, Stockmann M. Liver volume measurement: reason of the difference between in vivo CT-volumetry and intraoperative ex vivo determination and how to cope it. *Eur J Med Res.* 2010;15(8):345-50.
125. Lemke AJ, Brinkmann MJ, Pascher A, Steinmüller T, Settmacher U, Neuhaus P, et al. [Accuracy of the CT-estimated weight of the right hepatic lobe prior to living related liver donation (LRLD) for predicting the intraoperatively measured weight of the graft]. *Rofo.* 2003;175(9):1232-8.

126. Frericks BB, Kiene T, Stamm G, Shin H, Galanski M. [CT-based liver volumetry in a porcine model: impact on clinical volumetry prior to living donated liver transplantation]. *Rofo*. 2004;176(2):252-7.
127. Radtke A, Sotiropoulos GC, Nadalin S, Molmenti EP, Schroeder T, Saner FH, et al. Preoperative volume prediction in adult live donor liver transplantation: 3-D CT volumetry approach to prevent miscalculations. *Eur J Med Res*. 2008;13(7):319-26.
128. Yonemura Y, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Gion T, et al. Validity of preoperative volumetric analysis of congestion volume in living donor liver transplantation using three-dimensional computed tomography. *Liver Transpl*. 2005;11(12):1556-62.
129. Lim MC, Tan CH, Cai J, Zheng J, Kow AW. CT volumetry of the liver: where does it stand in clinical practice? *Clin Radiol*. 2014;69(9):887-95.
130. Selver MA, Kocaoğlu A, Demir GK, Doğan H, Dicle O, Güzeliş C. Patient oriented and robust automatic liver segmentation for pre-evaluation of liver transplantation. *Computers in Biology and Medicine*. 2008;38(7):765-84.
131. Soler L, Delingette H, Malandain G, Montagnat J, Ayache N, Koehl C, et al. Fully automatic anatomical, pathological, and functional segmentation from CT scans for hepatic surgery. *Comput Aided Surg*. 2001;6(3):131-42.
132. Shin C-I, Kim S, Rhim J, Yi N-J, Suh K-S, Lee J, et al. Feasibility of Commercially Available, Fully Automated Hepatic CT Volumetry for Assessing Both Total and Territorial Liver Volumes in Liver Transplantation. *Journal of the Korean Society of Radiology*. 2013;68:125.
133. Fujita N, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Takayama Y, et al. Fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive assessment using computed tomography volumetry. *World J Gastroenterol*. 2016;22(40):8949-55.
134. Ghesu FC, Georgescu B, Zheng Y, Grbic S, Maier A, Hornegger J, et al. Multi-Scale Deep Reinforcement Learning for Real-Time 3D-Landmark Detection in CT Scans. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2019;41(1):176-89.
135. Dou Q, Yu L, Chen H, Jin Y, Yang X, Qin J, et al. 3D deeply supervised network for automated segmentation of volumetric medical images. *Med Image Anal*. 2017;41:40-54.
136. Choi KJ, Jang JK, Lee SS, Sung YS, Shim WH, Kim HS, et al. Development and Validation of a Deep Learning System for Staging Liver Fibrosis by Using Contrast Agent-enhanced CT Images in the Liver. *Radiology*. 2018;289(3):688-97.

137. Prionas ND, Ray S, Boone JM. Volume assessment accuracy in computed tomography: a phantom study. *J Appl Clin Med Phys*. 2010;11(2):3037.
138. Hori M, Suzuki K, Epstein ML, Baron RL. Computed tomography liver volumetry using 3-dimensional image data in living donor liver transplantation: effects of the slice thickness on the volume calculation. *Liver Transpl*. 2011;17(12):1427-36.
139. Salvalaggio PR, Baker TB, Koffron AJ, Fryer JP, Clark L, Superina RA, et al. Liver graft volume estimation in 100 living donors: measure twice, cut once. *Transplantation*. 2005;80(9):1181-5.
140. Chartrand G, Cresson T, Chav R, Gotra A, Tang A, DeGuise J, editors. SEMI-automated liver CT segmentation using Laplacian meshes. 2014 IEEE 11th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI); 2014 29 April-2 May 2014.
141. Perandini S, Faccioli N, Inama M, Pozzi Mucelli R. Freehand liver volumetry by using an electromagnetic pen tablet: accuracy, precision, and rapidity. *J Digit Imaging*. 2011;24(2):360-5.
142. Reiner CS, Karlo C, Petrowsky H, Marincek B, Weishaupt D, Frauenfelder T. Preoperative liver volumetry: how does the slice thickness influence the multidetector computed tomography- and magnetic resonance-liver volume measurements? *J Comput Assist Tomogr*. 2009;33(3):390-7.
143. Suzuki K, Kohlbrenner R, Epstein ML, Obajuluwa AM, Xu J, Hori M. Computer-aided measurement of liver volumes in CT by means of geodesic active contour segmentation coupled with level-set algorithms. *Med Phys*. 2010;37(5):2159-66.
144. Haberal KM, Kural Rahatlı F, Turnaoğlu H, Özgün G, Coşkun M. Use of Computed Tomography Volumetry to Assess Liver Weight in Patients With Cirrhosis During Evaluation Before Living-Donor Liver Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2018.
145. Radtke A, Sotiropoulos GC, Nadalin S, Molmenti EP, Schroeder T, Lang H, et al. Preoperative volume prediction in adult living donor liver transplantation: how much can we rely on it? *Am J Transplant*. 2007;7(3):672-9.
146. Hwang S, Lee SG, Kim KH, Park KM, Ahn CS, Moon DB, et al. Correlation of blood-free graft weight and volumetric graft volume by an analysis of blood content in living donor liver grafts. *Transplant Proc*. 2002;34(8):3293-4.
147. Schiano TD, Bodian C, Schwartz ME, Glajchen N, Min AD. Accuracy and significance of computed tomographic scan assessment of hepatic volume in patients undergoing liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69(4):545-50.

