

Aus der medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Schönberg

Evaluation alternativer Bildgebungsstrategien zur Charakterisierung intrahepatischer Raumforderungen

Inauguraldissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades

**der medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**

**vorgelegt von Jens Wambsganß
aus Landau in der Pfalz**

2016

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Doktormutter: Frau Prof. (apl.) Dr. med. Ulrike Attenberger

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
2. Grundlagen	5
2.1 Kernspin und magnetisches Moment	5
2.2 Präzession	6
2.3 Magnetisierung durch Hochfrequenz- (RF-) Pulse	8
2.4 Relaxation	10
2.5 Diffusion	13
2.5.1 Stejskal-Tanner-Spinocho-Sequenz	13
2.5.2 Freie Diffusion	15
2.5.3 Diffusionseinschränkung und der apparente Diffusionskoeffizient	17
2.5.4 Anisotropie	18
2.5.5 Kurtosis	19
2.6 Intrahepatische Raumforderungen	21
2.6.1 Benigne Läsionen	21
2.6.2 Maligne Läsionen	24
3. Material und Methoden	26
3.1 Patientenkollektiv	26
3.2 Magnetresonanz-Bildgebung	27
3.3 DKI Nachbearbeitung	28
3.4 Analyse der Darstellungen	28
3.5 Statistische Analyse der Evaluation	29
3.5.1 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	29
3.5.2 Bonferroni-Methode	29
4. Ergebnisse	31
4.1 Deskriptive Analyse	31
4.1.1 Der ADC Diffusionskoeffizient	31
4.1.2 Der um die Kurtosis korrigierte Diffusionskoeffizient D	34
4.1.3 Das Verhältnis der Diffusionskoeffizienten ADC und D	37
4.2 Statistische Analyse durch Rangsummentests in den Diffusionskoeffizienten ADC und D	40
4.2.1 ADC-Wert in der Läsion in Gruppe 1	40
4.2.2 ADC-Wert im Parenchym in Gruppe 1	42
4.2.3 Diffusionskoeffizient D in der Läsion in Gruppe 1	43
4.2.4 Diffusionskoeffizient D im Parenchym in Gruppe 1	45
4.2.5 Verhältnis (Ratio) der Diffusionskoeffizienten ADC und D in den Läsionen in Gruppe 1	46

4.2.6 Verhältnis (Ratio) der Diffusionskoeffizienten ADC und D im Parenchym in Gruppe 1	47
4.2.7 ADC-Wert in der Läsion in Gruppe 2.....	48
4.2.8 ADC-Wert im Parenchym in Gruppe 2	49
4.2.9 Diffusionskoeffizient D in der Läsion in Gruppe 2	50
4.2.10 Diffusionskoeffizient D im Parenchym in Gruppe 2.....	51
4.2.11 Verhältnis (Ratio) der Diffusionskoeffizienten ADC und D in den Läsionen in Gruppe 2	52
4.2.12 Verhältnis (Ratio) der Diffusionskoeffizienten ADC und D im Parenchym in Gruppe 2.....	53
4.3 Vergleichende statistische Analyse durch Rangsummentests der Diffusionskoeffizienten	54
4.3.1 Rangsummentest von ADC gegen D in Gruppe 1	54
4.3.2 Rangsummentest von ADC gegen D in Gruppe 2	56
4.3.3 Rangsummentest der Diffusionskoeffizienten in der Läsion gegen die Werte innerhalb des Parenchyms in Gruppe 1.....	57
4.3.4 Rangsummentest der Diffusionskoeffizienten in der Läsion gegen die Werte innerhalb des Parenchyms in Gruppe 2.....	59
5. Diskussion	61
6. Zusammenfassung	71
7. Quellen	73
8. Lebenslauf	81
8.1 Persönliche Daten	81
8.2 Praktische Erfahrung	81
8.3 Schulbildung und Universitätslaufbahn	82
9. Danksagung.....	83
10. Eidesstattliche Versicherung	84

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Präzession der Protonen außer Phase um die z-Achse in Richtung des Hauptmagnetfeldes B_0 (Quelle: eigene Darstellung).....	7
Abbildung 2: Phasierung der Protonen durch einen HF-Impuls (Quelle: eigene Darstellung).....	9
Abbildung 3: Aufbau der Longitudinalmagnetisierung abhängig von der gewebespezifischen T1-Relaxationszeit (Quelle: eigene Darstellung)	10
Abbildung 4: Elimination der Quermagnetisierung abhängig von der gewebespezifischen T2-Relaxationszeit (Quelle: eigene Darstellung)	12
Abbildung 5: Darstellung der Stejskal-Tanner-Spenecho-Sequenz ohne Diffusion (a) und mit Diffusion (b) (Quelle: eigene Darstellung nach [Lemke11]).....	15
Abbildung 6: Darstellung der Diffusion unter freien oder eingeschränkten Bedingungen mit Hilfe der Kurtosis-Bildgebung (Quelle: [Laun11])	20
Abbildung 7: Graphische Darstellung der ADC-Werte aus Gruppe 1 in der Läsion	31
Abbildung 8: Graphische Darstellung der ADC-Werte aus Gruppe 2 in der Läsion	32
Abbildung 9: Graphische Darstellung der ADC-Werte aus Gruppe 1 im Parenchym	33
Abbildung 10: Graphische Darstellung der ADC-Werte aus Gruppe 2 im Parenchym	33
Abbildung 11: Graphische Darstellung der D-Werte aus Gruppe 1 in der Läsion	34
Abbildung 12: Graphische Darstellung der D-Werte aus Gruppe 2 in der Läsion	35
Abbildung 13: Graphische Darstellung der D-Werte aus Gruppe 1 im Parenchym	36
Abbildung 14: Graphische Darstellung der D-Werte aus Gruppe 2 im Parenchym	36
Abbildung 15: Graphische Darstellung der Verhältnisse (Ratio) aus Gruppe 1 in der Läsion	37
Abbildung 16: Graphische Darstellung der Verhältnisse (Ratio) aus Gruppe 2 in der Läsion	38
Abbildung 17: Graphische Darstellung der Verhältnisse (Ratio) aus Gruppe 1 im Parenchym.....	39
Abbildung 18: Graphische Darstellung der Verhältnisse (Ratio) aus Gruppe 2 im Parenchym.....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MR-relevante Eigenschaften wichtiger Atomkerne.....	6
Tabelle 2: Gewebespezifische Relaxationszeiten von Wasserstoffprotonen.....	12
Tabelle 3: Verteilung und Anzahl der Messungen und des Patientenkollektiv.....	27
Tabelle 4: ADC Diffusionskoeffizient innerhalb von Läsionen.....	31
Tabelle 5: ADC Diffusionskoeffizient im Parenchym	31
Tabelle 6: Um Kurtosis korrigierte Diffusionskoeffizient D innerhalb von Läsionen	34
Tabelle 7: Um Kurtosis korrigierte Diffusionskoeffizient D im Parenchym	35
Tabelle 8: Verhältnis (Ratio) ADC/D innerhalb von Läsionen	37
Tabelle 9: Verhältnis (Ratio) ADC/D im Parenchym.....	38
Tabelle 10: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des ADC-Werts in der Läsion in Gruppe 1.....	41
Tabelle 11: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des ADC-Werts im Parenchym in Gruppe 1.....	42
Tabelle 12: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des Diffusionskoeffizienten D in der Läsion in Gruppe 1	44
Tabelle 13: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des Diffusionskoeffizienten D im Parenchym in Gruppe 1.....	45
Tabelle 14: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der Ratios zwischen ADC und D in der Läsion in Gruppe 1	46
Tabelle 15: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der Ratios zwischen ADC und D im Parenchym in Gruppe 1.....	47
Tabelle 16: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des ADC-Werts in der Läsion in Gruppe 2.....	48
Tabelle 17: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des ADC-Werts im Parenchym in Gruppe 2.....	49
Tabelle 18: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des Diffusionskoeffizienten D in der Läsion in Gruppe 2	50
Tabelle 19: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des Diffusionskoeffizienten D im Parenchym in Gruppe 2.....	51
Tabelle 20: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der Ratios zwischen ADC und D in der Läsion in Gruppe 2	52
Tabelle 21: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der Ratios zwischen ADC und D im Parenchym in Gruppe 2.....	53
Tabelle 22: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung von ADC getestet gegen D in der Läsion in Gruppe 1	55
Tabelle 23: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung von ADC getestet gegen D in der Läsion in Gruppe 2	56

Tabelle 24: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der verschiedenen Diffusionskoeffizienten in der Läsion getestet gegen die Diffusionskoeffizienten innerhalb des Parenchyms in Gruppe 1	58
Tabelle 25: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der verschiedenen Diffusionskoeffizienten in der Läsion getestet gegen die Diffusionskoeffizienten innerhalb des Parenchyms in Gruppe 2	59

1. Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) entwickelte sich in den letzten Jahren zu einer bewährten Bildgebungsmethode in der klinischen Diagnostik. Im Gegensatz zu vielen anderen bildgebenden Verfahren, wie der ebenfalls der sogenannten Schnittbildtechnik zugehörigen Computertomographie, beruht die MRT nicht auf der Anwendung ionisierender Röntgenstrahlung, sondern auf der Messung der magnetischen Resonanz von atomaren Teilchen [Stark92]. Damit bietet die MRT besonders als Bildgebungsverfahren zur Diagnostik von Erkrankungen bei jungen Patienten einen relevanten Vorteil gegenüber der Computertomographie. Aufgrund ihres unübertroffenen hohen intrinsischen Weichteilkontrastes ist die MRT die Methode der Wahl für die Darstellung und Differenzierung von Weichteilstrukturen des menschlichen Körpers wie etwa Muskelgewebe, Sehnen und Bändern. Dies findet beispielsweise weit verbreitet in der Beurteilung von Gelenken Verwendung [Zhang11]. Doch auch in der Onkologie gehört die Magnetresonanztomographie zu den häufig verwendeten diagnostischen Methoden um Größe, Lage, Infiltration in Nachbarorgane und im besten Fall auch eine möglichst genaue Differenzierung des Tumorgewebes zu ermöglichen [Bonekamp12; Rosenkrantz12].

Je nach klinischer Fragestellung werden durch bestimmte Signalakquisitionsstrategien, den sogenannten „Sequenzen“, die Charakteristika bestimmter Gewebearten, wie etwa Fettgewebe oder Flüssigkeiten, hervorgehoben [Stark92]. Durch die Verwendung spezieller Akquisitionstechnologien besteht darüber hinaus auch die Möglichkeit nicht nur anatomisch-morphologische Bilder zu akquirieren, sondern funktionelle Informationen zu erlangen. So wird mit der sog. diffusionsgewichteten Bildgebung die Brown'sche Molekularbewegung und damit die Diffusion von Wassermolekülen im Gewebe visualisiert. Durch zufällige Bewegung der Teilchen im Raum verändert sich die Position dieser während der Signalakquisition. Die Teilchen, welche eine Positionsveränderung erfahren haben, tragen nicht mehr zur Resonanzmagnetisierung bei wodurch eine Signalauslöschung resultiert und damit visuell dargestellt werden kann. Die Stärke des Diffusionsgradienten wird durch den sog. b-Wert angegeben. Ein typischer b-Wert einer diffusionsgewichteten Darstellung beträgt beispielsweise 1000 s/mm^2 . Die Erhöhung dieses Wertes geht mit einer Verbesserung der Sensitivität einher, reduziert jedoch zeitgleich das Signal zu Rausch Verhältnis (Signal-to-Noise-Ratio, SNR) [Nitz11]. Die durch Stejskal und Tanner entwickelte Technik ermöglicht es über eine spezielle Akquisitionstechnik aufgrund von Reflektionen und Richtungsänderungen der diffundierenden Wassermoleküle an Makromolekülen und Zellmembranen Rückschlüsse auf mikroskopische Gegebenheiten des untersuchten Gewebes zu schließen [Stejskal65]. Ursprünglich wurde diese Technik der Bildgebung hauptsächlich auf Strukturen des

zentralen Nervensystems angewandt und beispielsweise zur Schlaganfalldiagnostik benutzt. Insbesondere im klinischen Alltag der Frühdiagnostik ischämischer Veränderungen des Gehirns etablierte sich diese Bildgebungsstrategie [Wey13]. Koh et al. [Koh07] oder auch Blackledge et al. [Blackledge11] zeigten jedoch die Möglichkeit das Verfahren auch in der Onkologie zur Darstellung und Differenzierung von Tumorgewebe zu nutzen. Die Änderung der Zelldichte resultiert in einer Verminderung der Diffusionskapazität des freien Wassers und damit in einem messbaren Signal in der diffusionsgewichteten Sequenz (DWI) der MRT.

Allerdings ist die Berechnung der Diffusion der Wassermoleküle durch die herkömmliche Methode der DWI nicht ganz korrekt. Durch die Fick'schen Diffusionsgleichungen wird die Molekularbewegung beschrieben und ein Diffusionskoeffizient errechnet, welcher als Maß für die Bewegung der Teilchen im Raum gilt [Vlaardingerbroek04]. Die Berechnung geht jedoch von freier Diffusion ohne Einschränkungen und Barrieren aus, wodurch eine Gauß'sche Wahrscheinlichkeitsverteilung der diffundierenden Moleküle angenommen wird. Das Ergebnis dieses vereinfachten Modells wird als apparenter Diffusionskoeffizient (apparent diffusion coefficient, ADC) bezeichnet. Durch eine Erhöhung des b-Wertes entsteht eine höhere Sensitivität auf Kosten einer verminderten SNR [Nitz11]. Die Auswahl des b-Wertes beeinflusst demnach die diffusionsgewichtete Bildgebung und führt zu Limitationen in der bildgebenden Darstellung von Tumoren und ischämischen Strukturen des zentralen Nervensystems [Niendorf96; Lemke11].

Diese Problematik erforderte die Einführung eines neuen Propagators zur mathematischen Auswertung der DWI. Durch die Einführung einer neuen mathematischen Methodik zur Berechnung des Diffusionskoeffizienten kann die Genauigkeit der molekularen Darstellung mikroskopischer Strukturen im Gewebe verbessert werden. Jensen et al. [Jensen05] lösten dieses Problem durch Berechnung der Kurtosis, welche die Abweichung der Verteilung der diffundierenden Wassermoleküle von der Gauß'schen Verteilungskurve darstellt. Dadurch entstand eine neue Möglichkeit der dimensionslosen diffusionsgewichteten Bildgebung, welche nicht von der Änderung des b-Wertes abhängig ist. Durch dieses neue Berechnungsmodell, welches nicht von der Gauß'schen Verteilung der Moleküle ausgeht, kann die statistische Abweichung auch bei hohen b-Werten berechnet werden. Da in der Kurtosisberechnung Restriktionen wie Makromoleküle oder Zellmembranen als Barriere für die Wassermoleküle angenommen werden und demnach nicht von freier Diffusion ausgegangen wird, können genauere Aussagen über molekulare Strukturen im Gewebe getroffen werden. Durch Messung der Abweichung von der Gauß'schen Verteilungskurve kann so der Grad der Diffusionseinschränkung bestimmt werden [Jensen05; Jensen10; Lu06].

Sowohl benigne, als auch maligne Tumoren können sich im Vergleich zu gesundem Organparenchym durch ihre Zelldichte, ihren Gehalt an diffundierenden Wassermolekülen oder auch durch die Vaskularisierung unterscheiden [Giatromanolaki12; Han12]. Durch die Kurtosis-Bildgebung (DKI) können diese molekularen Eigenschaften beurteilt werden [Jensen05]. Dieses neue Modell könnte Vorteile in der klinischen Diagnostik bieten, indem die Eigenschaften des Tumorgewebes besser beurteilt werden können. Bisher wurde diese Technik vorwiegend in der Bildgebung des zentralen Nervensystems angewandt. Die DKI wurde hier sowohl zur Darstellung von Malignomen und degenerativen Prozessen, als auch zur Schlaganfalldiagnostik verwendet [Wang, Jiun-Jie11; Jensen11; Raab10]. Des Weiteren wurden bereits einige Studien zur intraabdominellen Bildgebung durch die konventionelle DWI und durch die Diffusion-Kurtosis-Bildgebung veröffentlicht [Bonekamp12; Rosenkrantz12]. Rosenkrantz et al. untersuchten hepatozelluläre Karzinome (HCC) mit Hilfe der DKI ex vivo an Explantaten. Eine solche Untersuchung lässt sich jedoch nicht uneingeschränkt auf die in vivo Diagnostik übertragen [2Rosenkrantz12]. Begleitstrukturen und Bewegungsartefakte durch Magen- oder Darmbewegung in der unmittelbaren Umgebung der untersuchten Region oder auch die Perfusion der Karzinome könnten zu einer Veränderung in der Darstellung innerhalb des menschlichen Körpers führen. Dennoch demonstrierte die Studie ein weiteres zu evaluierendes Potential der DKI zur Frühdiagnostik karzinomverdächtiger Veränderung im intraabdominellen Bereich. Die Leber ist häufig von neoplastischen Raumforderungen betroffen, sodass eine weitere Fortentwicklung in der Genauigkeit der Diagnostik das Outcome dieser Patienten verbessern könnte. Insbesondere bei schnell wachsenden Tumoren und rasch metastasierenden Neoplasien wäre eine Verbesserung der Frühdiagnostik wünschenswert. Im fortgeschrittenen Stadium vieler maligner Erkrankungen besteht oft eine palliative Behandlungssituation oder es werden invasive operative Maßnahmen notwendig. Durch ein frühzeitiges Erkennen der Erkrankung und eine frühzeitige therapeutische Intervention erhöht sich die Gesamtüberlebensrate der Patienten. Auch die Wahrscheinlichkeit der Anwendung schonender Therapieverfahren wird gesteigert und könnte dadurch zu einer Reduktion der Morbidität und Verbesserung der Lebensqualität beitragen.

Für die Vitalität von Primärtumoren und Metastasen spielt die Vaskularisierung eine große Rolle [Bunget13]. Eine Hoffnung zur Verbesserung der Prognose maligner Erkrankungen besteht deshalb in der frühen Einschätzung des Ansprechens auf eine Therapie durch entweder einer Reduktion von Blutversorgung oder der Reduktion der Zelldichte. Die DKI, welche die Zelldichte erfasst, könnte dazu beitragen ohne die Verwendung von Kontrastmittel bösartige Gewebeveränderungen oder auch fehlgeschlagene Therapien früh zu erkennen und dadurch einen frühen Therapiewechsel zu ermöglichen. Damit könnte sie einen Beitrag zur Verbesserung der Diagnostik und letztlich auch zu einem besseren

Outcome abdomineller Raumforderungen führen. Goshima et al. untersuchten bereits die Verwendung der DKI zur Detektion des Ansprechens der Therapie bei a priori hypervaskularisierten Raumforderungen der Leber. Die Kurtosis-Bildgebung zeigte sich unter bestimmten Voraussetzungen und Begleiterkrankungen im Vergleich zur DWI vorteilhaft. Die Darstellung der Mikroperfusion mit Hilfe der DWI wird beispielsweise durch eine zunehmende Fibrosierung des Lebergewebes eingeschränkt. Die DKI hingegen bleibt von dieser fibrotischen Veränderung unbeeinflusst und könnte demnach in der klinischen Diagnostik des Ansprechens einer Therapie überlegen sein [Goshima15].

Kyriazi et al. untersuchten zudem ovariale und peritoneale Tumoren mit Hilfe der diffusionsgewichteten Sequenzen [Kyriazi11]. Eine Studie, welche durch Verwendung der Diffusion-Kurtosis-Bildgebung eine Evaluation verschiedener intrahepatischer Raumforderungen und eine vergleichende Statistik mit der herkömmlichen Bildgebungsstrategie untersuchte wurde jedoch bisher nicht durchgeführt. Intrahepatische Raumforderungen wurden mit Hilfe der DKI von Rosenkrantz et al. ausschließlich ex-vivo untersucht [2Rosenkrantz12]. Die Arbeit von Goshima beschränkte sich auf Aussagen zum Therapieansprechen der hepatozellulären Karzinome [Goshima15]. Im klinischen Alltag spielt jedoch auch die differentialdiagnostische Betrachtung der Neoplasien innerhalb der Leber eine große Rolle. Die Entität entscheidet oft über die Notwendigkeit einer frühen therapeutischen Intervention und die Morbidität und Mortalität einer Erkrankung. Neben der Abgrenzbarkeit von gesundem Gewebe ist die Möglichkeit der Unterscheidung verschiedener Raumforderungen entscheidend für die Diagnose und die Einleitung therapeutischer Maßnahmen. Zudem wurde zur Ermittlung der Kurtosisdaten in beiden Studien eine Akquisition zusätzlicher Sequenzen mit hohen b-Werten von 2000 s/mm^2 durchgeführt [2Rosenkrantz12; Goshima15]. Dadurch benötigt diese Messung jedoch mehr Zeit als dies bei der konventionellen DWI mit der Ermittlung von wenigen b-Werten bis 1000 s/mm^2 der Fall ist. Insbesondere bei schwer kranken Patienten, wie beispielsweise bei beatmeten intensivpflichtigen Patienten, ist die Untersuchungszeit entscheidend und häufig ein limitierender Faktor. Zudem könnte bei Patienten mit Platzangst eine Verkürzung der Untersuchungszeit zu einer Reduktion von Artefakten z.B. durch Bewegung und einer Verbesserung des Patientenkomforts führen [Klaming15]. In dieser Studie wurden die Kurtosisdaten ausschließlich durch die Errechnung aus der konventionellen DWI und mit b-Werten bis 1000 s/mm^2 ermittelt, wodurch eine Zeitersparnis erzielt werden kann. Das Fehlen einer Analyse verschiedener intrahepatischer Läsionen durch diese Technik legt deshalb die Notwendigkeit der hier durchgeführten Studie nahe. Das Ziel der Arbeit ist demnach die Evaluation der Kurtosisdaten, errechnet aus einem herkömmlichen DWI-Akquisitionsschema, und der Vergleich mit dieser im Hinblick auf die differentialdiagnostische Beurteilung von Leberräumforderungen.

2. Grundlagen

Im folgenden Kapitel werden die Grundlagen zur MRT erläutert. Auf die Herleitung der physikalischen Formeln und Gesetze wurde bewusst verzichtet, um den Rahmen der Arbeit auf die medizinisch relevanten Aspekte zu beschränken. Zur detaillierten Erläuterung der physikalischen Grundlagen wird auf Standardwerke wie [Abragam61], [Callaghan91], [Haacke99] oder auch [Stark92] verwiesen. Auf die Grundlagen der diffusionsgewichteten Bildgebung soll aufgrund der besonderen Relevanz für diese Arbeit im Verlauf dieses Kapitels detaillierter eingegangen werden [Ekholm05].

2.1 Kernspin und magnetisches Moment

Atomkerne drehen sich um die eigene Achse und vollführen damit einen Spin. Nur solche Atomkerne, welche eine ungerade Anzahl an Protonen oder Neutronen aufweisen, besitzen in ihrem Grundzustand einen Kerndrehimpuls, welcher von Null abweicht. Dieser Kerndrehimpuls oder Kernspin wird in der quantenmechanischen Beschreibung mit dem Operator \hat{I} gekennzeichnet, welcher demnach bei Kernen mit geraden Protonen- und Neutronenzahlen den Wert 0 und bei Kernen ungerader Protonen- oder Neutronenzahl einen Wert > 0 aufweist. Dieser Kernspin \hat{I} steht in enger Beziehung zum magnetischen Kernmoment μ , welches als Grundlage der Magnetresonanzbildgebung anzusehen ist. Beide Variablen stehen in Abhängigkeit zum gyromagnetischen Verhältnis γ , welches als charakteristische Konstante eines Atomkernes zu betrachten ist (Tabelle 1) [Lemke11].

Aus den oben beschriebenen Verhältnissen ergibt sich:

$$\mu = \gamma I \quad (2.1)$$

Durch das große gyromagnetische Verhältnis γ unter den stabilen Isotopen und der großen Häufigkeit in menschlichem Gewebe werden Wasserstoffprotonen ^1H am weitesten häufigsten in der Magnetresonanztomographie zur Bilderzeugung genutzt. Jedoch besteht auch die Möglichkeit, insbesondere zu Studienzwecken, Isotope anderer Atomkerne für die MRT zu verwenden [Reiser92].

Tabelle 1: MR-relevante Eigenschaften wichtiger Atomkerne

Atomkern (Isotop)	Relative Häufigkeit [%]	Relative Empfindlichkeit [%]*	Gyromagnetisches Verhältnis [MHz/T]
^1H	99,980	1	42,58
^2H	0,015	$9,65 \times 10^{-3}$	6,53
^{13}C	1,110	0,016	10,71
^{19}F	100,000	0,830	40,05
^{23}Na	100,000	0,093	11,26
^{31}P	100,000	$6,6 \times 10^{-2}$	17,23
^{39}K	93,100	$5,08 \times 10^{-4}$	1,99

- * bezogen auf ^1H
- Quelle: [Stark92; Bradley92]

Die Wasserstoffkerne (auch Protonen genannt) sind als magnetische Dipole anzusehen und haben daher, ähnlich wie ein Stabmagnet, einen positiven und einen negativen Pol. Ohne äußere Einwirkung sind die Dipole entsprechend der natürlichen Entropie beliebig im freien Raum ausgerichtet. Durch Anlegen eines starken äußeren Magnetfeldes \mathbf{B}_0 richten sie sich jedoch entlang des Magnetfeldes, in z-Richtung (auch **parallel** bezeichnet) oder jedoch entgegen \mathbf{B}_0 und damit entgegen der z-Richtung (auch **antiparallel** bezeichnet) aus [Vlaardingerbroek04].

Die parallele Ausrichtung zum äußeren Magnetfeld \mathbf{B}_0 ist gemäß den Gesetzen der Boltzmann-Statistik energetisch geringfügig günstiger, so dass diese Ausrichtung im Vergleich zur antiparallelen Ausrichtung überwiegt. Bei der Betrachtung weniger Protonen ist festzustellen, dass Anzahl der parallel ausgerichteten Kerne die Anzahl der antiparallel ausgerichteten Kerne in nur geringem Maße übersteigt. Durch die enorme Menge an Protonen im menschlichen Körper reicht diese Differenz jedoch bereits aus um eine Nettomagnetisierung in z-Richtung zu detektieren, welche durch Einstrahlung eines Hochfrequenzfeldes zur Bilderzeugung genutzt werden kann [Lemke11] (siehe Kap. 2.3)

2.2 Präzession

Die parallel oder antiparallel ausgerichteten Protonen vollführen innerhalb eines starken äußeren Magnetfeldes durch ihren eigenen Drehimpuls eine Taumelbewegung um die z-Achse entlang oder entgegen dieses Hauptmagnetfeldes (Abbildung 1). Diese Kreisbewegung um die eigene Achse beschreibt daher einen Kegel und seine Kreisfrequenz ist abhängig von der Stärke des Hauptmagnetfeldes \mathbf{B}_0 . Da sich die Protonen

jedoch ungeordnet um die z-Achse bewegen (sie sind außer Phase), kann diese Präzession in diesem Zustand nicht direkt gemessen werden.

Die Kreisfrequenz dieser Bewegung wird Larmorfrequenz ω_0 genannt und steht im Verhältnis zum gyromagnetischen Verhältnis γ und dem Betrag von \mathbf{B}_0 [Vlaardingerbroek04].

Aus dieser Beziehung ergibt sich die Larmorgleichung:

$$\omega_0 = \gamma |\mathbf{B}_0| \quad (2.2)$$

Diese Kreisbewegung rotiert in einem dreidimensionalen Bezugssystem (x', y', z) , welches als sich drehendes Koordinatensystem um die Achse des äußeren statischen Magnetfeldes vorzustellen ist. Solange das Magnetfeld gleich dem äußeren Hauptmagnetfeld \mathbf{B}_0 ist, so zeigt der Magnetisierungsvektor \mathbf{M} auf der z-Achse in Richtung \mathbf{B}_0 . Nach dieser Theorie steht der Magnetisierungsvektor auf der z-Achse still und bewegt sich nicht. Durch das Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses (siehe Kap.2.3) verändert sich der messbare Magnetisierungsvektor. Es entsteht eine Drehung des Vektors in der $x'y'$ -Ebene und die anschließenden gewebespezifischen Veränderungen des Vektors (siehe Kap.2.4) werden zur Bilderzeugung in der Magnetresonanztomographie genutzt [Vlaardingerbroek04].

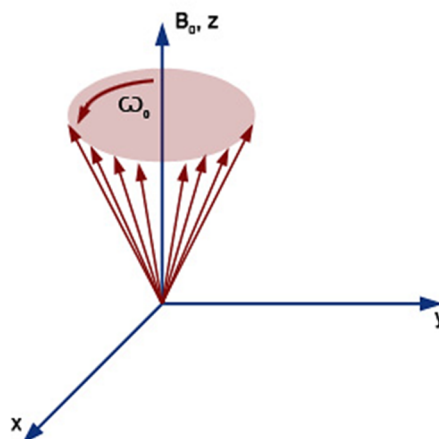


Abbildung 1: Präzession der Protonen außer Phase um die z-Achse in Richtung des Hauptmagnetfeldes \mathbf{B}_0 (Quelle: eigene Darstellung)

2.3 Magnetisierung durch Hochfrequenz- (RF-) Pulse

Wie bereits erwähnt wird die Präzession der Protonen benötigt, um eine Akquisition der MRT-Daten zur Erzeugung eines Bildes zu erreichen. Zu diesem Zweck wird ein weiteres magnetisches Hochfrequenzfeld \mathbf{B}_1 für kurze Zeit längs der x' -Achse und damit senkrecht zu dem bereits vorhandenen statischen Magnetfeld angelegt, um den Magnetisierungsvektor \mathbf{M} in der $x'y'$ -Ebene abzulenken. Dieses Magnetfeld, auch Hochfrequenz-Impuls genannt, muss die gleiche Frequenz ω_{HF} wie die Larmorfrequenz ω_0 besitzen, sodass eine notwendige Störung des statischen Magnetfeldes \mathbf{B}_0 erfolgen kann. Dadurch besteht die Möglichkeit Energie an die Protonen zu übertragen und den Magnetisierungsvektor zu verändern. Diese Drehung des Vektors entsteht durch Überführung der Protonen von der parallelen in die antiparallele Ausrichtung. Es verändert sich das Verhältnis der parallel und antiparallel ausgerichteten Protonen und der Magnetisierungsvektor wird in Richtung y' -Achse abgelenkt. Diese Übertragung von Energie durch ein äußeres Magnetfeld der gleichen Frequenz auf die Protonen wird als Resonanz bezeichnet.

Durch dieses zusätzliche Magnetfeld präzediert der Magnetisierungsvektor mit der Geschwindigkeit ω_1 um die x' -Achse.

Die Präzessionsgeschwindigkeit ist dann wie folgt anzugeben:

$$\omega_1 = \gamma B_1 \quad (2.3)$$

Durch die Anwesenheit dieses Magnet- oder Hochfrequenzfeldes entsteht einerseits eine Präzession um die x' -Achse. Mit zunehmender Zeit dreht sich der Magnetisierungsvektor jedoch auch um die y' -Achse (Abbildung 2). Die Zeitdauer der Hochfrequenzeinstrahlung, welche notwendig ist um den Vektor um genau 90° zu drehen, sodass er auf der y' -Achse zum Liegen kommt wird 90° HF-Impuls genannt (Abbildung 2). Ein HF-Impuls der gleichen Feldstärke mit der doppelten Einstrahlungszeit dreht den Magnetisierungsvektor über die y' -Achse in Richtung des negativen Bereiches der z -Achse und wird dementsprechend 180° -Impuls genannt. Durch die seitliche Ablenkung des Magnetisierungsvektors ist es möglich, zum einfacheren Verständnis, den Vektor in zwei Magnetisierungsrichtungen zu zerlegen. Einerseits die Längs- oder Longitudinalmagnetisierung auf der z -Achse, entweder in Richtung oder in die entgegengesetzte Richtung des B_0 -Feldes, welche die Variable \mathbf{M}_z trägt und andererseits die durch Drehung des Vektors entstandene und damit senkrecht zum

statischen Magnetfeld \mathbf{B}_0 stehende Quer- oder Transversalmagnetisierung mit der Bezeichnung \mathbf{M}_{xy} [Reiser92].

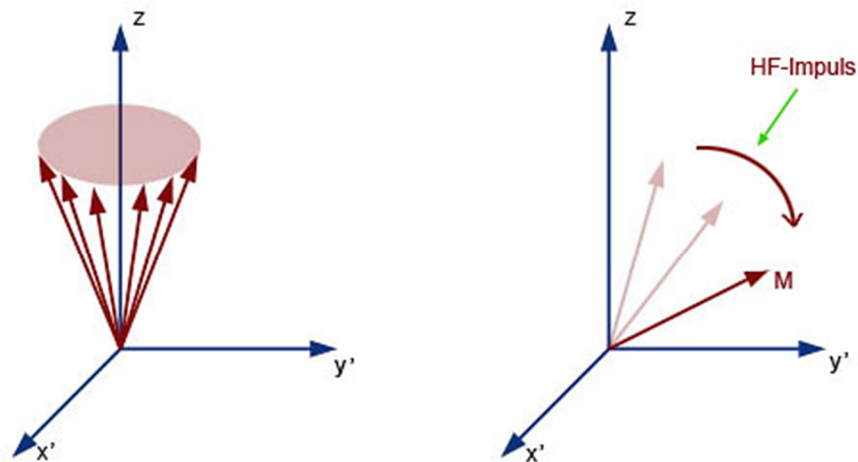


Abbildung 2: Phasierung der Protonen durch einen HF-Impuls (Quelle: eigene Darstellung)

Die Spins präzedieren in der Regel ungeordnet um die oben beschriebene Achse. Ein weiterer Effekt des HF-Impulses ist die Erzeugung von Phasenkohärenz. Dies bedeutet, dass die einzelnen Spins nun gleichmäßig in Phase präzedieren. Ohne diese Phasenkohärenz neutralisieren die sich gegenüber präzedierenden Protonen ihre Magnetisierung gegenseitig und es kann keine Nettomagnetisierung in transversaler Ausrichtung gemessen werden. Erst durch die Phasenkohärenz präzedieren die Spins gleichmäßig und ihre Magnetisierung addiert sich, wodurch eine messbare makroskopische Quermagnetisierung verursacht wird (Abbildung 2).

Das benötigte elektromagnetische Hochfrequenzfeld wird durch ein HF-Sendesystem über eine Sendespule in das System appliziert. Diese Spule ist so angeordnet, dass das magnetische Feld des HF-Impulses senkrecht zum Hauptmagnetfeld ausgerichtet ist. Dies führt zusammengefasst dazu, dass durch den zusätzlich eingestrahlten Hochfrequenzimpuls, beispielsweise einen 90° HF-Impuls, der Magnetisierungsvektor zur Seite in Richtung y' -Achse abgelenkt wird und damit die Longitudinalmagnetisierung \mathbf{M}_z ausgelöscht wird, während der Impuls bei den Spins eine Phasenkohärenz um die x' -Achse auslöst. Durch die Ablenkung des Vektors in Richtung y' -Achse und die eintretende Phasenkohärenz wird eine Transversalmagnetisierung \mathbf{M}_{xy} erzeugt und kann zur Bildgebung akquiriert werden.

2.4 Relaxation

Nach der Einstrahlung des HF-Impulses befinden sich die Protonen aufgrund der Energieübertragung durch die Resonanz in einem angeregten Zustand, den sie ausgelöst durch Wechselwirkungen untereinander und mit ihrer Umgebung wieder verlassen. Die Wiederherstellung des ursprünglichen Gleichgewichtszustandes wird als Relaxation bezeichnet. Durch Aufspalten des Magnetisierungsvektors in eine Longitudinal- und eine Transversalmagnetisierung kann auch die Relaxation dieser Magnetisierungsrichtungen getrennt beurteilt werden. Die Eliminierung der Longitudinalmagnetisierung entsteht, wenn Protonen durch den Hochfrequenzimpuls Energie aufnehmen und dadurch, in Bezug zum statischen Magnetfeld \mathbf{B}_0 , von der parallelen in die antiparallele Ausrichtung überführt werden. Nach Abschalten des HF-Impulses geben die Protonen diese Energie an das sie umgebende Gitter von Molekülen und Atomkernen ab und gelangen nach einer bestimmten Zeit wieder in ihren ursprünglichen Grundzustand zurück. Dieser erneute Aufbau der Längsmagnetisierung wird deshalb auch Spin-Gitter-Relaxation oder T1-Relaxation genannt (Abbildung 3). Die Zeitkonstante, welche notwendig ist um die Longitudinalmagnetisierung wieder vollständig aufzubauen und dadurch in den Ausgangszustand zurückzukehren, ist gewebeabhängig und wird als longitudinale Relaxationszeit oder T1-Relaxationszeit bezeichnet. Diese gewebespezifischen Relaxationszeiten können dargestellt werden und bilden dann ein T1-gewichtetes Bild [Stark92; Reiser92].

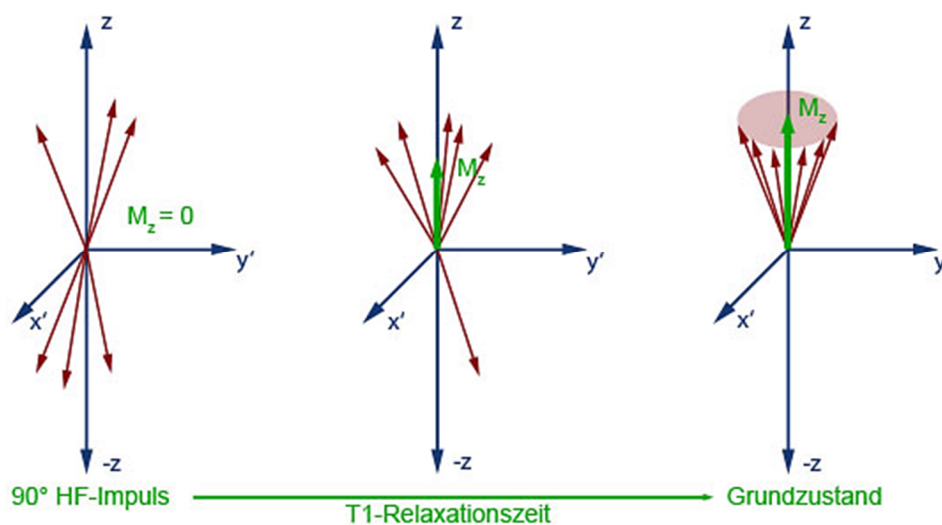


Abbildung 3: Aufbau der Longitudinalmagnetisierung abhängig von der gewebespezifischen T1-Relaxationszeit (Quelle: eigene Darstellung)

Die Transversalmagnetisierung wird durch die Phasenkohärenz der Protonen gebildet, welche ebenfalls durch den HF-Impuls ausgelöst wird. Nach Abschalten des HF-Impulses dephasieren diese Protonen bis sie wieder ungeordnet präzedieren und die Transversalmagnetisierung vollständig abgebaut ist. Dem Verlust der Phasenkohärenz liegen mehrere Ursachen zugrunde. Einerseits beeinflussen sich die schwachen Magnetfelder der einzelnen Spins untereinander, sodass auch eine gewisse interne Ungleichmäßigkeit des Magnetfeldes entsteht. Die zufällige Diffusion freier Wassermoleküle durch diese kleinen Magnetfelder hindurch resultiert in einem geringen Unterschied der Präzessionsfrequenzen. Auch dies führt zu einem Phasenverlust der Protonen. Dieser Vorgang wird als *reiner* T2-Zerfall bezeichnet. Andererseits ist das äußere Magnetfeld nicht als vollständig homogen anzusehen. Es variiert beispielsweise durch Grenzübergänge der Gewebe geringfügig. Dadurch ergeben sich entsprechend der Larmorgleichung ebenfalls unterschiedliche Präzessionsfrequenzen, welche zusätzlich für den Verlust der Phasenkohärenz verantwortlich sind. Alle genannten Ursachen führen gemeinsam zur Dephasierung der Protonen und sind damit verantwortlich für den Zerfall der Quermagnetisierung. Die Addition der Effekte wird als T2*-Zerfall bezeichnet und durch die Zeitkonstante **T2*** beschrieben. Der T2*-Zerfall ist 2-3 Mal schneller als die reine T2-Relaxation. Das Erreichen des Grundzustandes durch Abbau der Quermagnetisierung wird, aufgrund der internen Wechselwirkungen einzelner Spins, auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet (Abbildung 4). Auch die Zeitkonstante, welche die T2-Relaxation beschreibt, ist gewebeabhängig und wird als transversale Relaxationszeit oder T2-Relaxationszeit bezeichnet. Diese gewebespezifische T2-Relaxationszeit kann wiederum zur Kontrastierung eines Bildes verwendet werden, wodurch ein T2-gewichtetes Bild entsteht.

Die präzedierende Transversalmagnetisierung induziert in einer weiteren Spule, der sogenannten Empfangsspule, eine Wechselspannung. Da dieser Stromfluss mit der Zeit abklingt, wird das Signal auch als freier Induktionsabfall (Free Induction Decay, FID) oder als Kernresonanzsignal bezeichnet. Die Schwingung dieses FID-Signals oszilliert mit der Larmorfrequenz der angeregten Kerne und verringert sich in Abhängigkeit zur Transversalmagnetisierung mit der Zeitkonstante **T2***. Da die Empfangsspule in der Regel jedoch nicht eine einzelne, sondern mehrere übereinander gelagerte, abnehmende FID-Signale empfängt, müssen diese voneinander getrennt werden. Aus diesem Grund werden die empfangenen Schwingungen mit einer mathematischen Operation, der sogenannten Fourier-Transformation, in ein beurteilbares Frequenzspektrum umgewandelt [Vlaardingerbroek04].

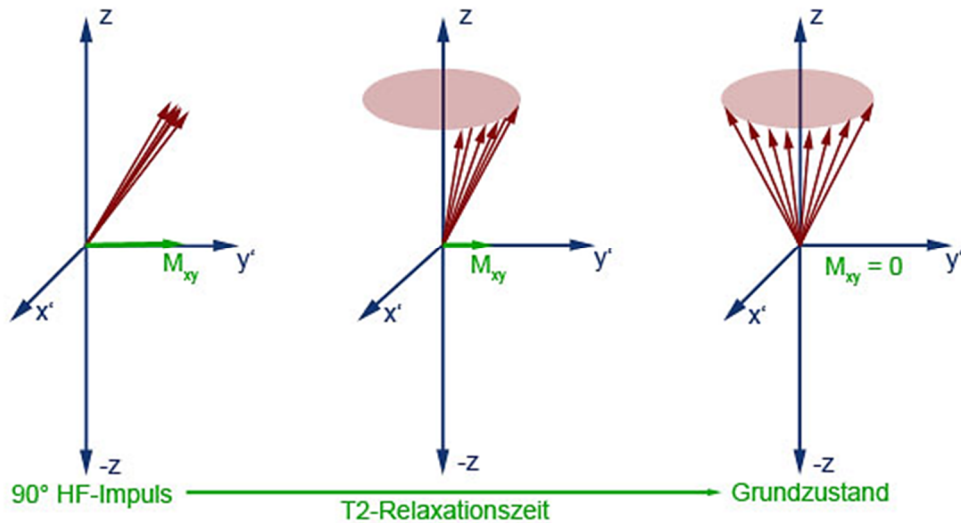


Abbildung 4: Elimination der Quermagnetisierung abhängig von der gewebespezifischen T2-Relaxationszeit (Quelle: eigene Darstellung)

Die gewebeabhängigen Relaxationszeiten erklären den hervorragenden Weichteilkontrast der Magnetresonanzbildgebung. Dieser Kontrast hängt allerdings nicht nur von den Relaxationszeiten ab, sondern zusätzlich noch von der Protonendichte und vom unterschiedlichen Wassergehalt verschiedener Strukturen [Reiser92].