148. Goumard C, Perdigao F, Cazejust J, Zalinski S, Soubrane O, Scatton O. Is computed tomography volumetric assessment of the liver reliable in patients with cirrhosis? *HPB*. 2014;16(2):188-94.
149. Yoneyama T, Asonuma K, Okajima H, Lee KJ, Yamamoto H, Takeichi T, et al. Coefficient factor for graft weight estimation from preoperative computed tomography volumetry in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011;17(4):369-72.
150. Li YC, Hu Y, Zhang MM, Jin XQ, Fan X, Pu CL, et al. Usage of 64-detector-row spiral computed tomography volumetry in preoperative volume prediction in living donor liver transplantation in children. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(5):445-9.
151. Low HC, Da Costa M, Prabhakaran K, Kaur M, Wee A, Lim SG, et al. Impact of new legislation on presumed consent on organ donation on liver transplant in Singapore: a preliminary analysis. *Transplantation*. 2006;82(9):1234-7.
152. Thrall JH, Li X, Li Q, Cruz C, Do S, Dreyer K, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Radiology: Opportunities, Challenges, Pitfalls, and Criteria for Success. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(3 Pt B):504-8.
153. Xu C, Howey J, Ohorodnyk P, Roth M, Zhang H, Li S. Segmentation and quantification of infarction without contrast agents via spatiotemporal generative adversarial learning. *Med Image Anal*. 2020;59:101568.
154. Heller N, Isensee F, Maier-Hein KH, Hou X, Xie C, Li F, et al. The state of the art in kidney and kidney tumor segmentation in contrast-enhanced CT imaging: Results of the KiTS19 challenge. *Med Image Anal*. 2021;67:101821.
155. Heise D, Schulze-Hagen M, Bednarsch J, Eickhoff R, Kroh A, Bruners P, et al. CT-Based Prediction of Liver Function and Post-PVE Hypertrophy Using an Artificial Neural Network. *J Clin Med*. 2021;10(14).

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ishak Score (52) .....	15
Tabelle 2: Patientencharakteristika der Patienten für die vollautomatische vs. die manuelle Volumetrie .....	38
Tabelle 3: Die Grunderkrankungen der Patienten.....	45
Tabelle 4: Zusätzliche Pathologie der Leber/ des Lebergewebes und deren Häufigkeit.....	47
Tabelle 5: Patientencharakteristika der Transplantationspatienten.....	49
Tabelle 6: Analyse der Patientencharakteristika und Dichtewerten der Leber bei polyzystisch Leberkranken Patienten.....	50
Tabelle 7: Einteilung der Leberdichte anhand des Ishak-Score (106).....	51
Tabelle 8: Einteilung der Leberdichte anhand der häufigsten Ursachen der chronischen Lebererkrankungen (106). .....	53