Tabelle 2 zeigt unterschiedliche Relaxationszeiten ausgewählter Gewebe.

Tabelle 2: Gewebespezifische Relaxationszeiten von Wasserstoffprotonen

Gewebe	T2 [ms]	T1 [s] bei 1,5 T
Leber	43 ± 14	$0,50 \pm 0,11$
Niere	58 ± 24	$0,65 \pm 0,18$
Fett	84 ± 36	$0,26 \pm 0,07$
Graue Hirnsubstanz	101 ± 13	$0,92 \pm 0,16$
Weißer Hirnsubstanz	92 ± 22	$0,79 \pm 0,13$

• Quelle: [Reiser92] nach [Bottomley84]

Die Relaxation der Longitudinalmagnetisierung ist im Gegensatz zur Relaxation der Transversalmagnetisierung frequenzabhängig. Aus diesem Grund muss bei der Angabe der gewebespezifischen Relaxationszeiten der Wasserstoffprotonen auch immer die Feldstärke des Hauptmagnetfeldes angegeben werden [Reiser92; Stark92].

2.5 Diffusion

Als Diffusion wird die zufällige Bewegung von Teilchen im Raum bezeichnet. Der menschliche Körper besteht zu einem großen Teil aus Wasser. Die Körpertemperatur liefert die thermische Energie zur zufälligen Bewegung der Wassermoleküle in den Räumen des Körpers. Diese von der thermischen Energie abhängige Bewegung der Teilchen wird als Brown'sche Molekularbewegung bezeichnet [Ekholm05]. Entsprechend des Entropiebegriffs führt die Diffusion zu einer Umverteilung der Moleküle im jeweiligen Medium und baut dadurch die Konzentrationsunterschiede verschiedener Teilchenkonzentrationen ab. Ist kein Konzentrationsgefälle im untersuchten Medium vorhanden, so bezeichnet man die Teilchenbewegung als Selbstdiffusion. Der freie Diffusionsprozess dieser Selbstdiffusion ist in der Theorie nicht eingeschränkt. Im menschlichen Gewebe jedoch wird die Bewegung der Moleküle durch Restriktionen und Hindernisse, wie Zellmembranen oder Makromoleküle eingeschränkt. Somit sind die Eigenschaften der freien Diffusion im Raum nur begrenzt übertragbar. Die Diffusionsprozesse werden durch die Fick'schen Diffusionsgleichungen beschrieben und der so errechnete Diffusionskoeffizient D_0 stellt im Falle der freien Diffusion ein Maß für die Bewegung der Teilchen im Medium dar [Vlaardingerbroek04]. Die MRT bietet die Möglichkeit die Diffusion im menschlichen Körper in vivo nachzuweisen und zu quantifizieren. Schon 1965 wurden erste Versuche und Messungen durch Edward O. Stejskal und seinen Doktoranden John E. Tanner durchgeführt, jedoch sorgten erst die später entwickelten schnelleren Gradientensysteme für brauchbare Messungen und Darstellungen der Diffusionsprozesse im menschlichen Körper [Stejskal65].

2.5.1 Stejskal-Tanner-Spinocho-Sequenz

Nach einem ersten 90° -HF-Impuls präzedieren die Spins alle mit der gleichen Frequenz und weisen daher Phasenkohärenz auf. Anschließend wird ein Magnetfeldgradient angelegt, sodass die Spins unterschiedlicher Position auch einer unterschiedlichen Magnetfeldstärke ausgesetzt sind. Dies führt nach der Larmorgleichung zu einer Änderung der Präzessionsfrequenzen von Spins unterschiedlicher Position. Nach Abschalten dieses Gradienten besitzen die Spins wieder die gleiche Präzessionsfrequenz, jedoch besteht keine Phasenkohärenz mehr. Im Anschluss wird ein zweites Gradientenfeld der gleichen Stärke, jedoch in genau entgegengesetzter Polarität, eingestrahlt. Dies führt erneut zu einer unterschiedlichen Präzessionsfrequenz der Spins, je nach ihrer Lage im Medium, allerdings in entgegengesetzter Richtung. Alternativ können auch, durch eine zwischengeschaltete Applikation eines 180° -HF-Impulses, zwei magnetische Felder mit gleicher Polarität

verwendet werden. Die stationären Spins finden dadurch wieder ihre gemeinsame Phase und präzedieren wieder phasenkohärent. Diejenigen Spins, welche sich durch Diffusion im Raum von ihrer ursprünglichen Lokalisation entfernt haben, sind nach dem zweiten Gradientenfeld noch immer außer Phase und tragen daher nicht zur Gesamtmagnetisierung bei (Abbildung 5) [Stejskal65; Lemke11]. Die Messung der Phase eines einzelnen Spins ist durch die MRT nicht möglich, allerdings ist durch die beschriebene Technik eine Abnahme des gemessenen FID-Signals, eine sogenannte Signalauslöschung, zu registrieren. Die Abfolge von Impulsen zur Darstellung eines diffusionsgewichteten Kontrastes wird nach ihren Entdeckern Stejskal und Tanner als Stejskal-Tanner-Spinecho-Sequenz bezeichnet. Zur Erzeugung eines diffusionsgewichteten Bildes müssen allerdings Gradientenfelder mit hoher magnetischer Feldstärke verwendet werden. Übliche Scanner für den klinischen Gebrauch erreichen Gradientenfelder mit einer Magnetfeldstärke zwischen 40 und 80 mT/m. Ein Problem stellt die Tatsache dar, dass neben der Diffusion auch Perfusionseffekte innerhalb des Gewebes zu einem Signalabfall führen. Die gemessene Diffusion ist dadurch entsprechend der Gewebepfusion stärker als die reale, reine Diffusion [Lemke11]. Außerdem ist die Sequenz durch ihre hohe Empfindlichkeit sehr bewegungssensitiv, sodass auch kleinste Patientenbewegungen, wie Atmung, Herzschlag oder versehentliche Bewegung des Untersuchungsmediums im Magnetfeld schnell zu Unschärfe und Geisterartefakten führen [Vlaardingerbroek04]. Aus diesem Grund wird die Akquisition der diffusionsgewichteten Sequenz meist im Single-Shot-Verfahren durchgeführt. Bei dieser Methode wird die Transversalmagnetisierung zum Zeitpunkt des Echos durch einen erneuten 90°-HF-Impuls wieder in die longitudinale Ausrichtung gedreht. Da die Information über die Diffusion nun in der Longitudinalmagnetisierung verschlüsselt ist, kann sie durch eine erneute Anregung mit Hilfe von Impulsen einer schnellen Bildgebungssequenz ausgelesen werden. Jedoch besteht auch die Möglichkeit die Bildakquisition im Multi-Shot-Verfahren mit entsprechender Bewegungskorrektur durchzuführen [Vlaardingerbroek04; Stejskal65;].

Abbildung 5 verdeutlicht die Unterschiede des gemessenen FID-Signals durch die Stejskal-Tanner-Sequenz aufgrund der Diffusion.

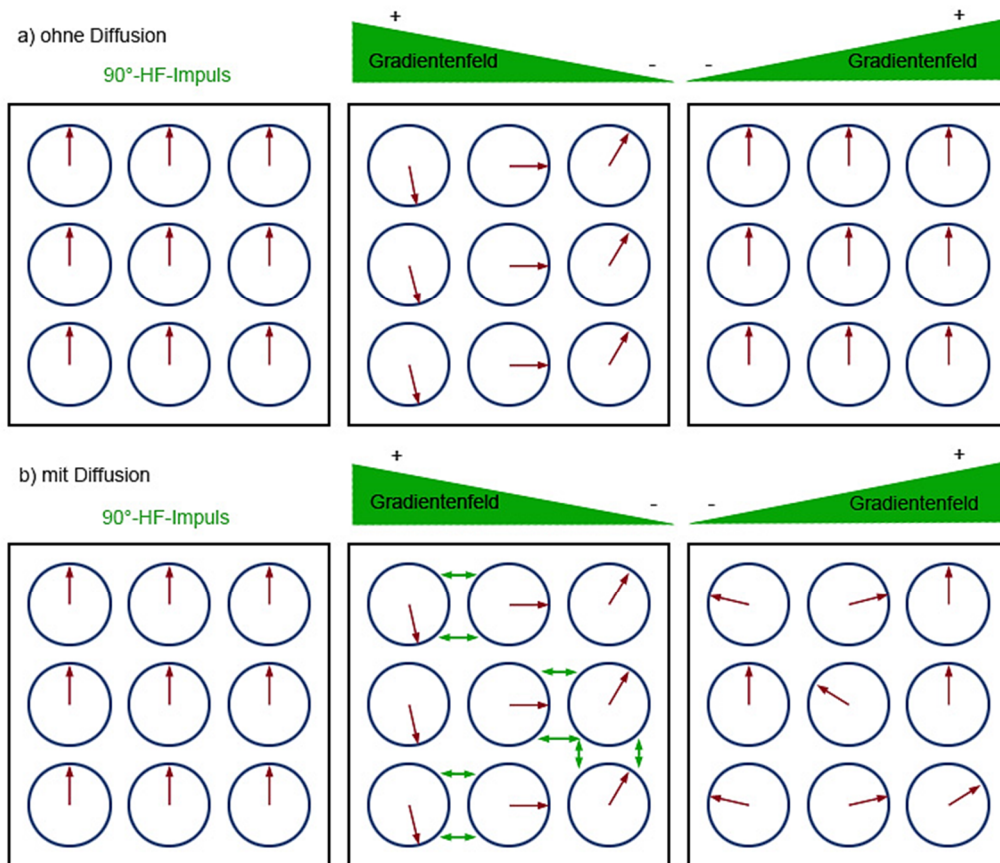


Abbildung 5: Darstellung der Stejskal-Tanner-Spinocho-Sequenz ohne Diffusion (a) und mit Diffusion (b) (Quelle: eigene Darstellung nach [Lemke11])

2.5.2 Freie Diffusion

Die Bewegung der Moleküle, aufgrund ihrer thermischen Energie, wird „Random Walk“ [Laun11] oder freie Diffusion genannt. Es ist zu erwarten, dass die Teilchen von ihrem Startpunkt aus bei Beginn der Messung eine bestimmte Wegstrecke zurücklegen. Daher ist es notwendig die tatsächliche Bewegung der Teilchen mit dem Erwartungswert zu vergleichen, um so Aussagen bezüglich einer Einschränkung der Diffusion treffen zu können. Bewegen sich die Teilchen in unterschiedliche Richtungen, so bleibt der Erwartungswert trotz Zurücklegen einer Wegstrecke bei null, da sich entgegengesetzte Bewegungen der Moleküle ausgleichen. Einstein führte zur Lösung des Problems im Jahr 1905 folgende Gleichung ein:

$$x^2 = 2D_0t \quad (2.5.2.1)$$

Der Wert x^2 ist die quadrierte mittlere Distanz der Diffusion (eng. average mean-squared diffusion distance) [Jones11]. Die Errechnung dieses Wertes führt auch bei entgegengesetzter Bewegung der Moleküle zu einem Wert ungleich null. Des Weiteren wird deutlich, dass die Diffusionsstrecke abhängig von der Diffusionskonstanten D_0 und der Zeit t ist. Allerdings ist dieser Zusammenhang zwischen Wegstrecke und Zeit nicht linear, da die Wassermoleküle sich nicht gerade bewegen, sondern aufgrund von Zusammenstößen ständig zufällige Richtungsänderungen ausführen. Die Diffusionsstrecke wächst daher nur mit der Wurzel der Zeit. Dadurch ergibt sich eine Diffusionskonstante des Wassers für die freie Diffusion von $D_0=2\mu\text{m/ms}$ [Laun11]. Die Diffusion führt, wie in Kap. 2.5.1 beschrieben, zu einer Signalauslöschung des in der Stejskal-Tanner-Spin-Echo-Sequenz gemessenen FID-Signals. Im Falle von freier Diffusion kann diese mit der folgenden Gleichung beschrieben werden.

$$S = S_0 \exp(-bD_0) \quad (2.5.2.2)$$

Es handelt sich um eine monoexponentielle Funktion, welche jedoch nur bei Annahme freier Diffusion die molekulare Bewegung korrekt widerspiegelt [Yablonskiy10]. S ist die Diffusion mit Diffusionsgradient, S_0 die Diffusion ohne Diffusionsgradient. Der b-Wert wird von der Stärke der verwendeten Gradientenfelder, der verwendeten Zeitdauer und der zeitlichen Trennung der beiden Gradientenfelder bestimmt. Dieser wird demnach durch die gewählte Sequenz bestimmt und kann durch die Veränderung der Gradientenfelder des Magnetresonanzexperiments durch den Untersucher individuell angepasst werden [Ekholm05]. Durch den mathematischen Vergleich, sogenanntes Fitting, von S und S_0 kann die Diffusionskonstante D_0 bestimmt werden.

Die Wahrscheinlichkeit der Moleküle eine bestimmte Wegstrecke zurückgelegt zu haben kann berechnet werden und ergibt im Falle der freien Diffusion eine Gauß'sche Wahrscheinlichkeitsverteilung. Liegt jedoch keine freie Diffusion mehr vor, so können Abweichungen von dieser Gauß'schen Verteilungskurve resultieren und weisen auf Restriktionen und Hindernisse in der molekularen Bewegung hin. Eine Methode der Messung der Diffusionseinschränkung stellt demnach die Messung der Abweichung von der Gauß'schen Wahrscheinlichkeitsverteilung dar [Ekholm05, Lemke11].

2.5.3 Diffusionseinschränkung und der apparente Diffusionskoeffizient

Die Signalauslöschung in der Stejskal-Tanner-Spin-Echo-Sequenz wird, neben Perfusionseffekten, hauptsächlich durch die Diffusion von Wassermolekülen ausgelöst. Ohne physiologische Barrieren verteilen sich die Moleküle durch die Brown'sche Molekularbewegung frei im Kompartiment. Die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion entspricht dann am ehesten einer Gauß'schen Verteilungskurve. In vivo ist die Diffusion jedoch nicht frei, sondern in der Regel durch die natürlichen Barrieren, wie etwa Zellmembranen oder Makromoleküle, eingeschränkt. Der Erwartungswert für die Diffusionsdistanz innerhalb der Zeit, welche benötigt wird um eine Diffusionsmessung durchzuführen, entspricht in etwa der Größe einer Zelle, was die freie Diffusion einiger Moleküle während der Bildakquisition verhindert. Die Verteilungsdichte der diffundierenden Wassermoleküle muss aufgrund dieser Einschränkung nicht mehr notwendigerweise einer Gaußverteilung entsprechen. Eine solche Einschränkung des Diffusionskoeffizienten stellt sich bei sehr kurzer Beobachtungszeit nicht dar, da die zurückgelegte Wegstrecke der Moleküle nicht ausreicht, um durch Barrieren in einem messbaren Ausmaß begrenzt zu werden. Bei längerer Beobachtungszeit, wie etwa bei der konventionellen diffusionsgewichteten MRT, ist diese Einschränkung der freien Diffusion jedoch nachweisbar. In diesem Fall ist die Diffusionskonstante D_0 nicht korrekt, sodass dies notwendigerweise zur Einführung eines neuen Diffusionskoeffizienten, dem apparenten Diffusionskoeffizienten D_{app} (engl. apparent Diffusion Coefficient; ADC) führt. Dieser Wert wird durch Messung des MR-Signals unter Verwendung von zwei b-Werten errechnet und nimmt ebenfalls einen monoexponentiellen Verfall des Signals an [Yablonskiy10]. D_{app} hängt jedoch nicht nur von Restriktionen und Hindernissen der Diffusion, sondern zusätzlich noch von verschiedenen Parametern der MR-Sequenz, wie etwa der Stärke der Diffusionswichtung und der Diffusionszeit ab. Ist dieser scheinbare Diffusionskoeffizient nicht in jeder räumlichen Dimension als gleich anzusehen, ist er also richtungsabhängig, so nennt man D_{app} anisotrop (siehe Kap.2.5.4) [Vlaardingerbroek04].

Die Stärke der gemessenen Signalauslöschung und die Stärke der Diffusionswichtung verändert sich mit zunehmenden b-Werten. Wird ein Durchschnittswert für jedes Voxel einer Schicht nach einer Reihe von Akquisitionen unterschiedlicher b-Werte berechnet, so kann die Diffusion eines Gewebes in einer ADC-Karte (ADC-Map) angegeben werden. Diese ADC-Maps stellen Bereiche hoher Diffusion in hoher Intensität dar. Gewebe, in der eine große Teilchenbewegung zu erwarten ist, wie das bei freiem Wasser (etwa in Liquorräumen) der Fall ist, werden signalreich (hell) dargestellt. Gewebe mit verminderter Diffusionsfähigkeit, z.B. mit einer dichten Zellarchitektur, werden als signalarm (dunkel) dargestellt. Da bei diffusionsgewichteten Spin-Echo-Sequenzen die Echozeit lange gewählt werden muss, um einen Diffusionseffekt zu erzielen, beinhaltet der Gewebekontrast,

insbesondere bei niedrigen b-Werten, eine T2-Wichtung, welcher dann T2-Shine-Through-Effect (T2-Durchscheineffekt) genannt wird. Diesem Artefakt wird durch die Berechnung von ADC-Maps oder durch Bildakquisition mit hohen b-Werten vorgebeugt.

Allerdings besitzt der ADC-Wert durch die Annahme einer monoexponentiellen Signalauslöschung eine eingeschränkte Aussagekraft als gewebespezifischer Marker von pathologischen Veränderungen der Gewebearchitektur und Histologie [Yablonskiy10]. Trotz alledem spielt er eine große Rolle im klinischen Alltag und wird häufig zur Beurteilung von Schlaganfällen in der Akutphase eingesetzt. Vermehrte Restriktion führt zu einer Verringerung der Diffusionskonstante, wohingegen durch eine verringerte Restriktion die Diffusionskonstante erhöht wird. Dadurch fällt bei einer frischen Ischämie der ADC-Wert schlagartig ab und gibt wichtige Informationen über deren zeitlichen Verlauf und eventuelle Therapieoptionen [Wang, Jiun-Jie11].

Die diffusionsgewichtete Bildgebung wird jedoch nicht nur bei zerebralen Erkrankungen und Pathologien, sondern in zunehmendem Maße auch in der intraabdominellen Bildgebung, insbesondere bei der Charakterisierung intraabdomineller Tumoren eingesetzt [Notohamiprodjo10].

2.5.4 Anisotropie

Die Diffusion im menschlichen Gewebe ist durch verschiedene Effekte eingeschränkt. Einerseits können intrazelluläre Hindernisse, wie andere Moleküle und Membranen oder auch extrazelluläre Strukturen eine Einschränkung bewirken. Dies kann dazu führen, dass die Fähigkeit der Wassermoleküle sich im Raum zu bewegen nicht in alle Richtungen gleich stark ausgeprägt ist. Im Falle von Nervenfasern ist die Diffusion in Richtung der Faser weniger eingeschränkt als senkrecht zur Faser. Ist die Diffusionsrichtung nur in eine bestimmte Direktion eingeschränkt, so bezeichnet man dies als anisotrope Diffusion [Moseley90]. Dies führt dazu, dass ein einzelner Diffusionskoeffizient zur Beurteilung der Diffusion nicht ausreicht. Zur Einschätzung der Teilchenbewegung müssen weitere Diffusionskoeffizienten durch unterschiedliche Gradientenrichtungen eingeführt werden. Durch Einführung eines mathematischen Diffusionstensormodells kann die Restriktion in 6 Richtungen bestimmt werden. Allerdings müssen hierzu diffusionsgewichtete Messungen in 6 Richtungen und zusätzlich eine Messung ohne Diffusionswichtung, also insgesamt 7 Messungen, durchgeführt werden, was mit einer Verlängerung der Akquisitionszeit einhergeht [Laun11]. Durch diese Methode kann die fraktionierte Anisotropie ermittelt werden, welche die Intensität der Richtungsabhängigkeit der Diffusion beschreibt [Lemke11].

Nimmt diese den Wert null an, so herrscht isotrope Diffusion. Bei einem Wert nahe eins wird die fraktionierte Anisotropie maximal. Diese Technik wird als Diffusion-Tensor-Bildgebung bezeichnet [Basser94]. Die Bildgebungstechnik findet ihre Grenzen jedoch in der Auflösung der Kreuzung von Nervenfasern, welche irrtümlicherweise als isotrope Diffusion dargestellt wird.