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozent des überbleibenden Lebervolumens bei einer Transplantation unter Berücksichtigung der funktionellen Kapazität der Leber (15). .....	9
Abbildung 2: Die Pathophysiologie und zeitlicher Ablauf der Entstehung einer Leberzirrhose, welche zu einem hepatozellulären Karzinom führen kann und beeinflussende Faktoren des Prozesses (48). .....	14
Abbildung 3: Grafische Darstellung der erwarteten 3-Monats-Überlebensrate (%) als Funktion des MELD-Score bei Patienten mit einer Leberzirrhose (53). .....	16
Abbildung 4: Aufnahme des Siemens Definition 16 Computertomographen im Universitätsklinikum Tübingen von innen. Gekennzeichnet sind die Röntgenröhren (A) in ihrer 90° Anordnung mit jeweils einem gegenüberliegendem Stellar-Detektor (B). .....	20
Abbildung 5: Axiale Darstellung der Leber nativ im CT mit Betonung auf die Darstellung der V. portae hepatis (Pfeil) (A) und des Leberparenchyms (Pfeil) neben der Niere und Gallenblase (B) (79). .....	24
Abbildung 6: Axiale Darstellung der Leber in der arteriellen Phase im CT mit Betonung auf die Darstellung der V. portae hepatis (Pfeil) (A) und des Leberparenchyms (Pfeil) neben der Niere und Gallenblase (B) (79), .....	24
Abbildung 7: Axiale Darstellung der Leber in der portalvenösen Phase im CT mit Betonung auf die Darstellung der V. portae hepatis (Pfeil) (A) und des Leberparenchyms (Pfeil) neben der Niere und Gallenblase (B) (79). .....	24
Abbildung 8: Studienpopulation für die manuelle vs. automatische Volumetrie ...	30
Abbildung 9: Flussdiagramm der automatischen Lebersegmentierung (106) .....	33
Abbildung 10: Studienpopulation der Transplantationspatienten (106) .....	35
Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramm der Differenzen in der manuellen Volumetrie zwischen Untersucher #1 und Untersucher #2. .....	39
Abbildung 12: Durchschnittliches Lebervolumen (ml) der manuellen Segmentierung, als auch der automatischen Segmentierung mit nativ- und KM-Serien. .....	40
Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm der Differenzen in der manuellen Volumetrie und den KM Serien der automatischen Volumetrie. .....	41
Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm der Differenzen in der manuellen Volumetrie und den nativ Serien der automatischen Volumetrie. .....	41

Abbildung 15: Fehler bei der automatischen Lebervolumetrie in den nativen CT Serien (105) .....	43
Abbildung 16: Fehler bei der automatischen Lebervolumetrie bei KM CT (105)..	44
Abbildung 17: Art und Häufigkeit der Grunderkrankungen der Patienten .....	46
Abbildung 18: Die Häufigsten benignen Pathologien der Leber .....	48
Abbildung 19: Ein 55-jähriger Patient mit einer polyzystischen Leber und Niere (Pfeil) pre-(A) und post-(B) Lebertransplantation (106).....	50
Abbildung 20: Lineare Regressionsanalyse zwischen dem pathologischen Gewicht (g) und der halbautomatischen Lebervolumetrie (ml) für Ishak Score 0-3 (106).....	51
Abbildung 21: Lineare Regressionsanalyse zwischen dem pathologischen Gewicht (g) und der halbautomatischen Lebervolumetrie (ml) für Ishak Score 4-5 (106).....	52
Abbildung 22: Lineare Regressionsanalyse zwischen dem pathologischen Gewicht (g) und der halbautomatischen Lebervolumetrie (ml) für Ishak Score 6 (106).....	52

## 9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Marius Horger durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Marius Horger in Zusammenarbeit mit Dr. med. Florian Hagen, Assistenzarzt und mir, Antonia Mair, promovierende. Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung von mir in Zusammenarbeit mit Dr. med. Florian Hagen durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Dr. med. Florian Hagen durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 28.04.2024

---

## 10. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Ergebnisse dieser Dissertationsschrift wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

Hagen F, Mair A, Bösmüller H, Horger M. Correlation between liver volume and liver weight in a cohort with chronic liver disease: a semiautomated CT-volumetry study. *Quant Imaging Med Surg* 2021. doi: 10.21037/qims-21-299

Hagen F, Mair A, Bitzer M, Bösmüller H, Horger M. Fully automated whole-liver volume quantification on CT-image data: Comparison with manual volumetry using enhanced and unenhanced images as well as two different radiation dose levels and two reconstruction kernels. *PLoS One*. 2021 Aug 2;16(8): e0255374. doi: 10.1371/journal.pone.0255374. PMID: 34339472; PMCID: PMC8328340.

## **Danksagung**

Als Erstes würde ich mich gerne bei meinem Doktorvater Prof. Horger nicht nur für seine exzellente Betreuung, die Ratschläge und die konstruktiven Anregungen während meiner Doktorarbeit, sondern auch für die Ermöglichung der externen Promotion bedanken. Ein besonders großes Dankeschön gilt auch meinem Mentor Dr. med. Florian Hagen, der mich in allen Stadien meiner Doktorarbeit tatkräftig unterstützt hat und mir stets mit wertvollem Rat und motivierenden Worte zur Seite stand. Auch würde ich mich gerne bei dem Abteilungsleiter Prof. Nikolaou, seinem Team und allen anderen Mitarbeitern der diagnostischen und interventionellen Radiologie für das herzliche Aufnehmen und die Hilfe, ohne die dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre, bedanken.

Bei meiner Familie möchte ich mich gerne für die bedingungslose Unterstützung während des Medizinstudiums und während meiner Promotion bedanken, allen voran meiner Schwester, die mich stets bei der Arbeit bestärkt und ermutigt hat, einen Schritt weiter zu denken und immer mein Bestes zu geben.