Wie bereits in Kapitel 2.5.3 angedeutet, ist die Diffusion in vivo durch physiologische, aber auch durch pathologische Barrieren, eingeschränkt. Die zufällige Teilchenbewegung im Raum kann aufgrund von Grenzflächen, wie Zellmembranen, Nervenfasern oder auch durch intrazelluläre Makromoleküle nicht als freie Diffusion bezeichnet werden. Zur besseren Beschreibung des Signalabfalls in biologischem Gewebe wird häufig der apparente Diffusionskoeffizient (ADC) berechnet, der einen monoexponentiellen Verfall des MR-Signals annimmt [Yablonskiy10]. Diese Annahme beschreibt die Gegebenheiten im biologischen Gewebe jedoch nur unzureichend, was beispielsweise durch Sehy et al. demonstriert werden konnte. Die Studie beobachtete eine nicht monoexponentielle Signalauslöschung bereits in einer einzigen Oozyte des Frosches, sodass in einem komplexen Gewebeverbund dieses vereinfachte Berechnungsmodell als nicht korrekt anzunehmen ist [Sehy02]. Günstig wäre es demnach die eingeschränkte Diffusion in vivo durch andere Methoden zu beschreiben, welche die spezielle Situation mit Hindernissen und Grenzflächen durch Verwendung einer nicht monoexponentiellen Berechnung besser berücksichtigen.

2.5.5 Kurtosis

Die Diffusion-Kurtosis-Bildgebung (Diffusion-Kurtosis-Imaging „DKI“) wurde erstmals 2005 durch Jensen et al. [Jensen05] beschrieben und ermöglicht die dimensionslose Darstellung der Diffusion durch Annahme einer nicht-monoexponentiellen Signalabschwächung des MR-Signals. Wie bereits erwähnt, folgt die Verteilung der Wassermoleküle aufgrund der Diffusion im menschlichen Körper durch Einschränkungen, wie Zellmembranen, Nervenfasern oder Makromolekülen nicht unbedingt einer Gaußverteilung. Die molekulare Bewegung kann deshalb nicht als frei bezeichnet werden und die Annahme einer monoexponentiellen Funktion des Signalverlustes ist nicht korrekt. Die Kurtosis-Bildgebung stellt durch die Messung der Abweichung der Diffusion von der Gauß'schen Normalverteilung eine Möglichkeit zur Quantifizierung dieser Gewebeinhomogenitäten dar [Jensen05; Jensen10; Lu06]. Die Steilheit der Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung $P(\mathbf{x},t)$ wird durch den statistischen Parameter Kurtosis (Wölbung) ermittelt. Eine steile Kurve mit stärker auslaufendem Rand im Vergleich zur Gaußverteilung besitzt eine positive Kurtosis. Eine flachere Kurve mit weniger auslaufendem, schnell abfallendem Rand im Vergleich zur

Gaußverteilung besitzt eine negative Kurtosis (Abbildung 6). Eine solche Abweichung von der Normalverteilung deutet auf eine Einschränkung der Diffusion durch Barrieren und Hindernisse hin. Entspricht die Wahrscheinlichkeitsdichte der Gaußform und herrscht somit freie Diffusion, so ist die Kurtosis null [Yablonskiy10; Lemke11].

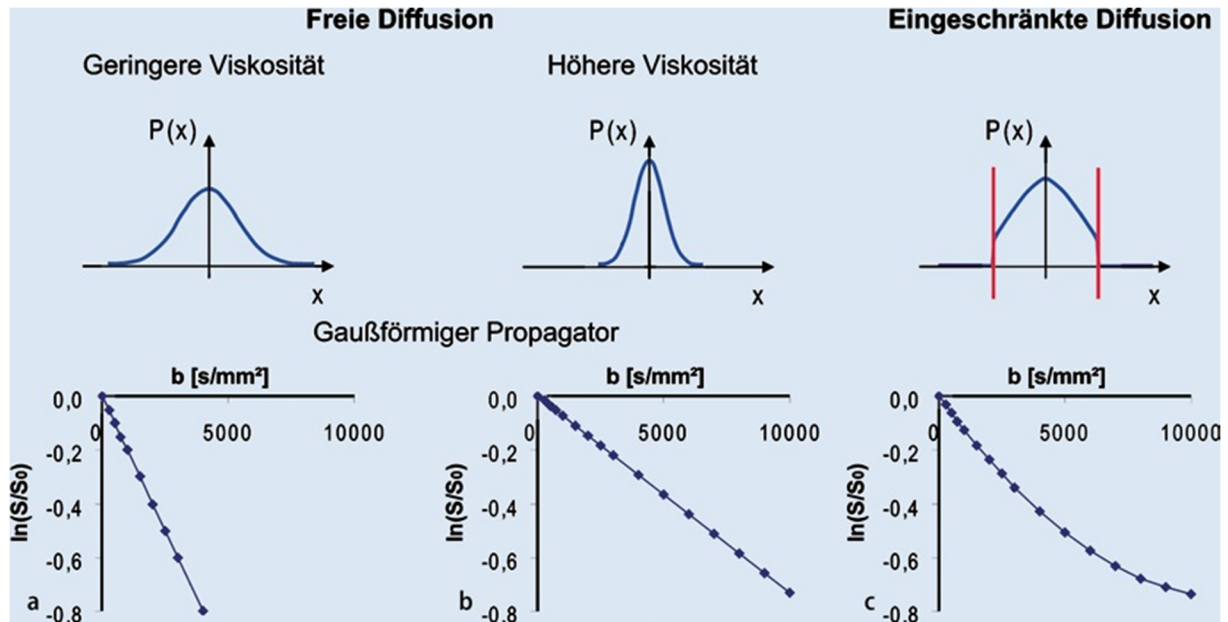


Abbildung 6: Darstellung der Diffusion unter freien oder eingeschränkten Bedingungen mit Hilfe der Kurtosis-Bildgebung (Quelle: [Laun11])

Durch dieses mathematische Berechnungsmodell kann die Einschränkung der Diffusion quantifiziert und beurteilt werden. Aufgrund technischer Voraussetzungen und schwacher Gradientenfelder kann jedoch nur ein apparenter Diffusionskoeffizient D_{app} und eine apparente Kurtosis K_{app} berechnet werden. Allerdings vermindert nicht nur eine erhöhte Diffusionseinschränkung, sondern auch eine erhöhte Viskosität im untersuchten Medium den Wert D_{app} . Durch die Akquisition von hohen b -Werten kann jedoch bei eingeschränkter Diffusion eine Kurtosis ungleich null gemessen werden und so eine Unterscheidung zu einer veränderten Viskosität stattfinden [Lemke11]. Ähnlich wie bei der Diffusion-Tensor-Bildgebung kann auch bei der Kurtosis-Bildgebung ein Kurtosistensor eingeführt werden, um die anisotrope Diffusion besser beschreiben zu können.

Diese Bildgebung wurde bereits in früheren Studien zur Untersuchung von Malignomen, degenerativen Erkrankungen oder Ischämien im zentralen Nervensystem vorgestellt [Wang, Jiun-Jie11; Jensen11; Raab06]. Es konnte demonstriert werden, dass die Diffusion-Kurtosis-Bildgebung die Geweberestriktionen und Hindernisse im menschlichen Gewebe

besser berücksichtigt als die konventionelle diffusionsgewichtete Bildgebung mit Hilfe scheinbarer Diffusionskoeffizienten, wie dem ADC-Wert.

Die Untersuchung verschiedener intrahepatischer Raumforderungen in vivo durch die Kurtosis-Bildgebung und die vergleichende Analyse mit der herkömmlichen diffusionsgewichteten Bildgebung wurde in vorherigen Studien noch nicht durchgeführt. Diese Bildgebungsstrategie stellt eventuell eine Möglichkeit zur verbesserten Diagnostik im klinischen Alltag dar. Die Evaluation dieser Methode ist deshalb das Ziel dieser Arbeit.

2.6 Intrahepatische Raumforderungen

2.6.1 Benigne Läsionen

Als benigne oder gutartige Läsionen werden Veränderungen des Gewebes bezeichnet, welche ein lokal verdrängendes Wachstum aufweisen. Die Tumoren wachsen langsam und führen oft zu keinen oder nur gering ausgeprägten Symptomen, da das benachbarte Gewebe nicht infiltriert, sondern meist lediglich verdrängt wird. Da keine Invasion in Blut- und Lymphgefäße erfolgt sind auch metastatische Absiedlungen durch gutartige Tumoren nicht zu erwarten. Durch das langsame Wachstumsverhalten entsteht häufig eine bindegewebige Pseudokapsel, sodass eine scharfe Abgrenzung zum umliegenden Parenchym besteht. Dennoch kann eine frühzeitige therapeutische Intervention notwendig sein um Funktionsausfälle durch Kompression der umliegenden Region oder Blutungen aus diesen benignen Raumforderungen zu vermeiden. Des Weiteren ist bei einigen primär gutartigen Tumoren, wie beispielsweise bei Adenomen, eine maligne Entartung möglich, sodass eine zeitnahe Entfernung angestrebt werden sollte [Bühling08].

Sonderformen sind zudem die sogenannten semimaligen Tumoren, welche zwar ein lokal infiltrierendes und destruierendes Wachstumsverhalten, jedoch nicht metastasieren. Ein Beispiel hierfür ist das Basaliom der Haut, welches ein aggressives Wachstumsverhalten mit lokaler Destruktion des Gewebes zeigt. Eine Metastasierung ist bei dieser Tumorentität jedoch nicht zu erwarten [Bühling08].

2.6.1.1 Adenome

Hepatozelluläre Adenome zählen zu den benignen Raumforderungen der Leber. Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht abschließend geklärt, jedoch steht die Einnahme von

Ovulationshemmern in Verbindung mit der Krankheitsentstehung, wodurch besonders Frauen im gebärfähigen Alter von den Läsionen betroffen sind [Herold14]. Durch den symptomarmen Verlauf wird die Diagnose häufig als Zufallsbefund gestellt. Aufgrund der guten Blutversorgung dieser Raumforderungen treten jedoch in bis zu 10% der Fälle lebensbedrohliche Blutungen auf [Herold14]. Zudem besteht die Möglichkeit einer malignen Entartung, sodass eine chirurgische Exstirpation indiziert sein kann [Müller11]. Als diagnostisches Mittel können neben einer histologischen Abklärung die Sonographie und die MRT erfolgen. Insbesondere die kontrastverstärkte, mehrphasische MRT ist aufgrund der verstärkten Durchblutung von Adenomen, die zu einer charakteristischen Kontrastmittelanreicherung führt, zur Diagnose geeignet [Arasteh09]. Zur abschließenden Unterscheidung der Raumforderung von malignen Neoplasien dient häufig die Biopsie. Diese ist mit Risiken, wie Blutung und Infektion und im Falle einer vorhandenen Malignität mit der Gefahr der Tumoraussaat in den Stichkanal verbunden. Dezidierte diffusionsgewichtete Sequenzen [Wei15] und die Kurtosis-Bildgebung bieten das Potential einer nicht-invasiven und strahlungsfreien Diagnostik der Adenome ohne die Notwendigkeit Kontrastmittel zu verwenden.

2.6.1.2 Fokale noduläre Hyperplasien (FNH)

FNHs werden als polyklonale unspezifische Hyperplasien definiert und beinhalten alle Zelltypen gesunden Lebergewebes. Die Ätiologie ist zwar nicht bekannt, jedoch besteht ein Zusammenhang mit der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva, wodurch überwiegend Frauen von der Erkrankung betroffen sind. Typischerweise enthalten die Tumore eine zentrale Narbe mit sternförmigen Septen. Dieses Erscheinungsbild wird häufig als Radspeichenstruktur bezeichnet und kann sonographisch nachgewiesen werden [Herold14]. Durch die bekannten Limitationen der Sonographie wie Untersucherabhängigkeit oder Überlagerungsartefakte durch Darmgase besteht jedoch die Gefahr von Fehldiagnosen [Mader14]. Eine histologische Abklärung aufgrund der Verwechslungsgefahr mit hepatozellulären Adenomen [Bastati15] erscheint zwar sinnvoll, ist jedoch als invasive Diagnostik mit Risiken verbunden. Neben der DWI [Donati13] haben sich insbesondere Kontrastmittel verstärkte, dynamische MRT-Sequenzen zur differentialdiagnostischen Abklärung bewährt [Bastati15]. Da eine operative Therapie aufgrund der Ruptur- und Blutungsgefahr jedoch nur bei großen FNHs notwendig ist, wäre eine sichere differentialdiagnostische Beurteilung durch nichtinvasive, bildgebende Verfahren, wie der DKI, die keine Kontrastmittelgabe erfordert, wünschenswert [Müller11].

2.6.1.3 Hämangiome

Beim Leberhämangiom handelt es sich um den häufigsten benignen Tumor der Leber. Das Wachstum erfolgt hormonabhängig, sodass eine Größenzunahme unter hormoneller Kontrazeption oder im Falle einer Schwangerschaft auftreten kann. Da diese Raumforderungen häufig keine Symptome verursachen, wird die Diagnose meist als Zufallsbefund gestellt. Die Hämangiome weisen ein typisches Kontrastmittelverhalten auf indem auf ein peripheres Enhancement ein zentripetales Fortschreiten der Anreicherung folgt, was auch als Irisblendenphänomen bezeichnet wird [Herold14]. Zur Diagnostik wird demnach meist die Sonographie, die multiphasische, kontrastverstärkte MRT oder aber die histologische Abklärung verwendet [Arasteh09]. Im Falle von Kontraindikationen gegenüber Kontrastmittel, wie beispielweise einer Niereninsuffizienz, sollten jedoch alternative, nicht kontrastverstärkte diagnostische Verfahren zum Einsatz kommen [Bongartz08]. Die diffusionsgewichteten Sequenzen könnten in diesem klinischen Setting von Bedeutung sein, da die Akquisition ohne die Verwendung kontrastverstärkender Substanzen auskommt. Die Rupturgefahr der Tumoren ist allgemein eher als gering einzuschätzen, weshalb nur bei großen Hämangiomen oder bei einer oberflächlichen Lage die Gefahr einer bedrohlichen Blutung besteht und die chirurgische Intervention gerechtfertigt ist [Müller11].

2.6.1.4 Leberzysten

Solitäre Zysten innerhalb der Leber sind bei etwa 3-5% der über 50-jährigen Patienten zu finden. Häufig fallen diese angeborenen Raumforderungen aufgrund ihres asymptomatischen Verlaufes nur zufällig auf. Differentialdiagnostisch sind jedoch die Echinokokkose durch die Infektion mit dem Hundebandwurm (*E. granulosus*), sowie Abszesse oder Hämatoeme der Leber zu bedenken. Sonographisch erscheinen die Zysten glatt begrenzt, rund, echoleer, ohne erkennbare Wand und mit dorsaler Schallverstärkung. Durch diese typischen Erkennungsmuster eignet sich die Sonographie gut zur Diagnosestellung, doch auch die CT und die MRT sind geeignete diagnostische Verfahren. Die diffusionsgewichteten Sequenzen erscheinen aufgrund der ausgeprägten Diffusion innerhalb der flüssigkeitsgefüllten Zysten besonders gut zur visuellen Darstellung und sind im Gegensatz zur CT nicht auf ionisierende Strahlung angewiesen [Koken16]. Eine Therapie der Zysten ist in den meisten Fällen nicht notwendig. Bei großen Läsionen über 5 cm oder symptomatischem Verlauf kann eine sonographisch gesteuerte Punktion mit Kathetereinlage und die Verödung mit reinem Alkohol erfolgen [Herold14].

2.6.2 Maligne Läsionen

Maligne Tumoren sind gekennzeichnet durch ein destruierendes und infiltratives Wachstum. Sie führen durch häufig schnelles Fortschreiten zu einer raschen Zerstörung der umliegenden Strukturen. Die Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe wird durch das sogenannte Grading in Stufen von 1 bis 4 angegeben. Gut differenzierte Neoplasien (G1) sind dem ursprünglichen Gewebe ähnlich, wohingegen bei anaplastischen Tumoren (G4) keine Zuordnung zum Ursprungsgewebe mehr möglich ist. Histologisch zeichnen sich maligne Tumoren durch eine erhöhte Anzahl an Mitosen oder auch an apoptotischen Zellen, durch eine erhöhte Chromasie der Zellkerne und ein verändertes Zellkern-Plasma-Verhältnis aus. Klinisch ist das maligne Verhalten der Tumoren häufig durch den Anschluss an Blut- und Lymphgefäße und die anschließende metastatische Absiedlung erkennbar. Beim Nachweis von Metastasen liegt in vielen Fällen bereits ein Stadium vor, in dem keine kurative Therapieindikation mehr besteht. Da eine palliative Therapie hauptsächlich auf die Verbesserung der Lebensqualität und nicht auf die Verlängerung der Überlebenszeit zielt, ist eine frühzeitige Diagnosestellung mit einer verringerten Mortalität assoziiert [Bühling08]. Die Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren zur Verbesserung der Frühdiagnostik kann demnach hilfreich sein um bösartige Erkrankungen besser behandeln zu können

2.6.2.1 Hepatozelluläre Karzinome (HCC)

Das primäre Leberzellkarzinom ist weltweit eines der häufigsten malignen Tumoren. Bei 90% der Patienten ist eine vorbestehende Leberzirrhose als Krankheitsursache erkennbar. Da auch Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren Karzinogene der Leber darstellen, sind vor allem Begleitinfektionen bei einer bestehenden Leberzirrhose oder die neonatale Hepatitis-B-Infektion mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden. Des Weiteren wurde das Aflatoxin B₁ des *Aspergillus flavus*, welcher häufig auf Nahrungsmitteln zu finden ist, als verursachende Substanz identifiziert. Klinisch wird die Erkrankung häufig durch einen Schmerz im Oberbauch symptomatisch. Auch Gewichtsabnahme, Aszites oder paraneoplastische Syndrome mit Fieber und Polyglobulie zählen zum Symptomenspektrum. Im Falle einer vorbestehenden Leberzirrhose kann das HCC zudem durch eine Leberdekomensation auffällig werden. Zur Diagnostik der Erkrankung zählen neben der Anamnese bezüglich Infektions- und Lebererkrankungen auch die klinische Symptomatik und der laborchemische Nachweis des Alpha-Fetoproteins (AFP). Die Sensitivität dieses embryonalen Antigens liegt zwar nur bei 50%, die Spezifität beträgt je nach Höhe des Wertes allerdings bis zu 95%. Zur bildgebenden Diagnostik werden vor allem die

Sonographie, die CT und die MRT verwendet. Da eine Biopsie mit der Gefahr einer Metastasierung in den Stichkanal einhergeht, erfolgt das Grading häufig erst postoperativ [Müller11]. Die Kurtosis-Bildgebung konnte bereits ihr Potential zur Einteilung von Gliomen in high- und low-grade Tumoren demonstrieren [Raab10]. Eine Verwendung der Bildgebungsstrategie im Bereich der hepatozellulären Karzinome zur Beurteilung des Differenzierungsgrades ist demnach denkbar. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die Darstellung der Mikroperfusion der Tumoren durch die DKI von fibrotisch verändertem Lebergewebe, im Gegensatz zur DWI, nicht beeinflusst wird [Goshima15]. Aufgrund der häufig vorhandenen Leberzirrhose bei Patienten mit hepatozellulären Karzinomen, deutet dies auf einen Vorteil in der Anwendung der DKI zur Darstellung der Neoplasien hin. Die Therapie des primären Leberzellkarzinoms sollte Stadien gerecht erfolgen, wobei eine möglichst frühe Diagnosestellung und der frühzeitige Beginn der Therapie für die Prognose entscheidend sind. Zu den therapeutischen Möglichkeiten zählen die Leberteilresektion und die Lebertransplantation. Des Weiteren sind in Abhängigkeit vom Tumorstadium auch lokal ablative Therapieverfahren, wie die Radiofrequenzablation und die transarterielle Chemoembolisation verwendbar [Herold14]. Das Potential zur Evaluation des Therapieansprechens dieser Verfahren durch die DKI wurde kürzlich durch Goshima et al. nachgewiesen werden [Goshima15]. Da in fortgeschrittenen Stadien häufig nur die Möglichkeit einer palliativen Therapie mit einer medianen Überlebenszeit von 6-12 Monaten bleibt, ist die Erkennung der Effektivität und gegebenenfalls die Änderung des therapeutischen Verfahrens bedeutsam für eine Verbesserung der Morbidität und Mortalität [Herold14].

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Zur Datenerhebung für die Evaluation der abdominellen Bildgebung wurden die MRT-Bilder von insgesamt 56 Patienten retrospektiv untersucht. Das Alter der Patienten lag zwischen 21 und 86 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren. Zur Untersuchung wurden die Daten von 38 Männern und 18 Frauen herangezogen. Die Patienten erhielten eine klinisch indizierte Routineuntersuchung der Leber mittels MRT zur Abklärung unterschiedlicher intrahepatischer Läsionen.

Indikationen für die Bildgebung waren das Staging von malignen Raumforderungen, die weitere Charakterisierung unklarer intrahepatischen Läsionen und Nachsorgeuntersuchungen. Zur Evaluation wurden fünf verschiedenen Entitäten analysiert. Es wurden sowohl benigne Raumforderungen wie Adenome, fokale noduläre Hyperplasien (FNH), Hämangiome und Zysten, als auch maligne Läsionen wie hepatozelluläre Karzinome (HCC) statistisch untersucht. Da bei einigen Patienten mehrere intrahepatische Läsionen festgestellt wurden, konnten in der Studie 68 Läsionsmessungen an 63 Patienten durchgeführt werden. Die Diagnose wurde bei 22 HCCs durch Histologie oder durch Biopsie gesichert. Ein HCC wurde aus der Leber reseziert. In zwei Fällen konnte keine histologische Untersuchung erfolgen. In diesen Fällen wurden jedoch weitere diagnostische Maßnahmen ergriffen, wie eine zusätzliche CT- und Ultraschalluntersuchung, welche hochverdächtig auf ein hepatozelluläres Karzinom hindeuteten. Des Weiteren wurden zwei Hämangiome nach Resektion histologisch untersucht. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der restlichen Hämangiome lag bei 14 Monaten. Eines der FNHs wurde reseziert und die Diagnose durch histologische Untersuchung bestätigt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit der übrigen FNHs lag bei 48 Monaten, die Adenome wurden im Durchschnitt 32 Monate nachbeobachtet.

Tabelle 3 zeigt die Verteilung und die Anzahl der Messungen zur Datenerhebung.

Tabelle 3: Verteilung und Anzahl der Messungen und des Patientenkollektiv

Läsion	GADOXETSÄURE Messungen	GADOXETSÄURE Patienten	GADOTERSÄURE Messungen	GADOTERSÄURE Patienten
Adenome	4	4	-	-
FNH	3	3	-	-
Hämangiome	12	12	6	6
HCC	17	14	8	6
Zysten	9	9	9	9
Gesamt	45	36	23	20

3.2 Magnetresonanz-Bildgebung

Die MRT-Bildgebung wurde nach klinikinternen standardisierten Untersuchungsprotokollen (standard operation procedure; SOP) bei einer Feldstärke von 3 Tesla (Magnetom Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) durchgeführt. Abhängig von der klinischen Indikation wurde ein makrozyklisches (Gadotersäure, n=20 Patienten) oder ein hepatozytenspezifisches Kontrastmittel (Gadoxetsäure, n=36 Patienten) verwendet. Die Protokolle beinhalteten die T1-gewichteten axialen pre-contrast VIBE Sequenzen, die T2-gewichteten coronaren und axialen HASTE Sequenzen, mit und ohne Fett-Signal-Unterdrückung und die T1-gewichteten multiphasischen VIBE Sequenzen nach Kontrastmittelgabe (post-contrast). In der Gruppe der Patienten, die das hepatozytenspezifische Kontrastmittel erhielt, erfolgte die Akquisition der DWI 3 Minuten nach Injektion des Kontrastmittels. Diese Gruppe wird für den weiteren Verlauf dieser Arbeit als „Gruppe 1“ definiert. In der Patientengruppe, die das extrazelluläre Kontrastmittel erhielt, erfolgte die Akquisition der diffusionsgewichteten Sequenzen vor der Kontrastmittelapplikation. Diese wird im Verlauf dieser Arbeit als „Gruppe 2“ bezeichnet. Die diffusionsgewichteten Sequenzen wurden unter Verwendung einer single-shot echo-planaren Sequenz mit b-Werten von 50, 400, 800 und 1000 s/mm² durchgeführt. Folgende Sequenzparameter wurden verwendet: TE/TR = 75/7800, averages = 1-5, acquisition matrix = 192 x 140, field of view = 340 x 240, flip angle = 90°, parallel acquisition factor = GAPPA 2, bandwidth = 1644Hz/pixel. Die Daten zur Kurtosisbildgebung wurden in dieser Studie ohne die Akquisition zusätzlicher Sequenzen mit höheren b-Werten als bei der Standard-DWI errechnet. Dadurch reduziert sich die Zeitdauer der Untersuchung, was bei kritisch kranken Patienten, wie beispielsweise beatmungspflichtigen Patienten, zu einer Reduktion nicht-diagnostischer Scans und untersuchungsassoziierter Komplikationen führen könnte [Zhang16].

3.3 DKI Nachbearbeitung

Zur Erstellung der ADC- und DKI-Maps wurde das Programm UMMDiffusion (Version 0.2.3), eine OpenSource Zusatzsoftware (PlugIn) für OsiriX, verwendet [Weisser14; Zoellner13]. Die ADC-Maps wurden über den konventionellen monoexponentiellen Weg errechnet. Die Werte K, als Maß der Abweichung der Diffusion von der Gauß'schen Wahrscheinlichkeitsverteilung und D, als korrigierter Diffusionskoeffizient, wurden durch das Kurtosis Berechnungsmodell ermittelt. Folgende Gleichung wurde zur Erstellung der DKI-Maps verwendet:

$$\ln\left(\frac{S(b)}{S(b_0)}\right) = bD + \frac{1}{6}b^2D^2K \quad (3.3)$$

Der Wert $S(b)$ repräsentiert die diffusionsgewichteten Bilder aufgrund verschiedener b -Werte, während der Wert $S(b_0)$ das Signal eines ungewichteten Bildes widerspiegelt.

3.4 Analyse der Darstellungen

Die Charakterisierung und Differenzierung der intra-abdominellen Läsionen erfolgte im Rahmen klinischer Untersuchungen mit unterschiedlicher Fragestellung von Radiologen des Institutes für klinische Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mannheim (Medizinische Fakultät Heidelberg). Die auswertenden Radiologen hatten 4 bis 8 Jahre Erfahrung auf dem Gebiet der der abdominalen MRT. Die Läsionen wurden nach standardisierten Protokollen zur klinischen Untersuchung hepatischer Strukturen visuell mit Hilfe aller verfügbarer Sequenzen beurteilt. Zusätzlich wurde jede identifizierte Läsion mit einer region of interest (ROI) belegt. Diese ROIs wurden zunächst innerhalb der ADC-Maps festgelegt und anschließend direkt in die DKI-Maps kopiert um eine vergleichende Analyse zu ermöglichen. Es wurde insbesondere darauf geachtet Blutgefäße und Gallengänge auszusparen um keine Artefakte und Fehlmessungen zu erhalten. Um bei heterogenen Raumforderungen stark vom Durchschnittswert abweichende Werte zu nivellieren wurden oben beschriebene ROIs in 3 auf einander folgenden Schichten platziert und im Anschluss durch Errechnung des Mittelwertes die mean ADC, die mean corrected diffusion (D) und die mean Kurtosis (K) ermittelt. Zur endgültigen Beurteilung der Läsionen standen den analysierenden Radiologen sämtliche klinische Informationen einschließlich der

histologischen Untersuchung nach einer gegebenenfalls erfolgten Biopsie oder Resektion, sowie vorherige oder nachfolgende Untersuchungen zur Verfügung.

3.5 Statistische Analyse der Evaluation

Für die deskriptive Analyse zur Evaluation der Bildgebungsstrategien wurden die beiden Programme SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) und StatXact (Cytel Studio, Cambridge, Massachusetts, USA) verwendet. Die DWI und DKI Parameter wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests (Kap. 3.5.1) verglichen. Im Falle des multiplen Testens wurden die Ergebnisse zusätzlich mit Hilfe der Methode von Bonferroni-Holmes (Kap. 3.5.2) korrigiert. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $< 0,05$ bestimmt.

3.5.1 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test entspricht dem U-Test von Mann und Whitney. Hierbei handelt es sich um einen nichtparametrischen statistischen Test, welcher als Alternative zum Zweistichproben-T-Test angewandt werden kann, falls durch Vortests keine Normalverteilung nachgewiesen werden konnte oder falls über die Grundgesamtheit nur sehr wenig bekannt ist, wie dies zum Beispiel bei sehr kleinen Stichproben der Fall ist. Durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test kann somit die Signifikanz der Homogenität zweier Grundgesamtheiten geprüft werden, obwohl keine Normalverteilung vorliegt. Anhand der Tabelle für kritische Werte der Mann-Whitney-U-Statistik muss anschließend abgelesen werden, ob die Nullhypothese, nämlich die Homogenität der Grundgesamtheiten, abgelehnt werden muss oder ob eine signifikante Übereinstimmung besteht [Siegel01].

3.5.2 Bonferroni-Methode

Die Bonferroni-Methode beschreibt ein statistisches Mittel zur Verhinderung der Alphafehler-Kumulierung bei der Durchführung von multiplen Paarvergleichen. Der Alpha-Fehler beschreibt ein statistisches Phänomen, wodurch die Nullhypothese durch multiples Testen unberechtigt abgelehnt wird. Je größer die Anzahl der Tests ist, desto leichter kommt es zur Detektion eines seltenen, zufälligen Ereignisses, welches zur Ablehnung der Nullhypothese führt. Die Anwendung der Bonferroni-Korrektur resultiert in einer Reduktion des Risikos einer

fehlerhaften Ablehnung der Nullhypothese, führt jedoch auch zu einer möglicherweise erschwertem Erkennung wahrer Ereignisse [Abdi07].

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse

4.1.1 Der ADC Diffusionskoeffizient

Die folgenden Tabellen beschreiben die statistische Analyse des apparenten Diffusionskoeffizienten ADC innerhalb der jeweiligen Läsion (Tabelle 4) und innerhalb des Parenchyms in Umgebung der jeweils untersuchten Läsion (Tabelle 5).

Tabelle 4: ADC Diffusionskoeffizient innerhalb von Läsionen

Kontrastmittel	Läsion	Anzahl*	MW±StdDev	Median	Min-Max [Range]
GRUPPE 1	Gesamt	45 (36)	1,5±0,8	1,3	0,3-3,2 [2,9]
	Adenom	4 (4)	1,3±0,2	1,3	1,1-1,6 [0,5]
	FNH	3 (3)	1,1±0,3	1,0	1,0-1,4 [0,5]
	Hämangiom	12 (12)	1,7±0,4	1,6	1,3-2,6 [1,3]
	HCC	17 (14)	0,8±0,2	0,8	0,3-1,1 [0,8]
	Zyste	9 (9)	2,6±0,4	2,6	2,1-3,2 [1,1]
GRUPPE 2	Gesamt	23 (20)	2,0±0,9	2,1	0,6-3,4 [2,8]
	Hämangiom	6 (6)	1,9±0,5	1,9	1,1-2,7 [1,6]
	HCC	8 (6)	0,9±0,2	0,9	0,6-1,4 [0,7]
	Zyste	9 (9)	2,9±0,4	3,0	2,4-3,4 [1,0]

- *Anzahl der Messungen (Anzahl der Patienten)
- alle Werte, außer „Anzahl“, sind in $10^3 \text{ mm}^2/\text{s}^2$ angegeben

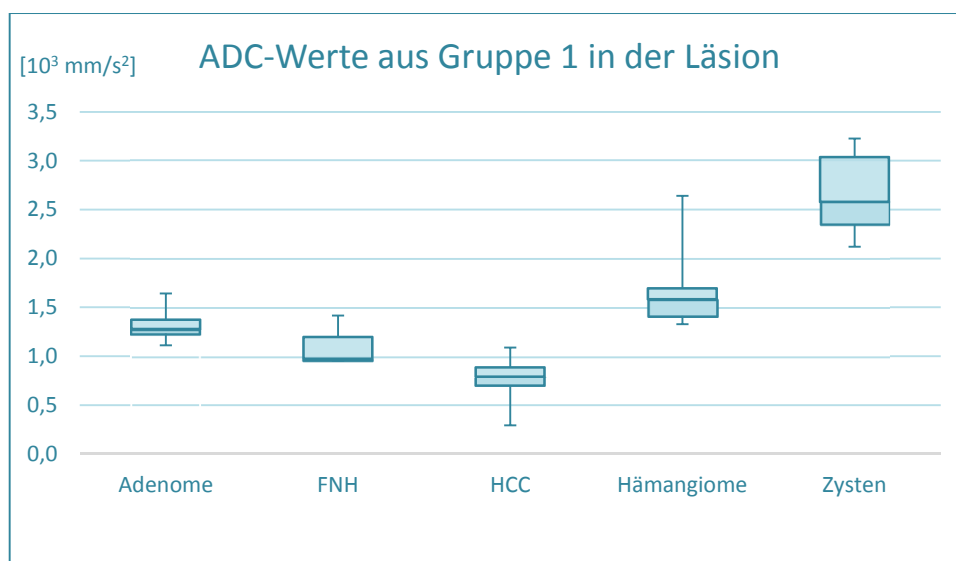


Abbildung 7: Graphische Darstellung der ADC-Werte aus Gruppe 1 in der Läsion

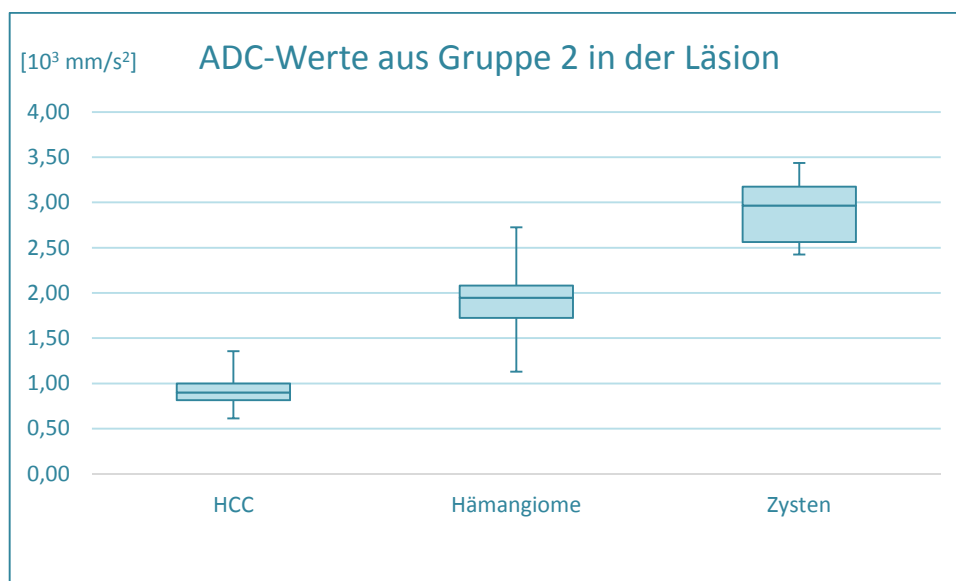


Abbildung 8: Graphische Darstellung der ADC-Werte aus Gruppe 2 in der Läsion

Tabelle 5: ADC Diffusionskoeffizient im Parenchym

Kontrastmittel	Läsion	Anzahl*	MW±StdDev	Median	Min-Max [Range]
GRUPPE 1	Gesamt	45 (36)	1,1±0,2	1,1	0,4-1,7 [1,3]
	Adenom	4 (4)	1,1±0,1	1,0	0,9-1,2 [0,3]
	FNH	3 (3)	1,0±0,2	1,0	0,9-1,2 [0,4]
	Hämangiom	12 (12)	1,0±0,2	1,1	0,4-1,2 [0,8]
	HCC	17 (14)	1,2±0,3	1,1	0,7-1,7 [1,0]
	Zyste	9 (9)	1,1±0,2	1,1	1,0-1,5 [0,6]
GRUPPE 2	Gesamt	23 (20)	1,0±0,3	1,0	0,1-1,3 [1,3]
	Hämangiom	6 (6)	0,9±0,4	1,0	0,1-1,3 [1,2]
	HCC	8 (6)	1,0±0,1	1,0	0,9-1,2 [0,3]
	Zyste	9 (9)	1,1±0,3	1,2	0,4-1,4 [0,9]

- *Anzahl der Messungen (Anzahl der Patienten)
- alle Werte, außer „Anzahl“, sind in 10^3 mm/s^2 angegeben

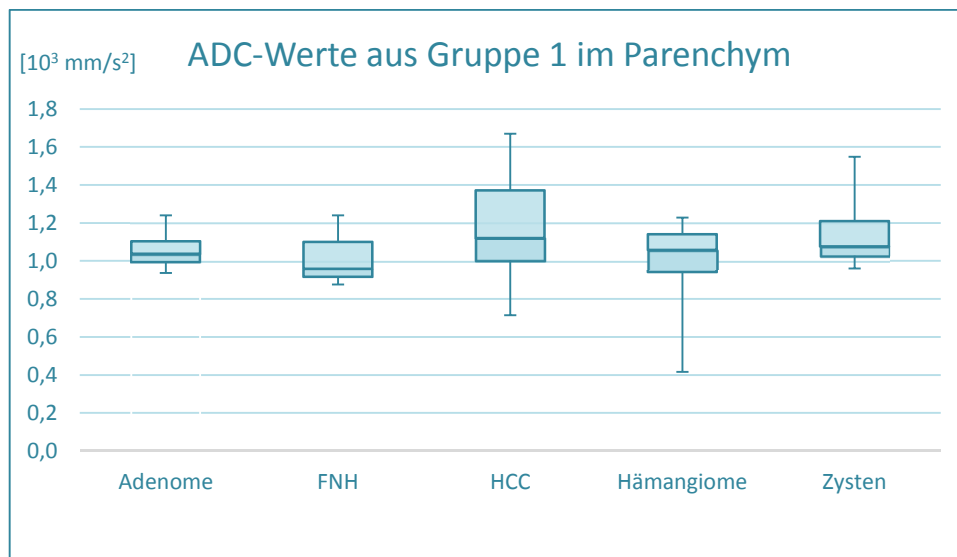


Abbildung 9: Graphische Darstellung der ADC-Werte aus Gruppe 1 im Parenchym

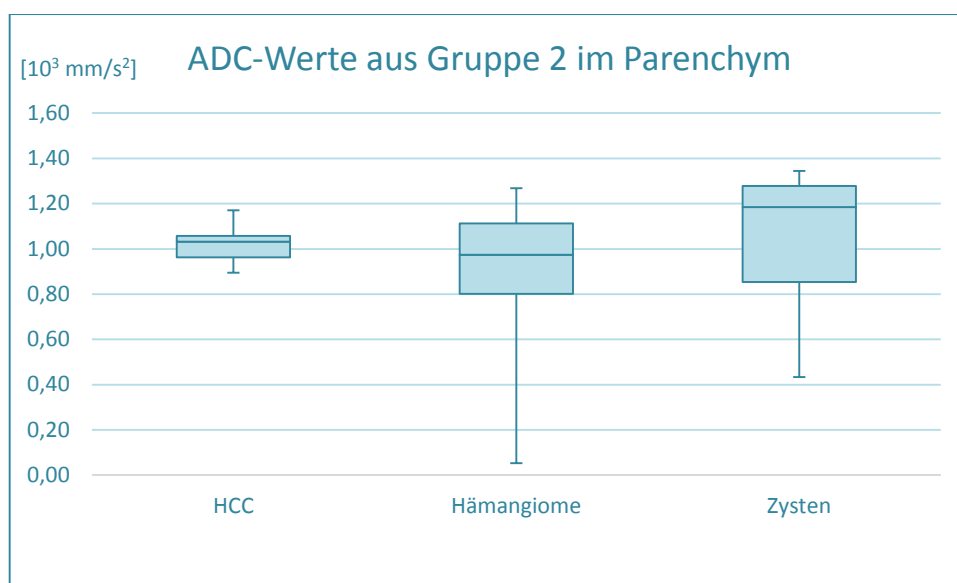


Abbildung 10: Graphische Darstellung der ADC-Werte aus Gruppe 2 im Parenchym

4.1.2 Der um die Kurtosis korrigierte Diffusionskoeffizient D

Die folgenden Tabellen beschreiben die statistische Analyse des Diffusionskoeffizienten D, ermittelt durch das Kurtosis Berechnungsmodell, innerhalb der jeweils angegebenen Läsion (Tabelle 6) und innerhalb des Parenchyms in Umgebung zur untersuchten Läsion (Tabelle 7).

Tabelle 6: Um Kurtosis korrigierte Diffusionskoeffizient D innerhalb von Läsionen

Kontrastmittel	Läsion	Anzahl*	MW±StdDev	Median	Min-Max [Range]
GRUPPE 1	Gesamt	45 (36)	1,7±1,2	1,5	0,2-6,1 [5,8]
	Adenom	4 (4)	1,6±0,5	1,5	1,1-2,2 [1,1]
	FNH	3 (3)	1,3±0,4	1,2	1,0-1,8 [0,8]
	Hämangiom	12 (12)	1,9±0,7	1,9	0,8-3,5 [2,7]
	HCC	17 (14)	0,9±0,4	0,9	0,2-1,8 [1,5]
	Zyste	9 (9)	3,2±1,6	3,0	0,9-6,1 [5,1]
GRUPPE 2	Gesamt	23 (20)	2,8±1,8	2,9	0,5-7,8 [7,3]
	Hämangiom	6 (6)	2,9±1,1	3,3	1,6-4,0 [2,5]
	HCC	8 (6)	1,0±0,5	0,9	0,5-1,8 [1,3]
	Zyste	9 (9)	4,2±1,6	4,1	2,8-7,8 [5,0]

- *Anzahl der Messungen (Anzahl der Patienten)
- alle Werte, außer „Anzahl“, sind in $10^3 \text{ mm}^2/\text{s}^2$ angegeben

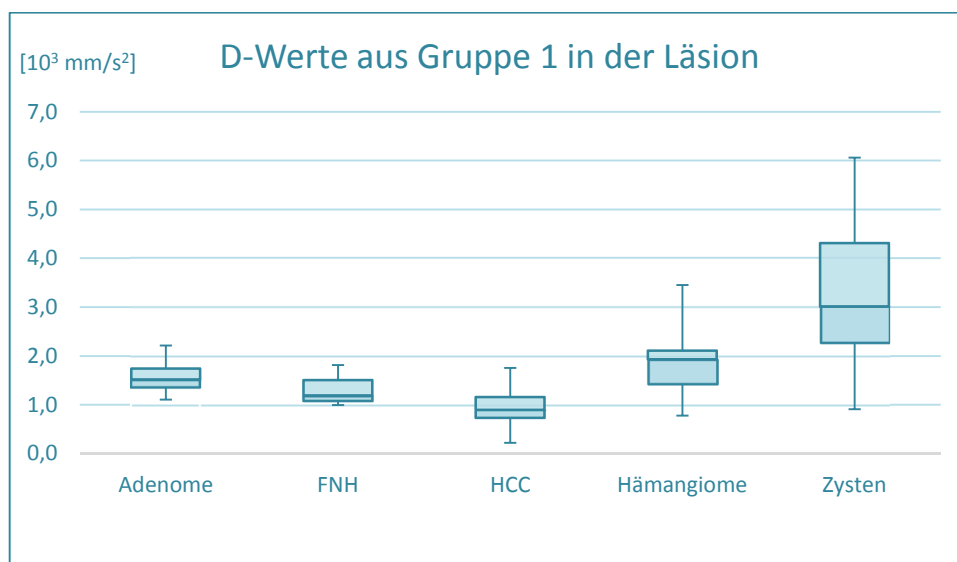


Abbildung 11: Graphische Darstellung der D-Werte aus Gruppe 1 in der Läsion

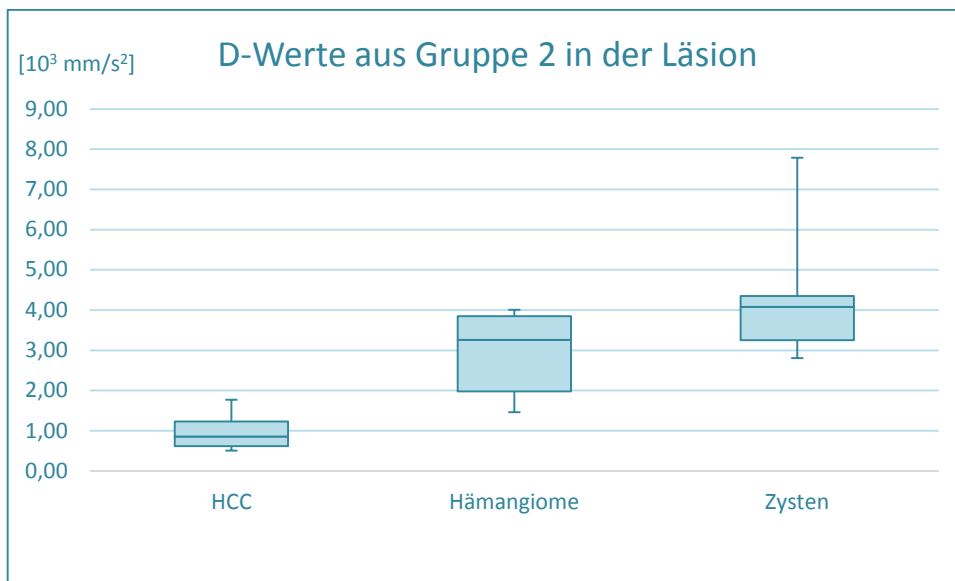


Abbildung 12: Graphische Darstellung der D-Werte aus Gruppe 2 in der Läsion

Tabelle 7: Um Kurtosis korrigierte Diffusionskoeffizient D im Parenchym

Kontrastmittel	Läsion	Anzahl*	MW±StdDev	Median	Min-Max [Range]
GRUPPE 1	Gesamt	45 (36)	1,3±0,4	1,2	0,6-2,2 [1,6]
	Adenom	4 (4)	1,2±0,4	1,0	1,0-1,9 [0,9]
	FNH	3 (3)	1,2±0,6	1,0	0,8-1,9 [1,1]
	Hämangiom	12 (12)	1,2±0,4	1,1	0,7-2,1 [1,4]
	HCC	17 (14)	1,3±0,4	1,3	0,6-2,2 [1,6]
	Zyste	9 (9)	1,3±0,4	1,2	1,0-1,9 [0,9]
GRUPPE 2	Gesamt	23 (20)	1,3±0,7	1,2	<0,1-2,5 [2,4]
	Hämangiom	6 (6)	1,1±0,7	1,1	<0,1-1,9 [1,9]
	HCC	8 (6)	1,0±0,4	1,0	0,6-1,9 [1,3]
	Zyste	9 (9)	1,7±0,7	1,9	0,6-2,5 [1,9]

- *Anzahl der Messungen (Anzahl der Patienten)
- alle Werte, außer „Anzahl“, sind in 10³ mm/s² angegeben

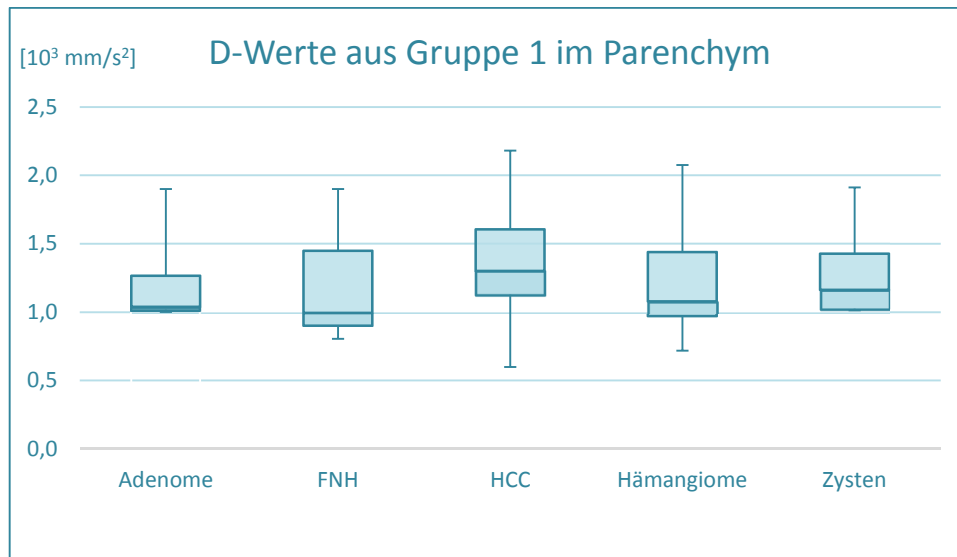


Abbildung 13: Graphische Darstellung der D-Werte aus Gruppe 1 im Parenchym

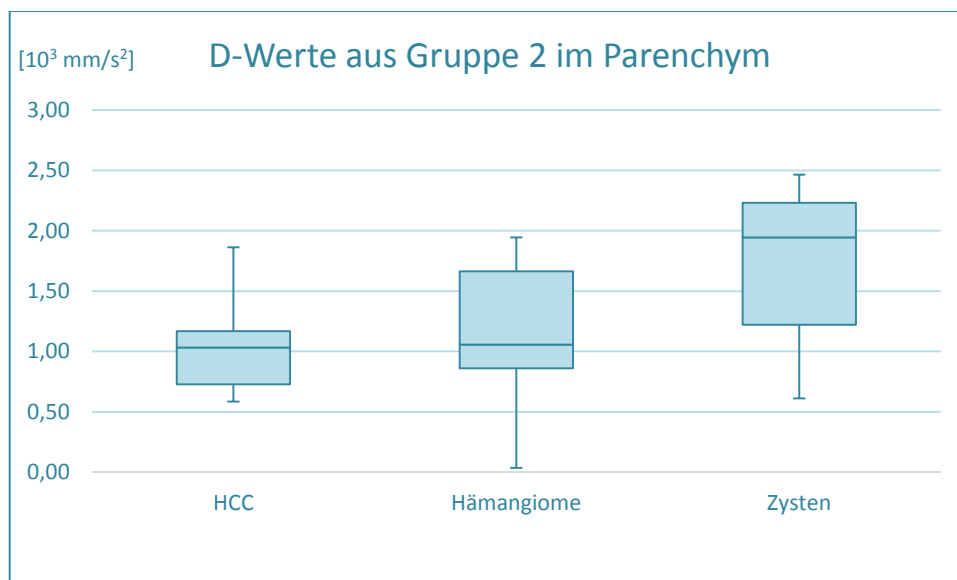


Abbildung 14: Graphische Darstellung der D-Werte aus Gruppe 2 im Parenchym

4.1.3 Das Verhältnis der Diffusionskoeffizienten ADC und D

Die folgenden Tabellen beschreiben die statistische Analyse der gebildeten Verhältnisse (Ratios) aus den Diffusionskoeffizienten ADC und D innerhalb der jeweiligen Läsion (Tabelle 8) und innerhalb des Parenchyms in Umgebung der jeweils untersuchten Läsion (Tabelle 9).

Tabelle 8: Verhältnis (Ratio) ADC/D innerhalb von Läsionen

Kontrastmittel	Läsion	Anzahl*	MW±StdDev	Median	Min-Max [Range]
GRUPPE 1	Gesamt	45 (36)	1,0±0,4	0,9	0,5-2,3 [1,8]
	Adenom	4 (4)	0,9±0,2	0,8	0,7-1,1 [0,4]
	FNH	3 (3)	0,9±0,1	0,8	0,8-1,0 [0,2]
	Hämangiom	12 (12)	1,0±0,4	0,9	0,6-2,1 [1,5]
	HCC	17 (14)	1,0±0,3	0,9	0,5-1,6 [1,1]
Zyste	9 (9)	1,0±0,6	1,1	0,5-2,3 [1,8]	
GRUPPE 2	Gesamt	23 (20)	0,9±0,3	0,8	0,4-1,8 [1,4]
	Hämangiom	6 (6)	0,7±0,2	0,6	0,5-1,0 [0,5]
	HCC	8 (6)	1,1±0,4	0,9	0,6-1,8 [1,2]
	Zyste	9 (9)	0,8±0,2	0,8	0,4-1,2 [0,8]

• *Anzahl der Messungen (Anzahl der Patienten)

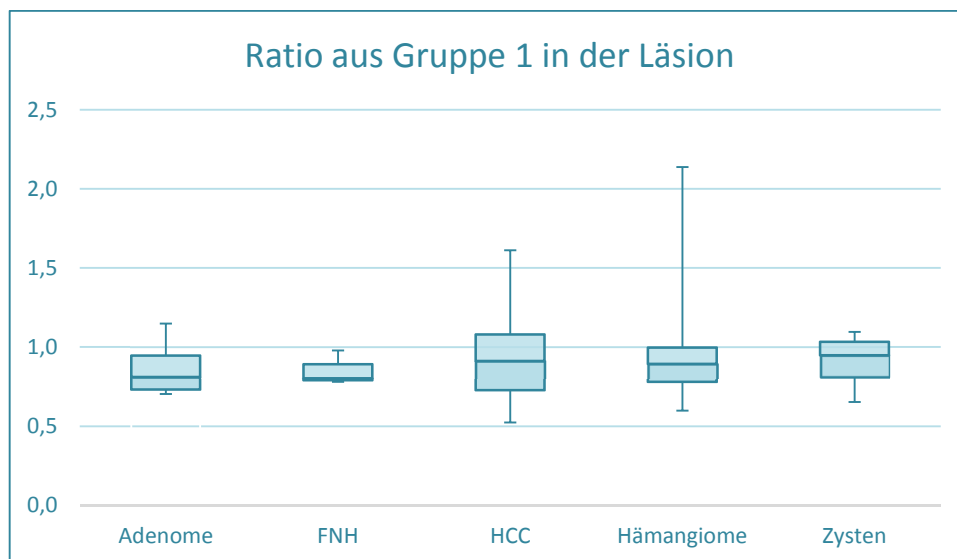


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Verhältnisse (Ratio) aus Gruppe 1 in der Läsion

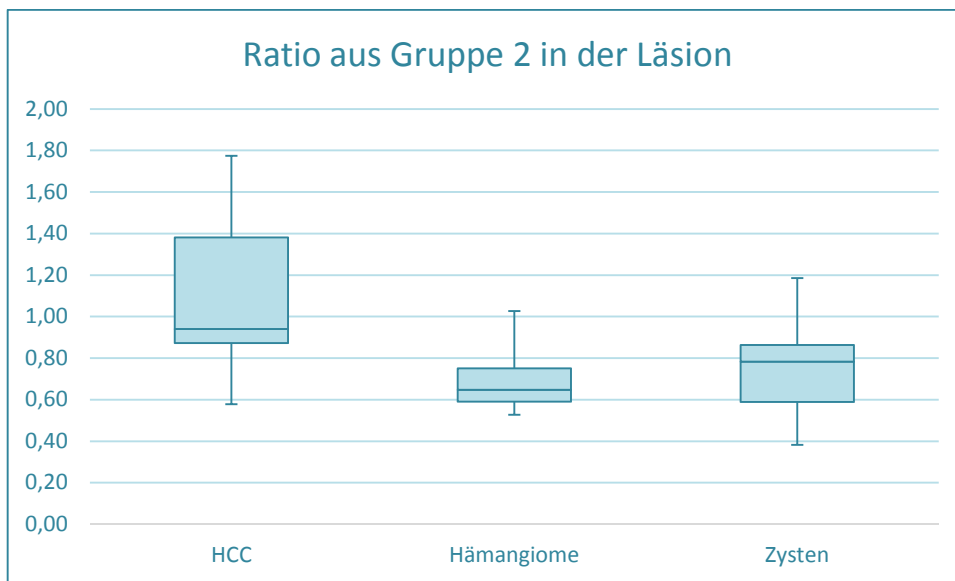


Abbildung 16: Graphische Darstellung der Verhältnisse (Ratio) aus Gruppe 2 in der Läsion

Tabelle 9: Verhältnis (Ratio) ADC/D im Parenchym

Kontrastmittel	Läsion	Anzahl*	MW±StdDev	Median	Min-Max [Range]
GRUPPE 1	Gesamt	45 (36)	0,9±0,2	0,9	0,4-1,9 [1,5]
	Adenom	4 (4)	0,9±0,2	1,0	0,7-1,0 [0,4]
	FNH	3 (3)	0,9±0,2	1,0	0,7-1,1 [0,4]
	Hämangiom	12 (12)	0,9±0,2	0,9	0,5-1,2 [0,7]
	HCC	17 (14)	0,9±0,3	0,9	0,4-1,9 [1,4]
	Zyste	9 (9)	0,9±0,2	0,9	0,7-1,1 [0,4]
GRUPPE 2	Gesamt	23 (20)	0,9±0,4	0,7	0,5-1,9 [1,4]
	Hämangiom	6 (6)	0,9±0,4	0,8	0,6-1,6 [0,9]
	HCC	8 (6)	1,1±0,5	1,0	0,6-1,9 [1,3]
	Zyste	9 (9)	0,7±0,2	0,7	0,5-1,3 [0,8]

• *Anzahl der Messungen (Anzahl der Patienten)

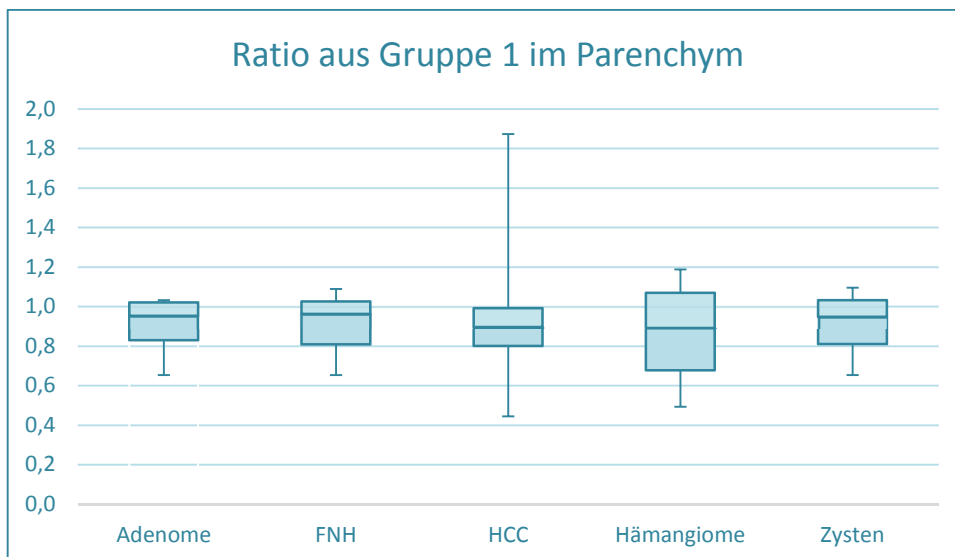


Abbildung 17: Graphische Darstellung der Verhältnisse (Ratio) aus Gruppe 1 im Parenchym

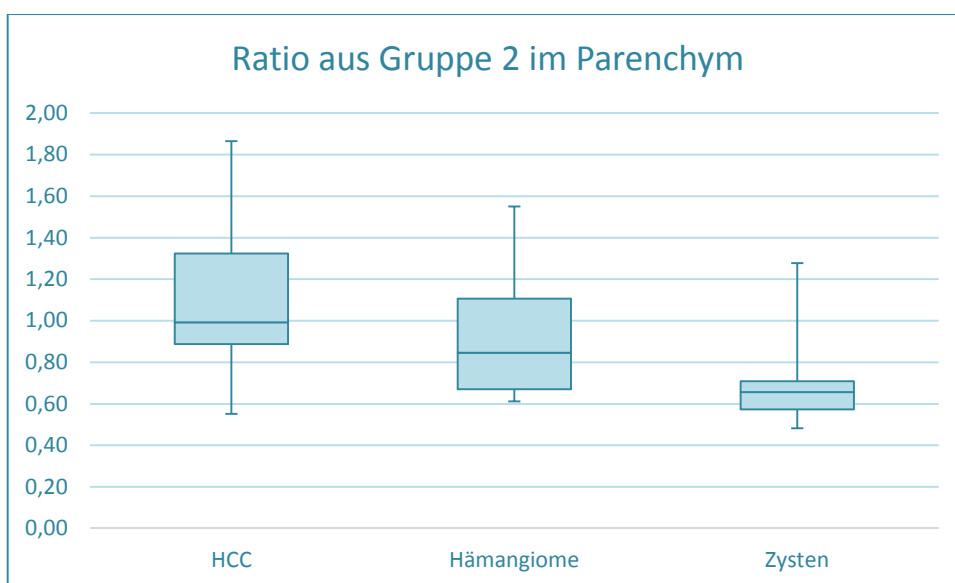


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Verhältnisse (Ratio) aus Gruppe 2 im Parenchym

4.2 Statistische Analyse durch Rangsummentests in den Diffusionskoeffizienten ADC und D

4.2.1 ADC-Wert in der Läsion in Gruppe 1

Diese statistische Analyse untersuchte die Möglichkeit einer Differenzierung unterschiedlicher intrahepatische Läsionen mit Hilfe der herkömmlichen diffusionsgewichteten Bildgebung und des ADC-Wertes innerhalb Gruppe 1. Tabelle 10 zeigt die statistischen Ergebnisse zur oben genannten Untersuchung. Die Zeilen mit fett markierter Schrift verdeutlichen statistisch signifikante Ergebnisse. Die Spalten „Gruppe X“ und „Gruppe Y“ beschreiben die beiden miteinander verglichenen Raumforderungen der Leber. Der p-Wert, welcher in der benachbarten Spalte dargestellt ist, wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests ermittelt. In der Spalte „ Δ “ wird das Erfahrungskriterium nach Hodges und Lehmann aufgeführt. Dieser schätzt die Mediandifferenz mit einer Unter- und Obergrenze des Konfidenzintervalls, welche in den zwei benachbarten Spalten „UK(Δ)“ und „OK(Δ)“ erfasst sind. Die rechte Spalte der Tabelle gibt die ermittelte Rangfolge der einzelnen p-Werte an. Die folgenden Tabellen des Kapitels 4.2 unterliegen diesem Schema und werden im Folgenden nicht mehr explizit erläutert.

Die Analyse demonstrierte demnach die Möglichkeit einer Differenzierung zwischen Adenomen und hepatozellulären Karzinomen und zwischen Adenomen und Zysten unter Verwendung des ADC-Wertes. Des Weiteren zeigten hepatozelluläre Karzinome signifikant niedrigere ADC-Werte im Vergleich mit Hämangiomen und Zysten. Die Untersuchung der Differenzierung zwischen Hämangiomen und Zysten unter Verwendung der herkömmlichen diffusionsgewichteten Bildgebung ergab innerhalb der Gruppe 1 ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse. Die übrigen durchgeführten statistischen Vergleiche erreichten jedoch keine ausreichende Signifikanz.

Tabelle 10: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des ADC-Werts in der Läsion in Gruppe 1

Nummer	Läsion	N	M(i)
1	Adenome	4	1,3
2	FNH	3	1,0
3	HCC	17	0,8
4	Hämangiome	12	1,6
5	Zysten	9	2,6

Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
Adenome	FNH	0,40	0,26	-	-	10
Adenome	HCC	<0,01	0,50	0,3	0,8	4
Adenome	Hämangiome	0,03	-0,26	-0,9	>(-0,1)	7
Adenome	Zysten	0,01	-1,30	-1,9	-0,8	5
FNH	HCC	0,04	0,27	<0,1	0,7	9
FNH	Hämangiome	0,03	-0,48	-1,2	>(-0,1)	8
FNH	Zysten	0,01	-1,46	-2,2	-0,9	6
HCC	Hämangiome	<0,01	-0,78	-1,0	-0,6	1
HCC	Zysten	<0,01	-1,80	-2,2	-1,5	2
Hämangiome	Zysten	<0,01	-0,94	-1,4	-0,7	3

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.2.2 ADC-Wert im Parenchym in Gruppe 1

Die folgende Untersuchung verglich die ermittelten Werte innerhalb des hepatischen Parenchyms unter räumlichem Abstand zu einem von einer Läsion betroffenen hepatischen Gewebe. Es wurden demnach keine Regionen innerhalb der Läsion, sondern Bereiche welche nicht durch die Läsion betroffen waren, miteinander verglichen. Unter Verwendung der herkömmlichen DWI waren die ermittelten Werte in Gruppe 1 innerhalb der nichtbetroffenen Regionen bei der Untersuchung von Adenomen, fokalen nodulären Hyperplasien, hepatozellulären Karzinomen, Hämangiomen und Zysten durchweg ähnlich und erreichten demnach keine statistische Signifikanz.

Tabelle 11: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des ADC-Werts im Parenchym in Gruppe 1

Nummer	Läsion	N	M(i)
1	Adenome	4	1,0
2	FNH	3	1,0
3	HCC	17	1,1
4	Hämangiome	12	1,1
5	Zysten	9	1,8

Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
Adenome	FNH	0,86	0.06	-	-	8
Adenome	HCC	0,46	-0.09	-0,4	0,1	5
Adenome	Hämangiome	0,86	0.02	-0,2	0,3	9
Adenome	Zysten	0,50	-0.04	-0,3	0,2	6
FNH	HCC	0,22	-0.13	-0,5	0,2	2
FNH	Hämangiome	1,00	>(-0.01)	-0,3	0,3	10
FNH	Zysten	0,37	-0.12	-0,4	0,2	4
HCC	Hämangiome	0,13	0.15	>(-0,1)	0,4	1
HCC	Zysten	0,75	0.02	-0,2	0,3	7
Hämangiome	Zysten	0,31	-0.07	-0,3	0,1	3

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.2.3 Diffusionskoeffizient D in der Läsion in Gruppe 1

Die in Tabelle 12 dargestellte Untersuchung analysierte die Differenzierbarkeit intrahepatischer Läsionen durch die Kurtosis-Bildgebung und den dadurch ermittelten Diffusionskoeffizienten D innerhalb der Gruppe 1. Die statistische Analyse mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests demonstrierte sowohl für die Differenzierbarkeit zwischen hepatozellulären Karzinomen und Hämangiomen, als auch zwischen HCCs und Zysten innerhalb des hepatischen Gewebes signifikante Ergebnisse. Die übrigen durchgeführten und dargestellten statistischen Vergleiche ergaben jedoch keine signifikanten Ergebnisse und konnten demnach durch den Diffusionskoeffizienten D nicht sicher voneinander abgegrenzt werden. Sowohl in der Abgrenzbarkeit der Adenome von hepatozellulären Karzinomen, als auch zwischen Adenomen und Zysten und in der Unterscheidung zwischen Hämangiomen und Zysten zeigte sich die Diffusion-Kurtosis-Bildgebung der herkömmlichen diffusionsgewichteten Bildgebung demnach möglicherweise unterlegen. Unter Verwendung des ADC-Wertes konnten im Bereich dieser statistischen Vergleiche signifikante Ergebnisse erzielt werden.

Tabelle 12: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des Diffusionskoeffizienten D in der Läsion in Gruppe 1

Nummer	Läsion	N	M(i)
1	Adenome	4	1,5
2	FNH	3	1,2
3	HCC	17	0,9
4	Hämangiome	12	1,9
5	Zysten	9	3,0

Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
Adenome	FNH	0,63	0.33	-	-	10
Adenome	HCC	0,03	0.66	0,2	1,2	4
Adenome	Hämangiome	0,60	-0.31	-1,0	0,3	9
Adenome	Zysten	0,05	-1.48	-3,4	0,2	5
FNH	HCC	0,15	0.38	-0,2	1,0	8
FNH	Hämangiome	0,14	-0.44	-1,2	0,4	7
FNH	Zysten	0,10	-1.83	-4,2	0,1	6
HCC	Hämangiome	<0,01	-0.92	-1,3	0,5	1
HCC	Zysten	<0,01	-2.11	-3,4	1,1	2
Hämangiome	Zysten	0,02	-1.07	-2,5	0,1	3

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.2.4 Diffusionskoeffizient D im Parenchym in Gruppe 1

Die durchgeführte Analyse verglich die ermittelten Werte innerhalb des hepatischen Parenchyms unter räumlichem Abstand zu pathologischem hepatischen Gewebe. Im Gegensatz zu der in Kapitel 4.2.2 durchgeführten Studie wurde jedoch das Kurtosis Berechnungsmodell und der daraus ermittelte Diffusionskoeffizient D analysiert. In Gruppe 1 waren die ermittelten Werte unter Verwendung dieser Berechnungsmethode innerhalb der nichtbetroffenen Regionen bei der Untersuchung der an Adenomen, fokalen nodulären Hyperplasien, hepatozellulären Karzinomen, Hämangiomen und Zysten erkrankten Patienten durchweg ähnlich und zeigten demnach keine statistische Signifikanz. Dies entspricht den Ergebnissen aus Kapitel 4.2.2 in dem diese Untersuchung unter Verwendung der herkömmlichen DWI und des ADC-Wertes durchgeführt wurde.

Tabelle 13: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des Diffusionskoeffizienten D im Parenchym in Gruppe 1

Nummer	Läsion	N	M(i)
1	Adenome	4	1,0
2	FNH	3	1,0
3	HCC	17	1,3
4	Hämangiome	12	1,1
5	Zysten	9	1,2

Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
Adenome	FNH	0,63	0.04	-	-	7
Adenome	HCC	0,57	-0.19	-0,6	0,5	5
Adenome	Hämangiome	1,00	<0.01	-0,6	0,8	10
Adenome	Zysten	0,50	-0.04	-0,9	0,7	4
FNH	HCC	0,62	-0.21	-0,9	0,7	6
FNH	Hämangiome	0,73	-0.03	-0,7	0,9	9
FNH	Zysten	0,37	-0.17	-0,9	0,9	2
HCC	Hämangiome	0,28	0.18	-0,2	0,5	1
HCC	Zysten	0,67	0.08	-0,3	0,3	8
Hämangiome	Zysten	0,42	-0.10	-0,4	0,2	3

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.2.5 Verhältnis (Ratio) der Diffusionskoeffizienten ADC und D in den Läsionen in Gruppe 1

Für die in Tabelle 14 dargestellte Untersuchung wurden die konventionelle diffusionsgewichtete und die Diffusion-Kurtosis-Bildgebung durch die Erstellung eines Verhältnisses (Ratio) der Werte ADC und D aus Gruppe 1 vereinigt und diese Ratios innerhalb unterschiedlicher intrahepatischer Läsionen statistisch verglichen. Die statistische Analyse ergab keine signifikanten Ergebnisse und der p-Wert lag in der Analyse durchweg bei einem Wert $>0,5$. Dies deutete auf ein ähnliches Differenzierungspotential der beiden bildgebenden Verfahren hin.

Tabelle 14: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der Ratios zwischen ADC und D in der Läsion in Gruppe 1

Nummer	Läsion	N	M(i)
1	Adenome	4	0,8
2	FNH	3	0,8
3	HCC	17	0,9
4	Hämangiome	12	0,9
5	Zysten	9	1,1

Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
Adenome	FNH	0,86	-0.05	-	-	5,0
Adenome	HCC	0,76	-0.04	-0,5	0,2	2,0
Adenome	Hämangiome	0,52	-0.07	-0,4	0,2	1,0
Adenome	Zysten	1,00	<0.01	-0,7	0,4	9,5
FNH	HCC	0,92	-0.06	-0,6	0,3	7,0
FNH	Hämangiome	0,84	-0.01	-0,4	0,2	4,0
FNH	Zysten	0,86	-0.08	-1,3	0,4	6,0
HCC	Hämangiome	0,78	-0.03	-0,2	0,2	3,0
HCC	Zysten	1,00	0.01	-0,4	0,3	9,5
Hämangiome	Zysten	0,97	0.03	-0,3	0,3	8,0

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.2.6 Verhältnis (Ratio) der Diffusionskoeffizienten ADC und D im Parenchym in Gruppe 1

Entsprechend Abschnitt 4.2.5 wurde in dieser Untersuchung erneut zunächst ein Verhältnis (Ratio) aus den Diffusionskoeffizienten der konventionellen diffusionsgewichteten und der Diffusion-Kurtosis-Bildgebung aus Gruppe 1 erstellt. In dieser Studie wurden zur Erstellung der Ratios jedoch die Daten aus dem intrahepatischen Parenchym mit ausreichendem Abstand zu den angegebenen Läsionen verwendet. Wiederum wurden demnach nicht die Läsionen selbst, sondern das Normalgewebe der Leber in Nachbarschaft zur Raumforderung analysiert. Auch in dieser statistischen Auswertung konnten keine signifikanten Ergebnisse errechnet werden. Der ermittelte p-Wert lag durchweg $>0,7$ und wies demnach ebenfalls auf ein vergleichbares Potential der Differenzierungsmöglichkeit durch die beiden Diffusionskoeffizienten ADC und D hin.

Tabelle 15: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der Ratios zwischen ADC und D im Parenchym in Gruppe 1

Nummer	Läsion	N	M(i)
1	Adenome	4	1,0
2	FNH	3	1,0
3	HCC	17	0,9
4	Hämangiome	12	0,9
5	Zysten	9	0,9

Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
Adenome	FNH	1,00	-0.03	-	-	9
Adenome	HCC	0,90	0.03	-0,3	0,2	4
Adenome	Hämangiome	1,00	<0.01	-0,3	0,3	9
Adenome	Zysten	0,94	-0.01	-0,3	0,2	5
FNH	HCC	0,84	0.03	-0,4	0,3	2
FNH	Hämangiome	0,95	0.03	-0,3	0,4	6
FNH	Zysten	1,00	0.00	-0,4	0,3	9
HCC	Hämangiome	0,98	0.02	-0,1	0,2	7
HCC	Zysten	0,75	-0.02	-0,2	0,2	1
Hämangiome	Zysten	0,86	-0.01	-0,2	0,2	3

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.2.7 ADC-Wert in der Läsion in Gruppe 2

Die folgenden Abschnitte des Kapitels 4.2 unterscheiden sich in erster Linie durch die Verwendung des Kontrastmittels Gadotersäure anstelle von Gadoxetsäure zur Datenerhebung. Des Weiteren standen keine Daten aus der Untersuchung von Adenomen und fokalen nodulären Hyperplasien zur Verfügung, sodass sich die folgenden Untersuchungen auf den statistischen Vergleich von hepatozellulären Karzinomen, Hämangiomen und Zysten beschränkten.

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse der Untersuchung 4.2.7 dargestellt. In dieser Studie wurde unter Verwendung der herkömmlichen diffusionsgewichteten Bildgebung und des daraus ermittelten ADC-Wertes der Gruppe 2 die Möglichkeit der Differenzierbarkeit von HCCs, Hämangiomen und Zysten innerhalb der Leber analysiert. Die Analyse zeigte in allen Gruppen statistisch signifikante Ergebnisse. Dies belegte die Möglichkeit der Unterscheidung der HCCs von Hämangiomen und von Zysten sowie der Unterscheidung von Hämangiomen und Zysten untereinander mit Hilfe dieser Bildgebungsstrategie.

Tabelle 16: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des ADC-Wertes in der Läsion in Gruppe 2

Nummer	Läsion	N	M(i)
1	HCC	8	0,9
2	Hämangiome	6	1,9
3	Zysten	9	3,0

Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
HCC	Hämangiome	<0,01	-1,05	-1,5	-0,5	2
HCC	Zysten	<0,01	-1,98	-2,4	-1,6	1
Hämangiome	Zysten	<0,01	-0,93	-1,5	-0,5	3

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.2.8 ADC-Wert im Parenchym in Gruppe 2

Im Nachfolgenden wurden die ADC-Werte der Gruppe 2 innerhalb des hepatischen Normalgewebes in ausreichendem Abstand zu einer Raumforderung der Leber analysiert. Entsprechend den vorherigen Untersuchungen konnten auch in dieser Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die ADC-Werte zwischen den Parenchymenten in der Nähe zu den angegebenen Läsionen aufgezeigt werden.

Tabelle 17: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des ADC-Werts im Parenchym in Gruppe 2

Nummer	Läsion	N	M(i)
1	HCC	8	1,0
2	Hämangiome	6	1,0
3	Zysten	9	1,2

Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
HCC	Hämangiome	0,57	0,04	-0,2	0,4	3
HCC	Zysten	0,54	-0,14	-0,3	0,2	2
Hämangiome	Zysten	0,27	-0,15	-0,5	0,2	1

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediendifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.2.9 Diffusionskoeffizient D in der Läsion in Gruppe 2

Unter Verwendung der Diffusion-Kurtosis-Bildgebung konnten in Gruppe 2 folgende Ergebnisse erzielt werden. Die Analyse demonstrierte statistisch signifikante Ergebnisse sowohl in der Unterscheidung zwischen hepatozellulären Karzinomen und Hämangiomen, als auch zwischen HCCs und Zysten. In der Differenzierbarkeit der Hämangiome von Zysten erreichten die Daten jedoch kein signifikantes Niveau. Durch die Nutzung des ADC-Wertes konnte in dieser Fragestellung jedoch eine statistische Signifikanz erreicht werden, sodass dieses Resultat auf eine mögliche Unterlegenheit der Kurtosis-Bildgebung hinweisen könnte.

Tabelle 18: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des Diffusionskoeffizienten D in der Läsion in Gruppe 2

Nummer	Läsion	N	M(i)			
1	HCC	8	0,9			
2	Hämangiome	6	3,3			
3	Zysten	9	4,1			
Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
HCC	Hämangiome	<0,01	-2,26	-3,1	-0,8	2
HCC	Zysten	<0,01	-2,86	-3,8	-2,2	1
Hämangiome	Zysten	0,14	-1,18	-2,7	0,3	3

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.2.10 Diffusionskoeffizient D im Parenchym in Gruppe 2

Die folgende Untersuchung analysierte den Diffusionskoeffizienten D aus Gruppe 2 innerhalb des hepatischen Normalgewebes in ausreichendem Abstand zu einer Raumforderung der Leber. Auch in dieser Untersuchung konnte, entsprechend den vorherigen Analysen, keine signifikante Unterscheidung zwischen den Parenchymwerten in der Nähe zu den angegebenen Läsionen demonstriert werden.

Tabelle 19: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung des Diffusionskoeffizienten D im Parenchym in Gruppe 2

Nummer	Läsion	N	M(i)
1	HCC	8	1,0
2	Hämangiome	6	1,1
3	Zysten	9	1,9

Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
HCC	Hämangiome	0,75	-0,10	-0,8	0,7	3
HCC	Zysten	0,05	-0,76	-1,3	>(-0,1)	1
Hämangiome	Zysten	0,18	-0,55	-1,4	0,4	2

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.2.11 Verhältnis (Ratio) der Diffusionskoeffizienten ADC und D in den Läsionen in Gruppe 2

Zur Analyse der hier aufgeführten Studie wurde zunächst ein Verhältnis (Ratio) der Diffusionskoeffizienten ADC, ermittelt aus der herkömmlichen diffusionsgewichteten Bildgebung, und aus D, errechnet aus dem Diffusion-Kurtosis-Modell, gebildet. Für die Erstellung dieser Ratios wurden die Daten aus Gruppe 2 innerhalb der angegebenen Läsionen verwendet. Die Ratios innerhalb der intrahepatischen Raumforderungen wurden statistisch verglichen und analysiert. Die Analyse ergab keine signifikanten Ergebnisse, was ein ähnliches Differenzierungspotential der beiden bildgebenden Verfahren belegte.

Tabelle 20: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der Ratios zwischen ADC und D in der Läsion in Gruppe 2

Nummer	Läsion	N	M(i)			
1	HCC	8	0,9			
2	Hämangiome	6	0,7			
3	Zysten	9	0,8			
Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
HCC	Hämangiome	0,08	0,33	>(-0,1)	0,8	1
HCC	Zysten	0,09	0,28	>(-0,1)	0,7	2
Hämangiome	Zysten	0,53	-0,08	-0,3	0,2	3

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.2.12 Verhältnis (Ratio) der Diffusionskoeffizienten ADC und D im Parenchym in Gruppe 2

Entsprechend der vorherigen Untersuchung wurden in der hier aufgeführten Analyse zunächst die Ratios aus den beiden Diffusionskoeffizienten ADC und D erstellt. Im Gegensatz zur Studie aus Kapitel 4.2.11 wurden jedoch die Daten aus dem umgebenden Normalparenchym in ausreichendem Abstand zu den aufgeführten intrahepatischen Läsionen verwendet. Auch diese Analyse konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied durch Verwendung der Ratios ermitteln. Dies belegte demnach ein ähnliches Differenzierungspotential der beiden bildgebenden Verfahren.

Tabelle 21: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der Ratios zwischen ADC und D im Parenchym in Gruppe 2

Nummer	Läsion	N	M(i)
1	HCC	8	1,0
2	Hämangiome	6	0,9
3	Zysten	9	0,7

Gruppe X	Gruppe Y	p-Wert	Δ	UK(Δ)	OK(Δ)	Rang
HCC	Hämangiome	0,49	0,21	-0,4	0,7	3
HCC	Zysten	0,02	0,38	0,1	1,0	1
Hämangiome	Zysten	0,22	0,18	>(-0,1)	0,6	2

- N: Anzahl der Werte
- M: Median
- p-Wert: 2-Gruppenvergleich mit Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- Δ : Schätzer der Mediandifferenz nach Hodges-Lehmann
- UK(Δ): Untergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- OK(Δ): Obergrenze des Konfidenzintervalls für Δ
- Niveau $1-\alpha = 0,95$
- Rang: Rangfolge der einzelnen p-Werte
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter Berücksichtigung der Mehrfachvergleiche (nach Bonferroni-Holm) unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.3 Vergleichende statistische Analyse durch Rangsummentests der Diffusionskoeffizienten

4.3.1 Rangsummentest von ADC gegen D in Gruppe 1

In Kapitel 4.3.1 und 4.3.2 werden die Ergebnisse der direkten vergleichenden Analyse der beiden Diffusionskoeffizienten ADC und D dargestellt. Die Evaluation erfolgte unter Verwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Wie in Tabelle 22 dargestellt, wurden zu diesem Zweck die Diffusionskoeffizienten innerhalb der Läsionen und innerhalb des gesunden Parenchyms in ausreichendem Abstand zu den angegebenen intrahepatischen Läsionen analysiert. Zusätzlich wurde das Verhältnis (Ratio) aus den Koeffizienten gebildet und anschließend statistisch mit den Werten innerhalb des Normalparenchyms verglichen. Diese Untersuchung wurde innerhalb der Gruppe 1 jeweils bei fünf unterschiedlichen intrahepatischen Läsionen durchgeführt. Es handelte sich dabei um Adenome, fokale noduläre Hyperplasien, hepatozelluläre Karzinome, Hämangiome und Zysten innerhalb der Leber. Der Aufbau und Inhalt der jeweiligen Spalten sind der Tabellenbeschreibung zu entnehmen. Statistisch signifikante Resultate werden durch die fett markierte Schrift signalisiert. Die folgenden Tabellen dieses Kapitels folgen alle dem gleichen Aufbau und werden daher nicht mehr gesondert erläutert.

Die statistische Analyse mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests zeigte im direkten Vergleich der Diffusionskoeffizienten innerhalb der jeweiligen Läsion keine signifikanten Unterschiede. Die Ränge der untersuchten Werte D und ADC unterschieden sich demnach nicht. In der Analyse des normalen Parenchyms durch die ADC- und D-Werte konnte nur in der Gruppe der hepatozellulären Karzinome ein signifikantes Ergebnis erzielt und ein Unterschied der beiden Verfahren detektiert werden. Der statistische Vergleich der Ratios der beiden Diffusionskoeffizienten aus der jeweils angegebenen Läsion mit den Ratios innerhalb des gesunden Leberparenchyms ergab keinen signifikanten Unterschied und bewies demnach die Äquivalenz beider Bildgebungsstrategien.

Tabelle 22: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung von ADC getestet gegen D in der Läsion in Gruppe 1

Testparameter	Läsion	Wertepaare	Schätzer ¹	95%-KI ²	p-Wert ³	p-Wert ⁴
ADC/D	Adenome	4	-0,26	-	0,25	0.14
	FNH	3	-0,22	-	0,25	0.11
	HCC	17	-0,12	-0,30 - 0,03	0,09	0.08
	Hämangiome	12	-0,21	-0,49 - 0,20	0,23	0.21
	Zysten	9	-0,60	-1,60 - 0,70	0,43	0.37
ADC/D im Parenchym	Adenome	4	-0,08	-	0,63	0.47
	FNH	3	-0,17	-	0,75	0.59
	HCC	17	-0,15	-0,30 - 0,00	0,04	0,04
	Hämangiome	12	-0,18	-0,43 - 0,02	0,09	0.08
	Zysten	9	-0,15	-0,41 - 0,04	0,20	0.17
Ratio von ADC/D gegen Parenchym-Werte	Adenome	4	-0,03	-	0,63	0.47
	FNH	3	-0,03	-	1,00	1.00
	HCC	17	0,08	-0,08 - 0,23	0,24	0.23
	Hämangiome	12	0,04	-0,10 - 0,36	0,52	0.48
	Zysten	9	0,06	-0,19 - 0,59	0,57	0.51

- ¹Schätzer der Mediendifferenzen
- ²KI=Konfidenzintervall zum Niveau 95% (Hodges & Lehmann)
- ³p-Wert exakt (Fisher)
- ⁴p-Wert approximativ (Bindungs-korrigiert nach Cureton & Kendall)
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.3.2 Rangsummentest von ADC gegen D in Gruppe 2

Tabelle 23 zeigt die Ergebnisse der in Kapitel 4.3.1 beschriebenen statistischen Analyse mit den Werten aus Gruppe 2. Untersucht wurden die beiden Verfahren der diffusionsgewichteten Bildgebung bei hepatozellulären Karzinomen, Hämangiomen und Zysten innerhalb des hepatischen Gewebes. Der statistische Vergleich der Diffusionskoeffizienten ADC und D innerhalb des erkrankten Gewebes zeigte bei Zysten eindeutig signifikante Ergebnisse. Innerhalb dieser Strukturen konnten die Ränge der beiden Diffusionskoeffizienten aus Gruppe 2 unterschieden werden. In der Analyse der Koeffizienten innerhalb der Hämangiome konnte nur unter Berücksichtigung des approximativen p-Wertes, welcher nach Cureton und Kendall bindungskorrigiert wurde, ein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Der exakte p-Wert nach Fisher zeigte in diesem Fall keinen eindeutigen Unterschied der Bildgebungsstrategien. In der statistischen Analyse von ADC und D innerhalb des Parenchyms, in ausreichendem Abstand zu den angegebenen Läsionen, konnte bei zystisch befallenem Lebergewebe ein signifikanter Unterschied demonstriert werden. In hepatischem Gewebe, welches von hepatozellulären Karzinomen oder Adenomen befallen war, zeigte sich in dieser Untersuchung kein Unterschied zwischen der Kurtosis und der konventionellen DWI. Auch unter Bildung von Ratios und dem anschließenden statistischen Vergleich mit den Werten innerhalb des Parenchyms konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden, was ein ähnliches Potential in der Möglichkeit der Differenzierung aufzeigte.

Tabelle 23: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung von ADC getestet gegen D in der Läsion in Gruppe 2

Testparameter	Läsion	Wertepaare	Schätzer ¹	95%-KI ²	p-Wert ³	p-Wert ⁴
ADC/D	HCC	8	-0,05	-0,40 - 0,26	0,84	0,78
	Hämangiome	6	-1,10	-1,86 - 0,05	0,06	0,05
	Zysten	9	-0,99	-2,76 - (-0,19)	0,02	0,02
ADC/D im Parenchym	HCC	8	0,01	-0,45 - 0,34	1,00	1,00
	Hämangiome	6	-0,29	-0,72 - 0,12	0,22	0,17
	Zysten	9	-0,65	-0,98 - (-0,25)	0,01	0,02
Ratio von ADC/D gegen Parenchym-Werte	HCC	8	-0,04	-0,82 - 0,75	0,95	0,89
	Hämangiome	6	-0,25	-0,78 - 0,06	0,22	0,17
	Zysten	9	0,04	-0,15 - 0,24	0,25	0,21

- ¹ Schätzer der Mediandifferenzen
- ² KI=Konfidenzintervall zum Niveau 95% (Hodges & Lehmann)
- ³ p-Wert exakt (Fisher)
- ⁴ p-Wert approximativ (Bindungs-korrigiert nach Cureton & Kendall)
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.3.3 Rangsummentest der Diffusionskoeffizienten in der Läsion gegen die Werte innerhalb des Parenchyms in Gruppe 1

Die statistische Analyse, welche in Kapitel 4.3.3 und 4.3.4 dargestellt ist, untersuchte objektiv die Möglichkeit einer Differenzierung des erkrankten Gewebes von nichtbefallenem Normalgewebe der Leber. Diese Untersuchung wurde für die konventionelle diffusionsgewichtete Bildgebung und die Kurtosis-Bildgebung durchgeführt. Unter Verwendung der Daten aus Gruppe 1 wurden Patienten untersucht, deren Leber von Adenomen, fokalen nodulären Hyperplasien, hepatozellulären Karzinomen, Hämangiomen oder von Zysten befallen war.

Die Analyse demonstrierte eine signifikante Abgrenzbarkeit von hepatozellulären Karzinomen, Hämangiomen und Zysten durch die herkömmliche DWI. Die Evaluation bei Adenomen und FNHs konnte jedoch keine Signifikanz erreichen. Eine objektive Differenzierung dieser Strukturen von gesundem Gewebe der Leber konnte demnach durch die ADC-Werte nicht bewiesen werden. Die Analyse der Kurtosis-Bildgebung zeigte ebenfalls signifikante Ergebnisse in der Differenzierung von hepatozellulären Karzinomen, Hämangiomen und Zysten von gesundem Parenchym der Leber. Die Abgrenzbarkeit der Adenome und fokalen nodulären Hyperplasien von gesundem Gewebe konnte auch durch den Diffusionskoeffizienten D statistisch nicht bewiesen werden. Auch die Bildung der Ratios aus beiden Diffusionskoeffizienten und der anschließende Vergleich mit den Werten innerhalb des Normalparenchyms der Leber zeigte in dieser Gruppe keine signifikanten Resultate. Insbesondere die hohen p-Werte in dieser Analyse belegten ein ähnliches Differenzierungspotential der beiden Verfahren. Die beschriebenen Ergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der verschiedenen Diffusionskoeffizienten in der Läsion getestet gegen die Diffusionskoeffizienten innerhalb des Parenchyms in Gruppe 1

Testparameter	Läsion	Wertepaare	Schätzer ¹	95%-KI ²	p-Wert ³	p-Wert ⁴
ADC Läsion/ADC Parenchym	Adenome	4	0,25	-	0,13	0,07
	FNH	3	0,09	-	0,25	0,11
	HCC	17	-0,39	-0,49 - (-0,30)	<0,01	<0,01
	Hämangiome	12	0,57	0,38 - 1,03	<0,01	<0,01
	Zysten	9	1,53	0,98 - 2,08	<0,01	<0,01
D Läsion/D Parenchym	Adenome	4	0,35	-	0,13	0,07
	FNH	3	0,08	-	1,00	1,00
	HCC	17	-0,47	-0,60 - (-0,30)	<0,01	<0,01
	Hämangiome	12	0,62	0,14 - 1,12	0,02	0,02
	Zysten	9	1,90	0,50 - 3,30	<0,01	0,01
Ratio von ADC/D gegen Parenchym-Werte	Adenome	4	-0,03	-	0,63	0,47
	FNH	3	-0,03	-	1,00	1,00
	HCC	17	0,08	-0,08 - 0,23	0,24	0,23
	Hämangiome	12	0,04	-0,10 - 0,36	0,52	0,48
	Zysten	9	0,06	-0,19-0,59	0,57	0,51

- ¹Schätzer der Mediandifferenzen
- ²KI=Konfidenzintervall zum Niveau 95% (Hodges & Lehmann)
- ³p-Wert exakt (Fisher)
- ⁴p-Wert approximativ (Bindungs-korrigiert nach Cureton & Kendall)
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

4.3.4 Rangsummentest der Diffusionskoeffizienten in der Läsion gegen die Werte innerhalb des Parenchyms in Gruppe 2

Tabelle 25 demonstriert, analog zur Evaluation in Kapitel 4.3.3, die Abgrenzbarkeit der Läsionen von gesundem Gewebe der Leber durch die konventionelle DWI und die Kurtosis-Bildgebung mit den Daten aus Gruppe 2. Bei den untersuchten Läsionen handelte es sich um hepatozelluläre Karzinome, Hämangiome und Zysten. Mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests konnte sowohl die Möglichkeit der Differenzierung zwischen Hämangiomen und normalem Leberparenchym, als auch Differenzierungsmöglichkeit zwischen Zysten und gesundem Gewebe mit ausreichender Signifikanz bewiesen werden. Diese Ergebnisse waren bei beiden Bildgebungsstrategien äquivalent. In der Analyse der Abgrenzbarkeit der hepatozellulären Karzinome von hepatischem Normalparenchym konnte sowohl bei Verwendung der Kurtosis-Bildgebung, als auch bei Nutzung der konventionelle DWI keine Signifikanz erreicht werden. Auch die Untersuchung nach Bildung von Ratios aus den ADC- und D-Werten innerhalb der Läsionen und dem anschließenden Vergleich mit den Ratios der Parenchymwerte war ohne erreichte Signifikanz. Diese deutete erneut auf ein ähnliches Potential der Differenzierungsmöglichkeit mit Hilfe der beiden Diffusionskoeffizienten ADC und D hin.

Tabelle 25: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zur Untersuchung der verschiedenen Diffusionskoeffizienten in der Läsion getestet gegen die Diffusionskoeffizienten innerhalb des Parenchyms in Gruppe 2

Testparameter	Läsion	Wertepaare	Schätzer ¹	95%-KI ²	p-Wert ³	p-Wert ⁴
ADC Läsion/ADC Parenchym	HCC	8	-0,09	-0,32 - 0,12	0,25	0,21
	Hämangiome	6	0,94	0,67 - 1,96	0,03	0,03
	Zysten	9	1,90	1,43 - 2,25	<0,01	0,01
D Läsion/D Parenchym	HCC	8	-0,06	-0,71 - 0,65	0,95	0,89
	Hämangiome	6	1,80	0,60 - 3,00	0,03	0,03
	Zysten	9	2,28	1,45 - 3,79	<0,01	<0,01
Ratio von ADC/D gegen Parenchym-Werte	HCC	8	-0,04	-0,82 - 0,75	0,95	0,89
	Hämangiome	6	-0,25	-0,78 - 0,06	0,22	0,17
	Zysten	9	0,04	-0,15 - 0,24	0,25	0,21

- ¹ Schätzer der Mediandifferenzen
- ² KI=Konfidenzintervall zum Niveau 95% (Hodges & Lehmann)
- ³ p-Wert exakt (Fisher)
- ⁴ p-Wert approximativ (Bindungs-korrigiert nach Cureton & Kendall)
- Zeilen mit fett markierten Zahlen demonstrieren Signifikanz unter verwendetem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

Zusammenfassend zeigte die statistische Analyse der beiden untersuchten Verfahren der diffusionsgewichteten Bildgebung vergleichbare Ergebnisse. Der in Kapitel 4.3 dargestellte direkte Vergleich der Diffusionskoeffizienten ADC und D konnte in weiten Teilen ein äquivalentes Ergebnis in der bildgebenden Darstellung der Läsionen belegen. Insbesondere die Analyse der Ratios deuteten in sämtlichen Untersuchungen auf ein vergleichbares Differenzierungspotential durch die beiden Diffusionskoeffizienten hin.

5. Diskussion

Die Magnetresonanzbildgebung bewährte sich in den letzten Jahrzehnten als essentielles diagnostisches Mittel im klinischen Alltag zur Beantwortung verschiedenster Fragestellungen. Neben einer hochauflösenden Darstellung der Morphologie erlauben spezielle Sequenztechniken, wie die diffusionsgewichtete Bildgebung, auch die Erfassung sogenannter funktioneller Parameter, wie die Messung der Brown'schen Molekularbewegung, die eine Aussage über die mikrostrukturelle Gewebeintegrität beziehungsweise die Zellularität geben kann. Ursprünglich wurden die diffusionsgewichteten Sequenzen hauptsächlich zur Darstellung ischämischer Veränderungen im Gehirn verwendet [Brittain13; Hochberg12]. Insbesondere in der Apoplexdiagnostik entwickelte sich die MRT seit den 1990er Jahren zum Goldstandard. Durch den Sauerstoffmangel, aufgrund der Durchblutungsstörung, entsteht ein Versagen der energieabhängigen Ionenkanäle und dadurch ein Wassereinstrom in die Zelle. Dieses zytotoxische Ödem und die daraus resultierende Verkleinerung des Extrazellulärraums führt zu einer Verminderung des ADC-Wertes. Die Reduktion des Diffusionskoeffizienten, welcher durch die DWI bereits innerhalb weniger Minuten nach Eintreten der hypoxischen Stoffwechsellaage zu verzeichnen ist führt zu einer sehr guten Sensitivität in der Frühdiagnostik von Schlaganfällen [Thomalla09].

Kociemba et al. und Laissy et al. benutzten die diffusionsgewichtete Bildgebung in ihrer Studie auch zur Darstellung ischämischer Veränderungen im Herzmuskel nach einem myokardialen Ereignis. Laissy et al. verwendeten die DWI zur Untersuchung akuter, subakuter und bereits chronifizierter Myokardinfarkte. Die Studie zeigte die Möglichkeit auf akute von bereits abgelaufenen Infarkten des Herzmuskels zu unterscheiden. Dadurch können sich im klinischen Alltag Konsequenzen für die Dringlichkeit und die Auswahl weiterer diagnostischer und therapeutischer Verfahren, wie beispielsweise der Herzkatheteruntersuchung, ergeben [Laissy13]. In der von Kociemba et al. durchgeführten Studie lag der Schwerpunkt in der Darstellung akuter Infarkte des myokardialen Gewebes. Die Studie verglich die Möglichkeit des Nachweises perivaskulärer Ödeme durch die DWI mit T2-gewichteten Sequenzen [Kociemba13]. Diese Ödeme treten rasch nach dem Verschluss eines arteriellen Blutgefäßes auf und stellen, neben der EKG- und laborchemischen Diagnostik, eine weitere Möglichkeit in der Früherkennung eines Herzinfarktes dar [Mörl81].

Auch in der Diagnostik maligner Raumforderungen zeigte die diffusionsgewichtete Bildgebung in verschiedenen Studien positive Ergebnisse. So konnte beispielsweise eine Studie von Kenis et al. die Gleichwertigkeit der DWI mit der konventionellen Magnetresonanztomographie unter Verwendung von Gadolinium als Kontrastmittel bei der Darstellung intrahepatischer Metastasen beweisen und zeigte die Möglichkeit einer alleinigen Anwendung dieses Verfahrens ohne kontrastverstärkende Substanzen [Kenis12]. Zwar gelten die zur MRT verwendeten Kontrastmittel im Vergleich zu Röntgenkontrastmitteln als verträglich, dennoch bestehen Einschränkungen in der Verwendbarkeit dieser Medikamente. Bongartz et al. wiesen 2008 auf den Zusammenhang zwischen der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) und der Verwendung von Gadolinium bei niereninsuffizienten Patienten hin. Zur Hochrisikogruppe zählen demnach Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als $30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Die Pathogenese dieser Erkrankung ist bisher nicht abschließend geklärt. Dennoch scheint die verlängerte Halbwertszeit des Gadoliniums durch eine verzögerte renale Elimination und die Ablagerung des Kontrastmittels im Gewebe als eindeutiger Trigger der NSF identifiziert zu sein [Bongartz08]. Des Weiteren bestätigte 2014 eine Studie die Gefahr von Ablagerungen im Gehirn durch wiederholte Anwendung der Substanz. Kanda et al. konnten Hyperintensitäten im Globus pallidus und im Nucleus dentatus nachweisen, die mit der Verwendung des Kontrastmittels im Zusammenhang stehen. Ob und wie sich diese Ablagerung klinisch auswirken ist bisher jedoch noch unklar [Kanda14]. Bonekamp et al. beschäftigten sich mit der Detektion malignomverdächtiger Läsionen in verschiedenen Organstrukturen. Durch die Studie konnte die Möglichkeit der Visualisierung von Neoplasien der Brust, der Prostata, der Strukturen des weiblichen Beckens sowie der Blase und Niere durch die diffusionsgewichtete Bildgebung demonstriert werden. Die Studie beschäftigte sich jedoch nicht mit der Darstellung der Läsionen durch die Kurtosis-Bildgebung. Trotzdem ist dies ein Beispiel für die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der diffusionsgewichteten Sequenzen im abdominalen Bereich [Bonekamp12].

Die Kurtosis-Bildgebung wurde bisher hauptsächlich zur Visualisierung pathologischer zerebraler Veränderungen angewendet. So konnten Sun et al. in ihrer 2014 angefertigten Studie die klinische Relevanz der DKI zur Diagnostik von Schlaganfällen bestätigen. Durch den Vergleich dieser Bildgebungsstrategie mit der DWI konnten Rückschlüsse auf das neurologische Outcome der Patienten gezogen werden. Demnach zeigten Patienten mit einer Änderung des Diffusionskoeffizienten, welcher durch die DKI ermittelt wurde, schlechtere Ergebnisse nach einer frühzeitigen Reperfusion als Patienten mit ausschließlich veränderten ADC-Werten. Darüber hinaus wurde das sogenannte „fast DKI“, welches eine beschleunigte Bilddatenakquisition ermöglichte, untersucht. Durch die notwendige Erfassung mehrerer DWI Darstellungen unter Verwendung unterschiedlicher b-Werte zur Erstellung der

DKI-Bildgebung lag die Akquisitionszeit bei etwa 6 Minuten. Durch die Verwendung weniger b-Werte und die Berechnung der DKI durch das sogenannte Fitting konnte die Akquisitionszeit auf etwa 2 Minuten reduziert werden [Sun14]. Durch Wang et al. wurde eine weitere Studie vorgestellt, welche die Anwendung der DKI in der Diagnostik der Parkinson-Krankheit zeigte. Die pathologischen Veränderungen im Bereich der Basalganglien konnten durch die Diffusion-Kurtosis-Bildgebung mit hoher Spezifität und hoher Sensitivität nachgewiesen werden. Dadurch könnte die DKI die Diagnostik von Patienten mit Parkinson in Zukunft verbessern und vereinfachen. Eine Erklärung hierfür könnte einerseits der Verlust von Nervenzellen und die Reduktion neuronaler Komplexität der Substantia nigra sein, welcher mit einer Erhöhung der Kurtosis einhergeht. Des Weiteren ist die Parkinson-Krankheit durch eine Reduktion des Eisengehaltes in dieser Hirnregion gekennzeichnet. Dies führt zu einer Verringerung des SNR und dadurch ebenfalls zu einer artifiziellen Steigerung der Kurtosis [Wang, Jiun-Jie11]. Einen weiteren Bereich der Anwendung dieser Bildgebungsmethode zeigten Helpert et al. in ihrer Studie. Die DKI-Bildgebung wurde in der Untersuchung zur Darstellung zentralnervöser Strukturen bei erwachsenen Patienten mit einer Aufmerksamkeits-Defizit-Störung (ADS) angewandt. Dadurch konnte eine Verbesserung in der Differenzierung der Gewebeveränderung des Patientenkollektivs auf mikrostruktureller Ebene im Vergleich zur DWI-Bildgebung demonstriert werden [Helpert11].

Des Weiteren liegen bereits Studien vor, welche sich mit der Kurtosis-Bildgebung im abdominalen Bereich beschäftigen. So konnten Goshima et al. durch ihre Studie die Möglichkeit des Nachweises eines Therapieansprechens durch die DKI bei malignen Raumforderungen der Leber nachweisen [Goshima15]. Rosenkrantz et al. untersuchten zudem bereits hepatozelluläre Karzinome der Leber und evaluierten die Möglichkeit der Untersuchung durch die DKI mit der herkömmlichen DWI. Allerdings erfolgte die Studie an explantierten Tumoren und ist demnach nicht uneingeschränkt auf die in vivo Diagnostik übertragbar [2Rosenkrantz12]. Eine differentialdiagnostische Untersuchung durch die DKI könnte zu erheblichen Fortschritten in der diagnostischen Sicherheit intraabdomineller Raumforderungen beitragen. Die Biopsie eines Tumors unklarer Ätiologie stellt den Goldstandard dar, ist jedoch auch mit Problemen und Risiken, wie Blutung oder der Tumoraussaat in den Stichkanal verbunden. Eine nicht invasive Möglichkeit der sicheren Diagnostik ist demnach wünschenswert. Eine vergleichende Studie der beiden diffusionsgewichteten Modelle, DWI und DKI, zur Differentialdiagnostik verschiedener maligner und benignen Raumforderungen der Leber in vivo wurde jedoch bisher nicht durchgeführt. Die Evaluation dieser Thematik war Ziel dieser Arbeit.

Die konventionelle diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) nimmt zur Berechnung des apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) einen monoexponentiellen Signalabfall und die

Gauß'sche Wahrscheinlichkeitsverteilung der diffundierenden Moleküle an. Diese Annahme ist jedoch nur bei freier Diffusion korrekt. Da die molekularen Wasserteilchen bei der zufälligen Bewegung im Raum einerseits auf Zellmembranen und andererseits auch auf größere Makromoleküle stoßen können entspricht die Annahme dieses Modells nicht exakt den Gegebenheiten innerhalb des menschlichen Körpers. Die genannten Restriktionen und Hindernisse im untersuchten Gewebe führen zu einer Einschränkung der freien Diffusion [Lu06; Jensen05]. Diese molekularen Gegebenheiten könnten jedoch wichtige Informationen in der Untersuchung von Raumforderungen liefern. Karzinome beispielsweise zeichnen sich häufig durch einen kompakten Zellverband aus. Eine Bildgebung, welche Hinweise auf diese Veränderungen in Bezug auf die Reduktion der freien Diffusion liefert, könnte demnach in der Diagnostik von Neoplasien bedeutsam sein. Die 2005 durch Jensen et al. vorgestellte Diffusion-Kurtosis-Bildgebung (DKI) berücksichtigt diese Restriktionen als Abweichung von der Gauß'schen Wahrscheinlichkeitsverteilung, welche bei freier Diffusion anzunehmen wäre.

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Evaluation der bildgebenden Darstellung von Adenomen, hepatozellulären Karzinomen, Hämangiomen, fokalen nodulären Hyperplasien und Zysten innerhalb der Leber durch die konventionelle diffusionsgewichtete Bildgebung und den errechneten ADC-Wert und durch die Diffusion-Kurtosis-Bildgebung und den daraus errechneten Diffusionskoeffizienten D. Für die DKI wurde eine OpenSource Zusatzsoftware für OsiriX verwendet, sodass keine zusätzlichen Sequenzen oder zusätzliche Akquisitionszeit notwendig waren. Es wurden demnach b-Werte bis zu 1000 s/mm^2 für die Errechnung des Kurtosis-Modells verwendet. Dies unterscheidet diese Studie zusätzlich von zahlreichen anderen Studien zu dieser Methode der diffusionsgewichteten Bildgebung. Sowohl Goshima et al. als auch Rosenkrantz et al. verwendeten in ihren Studien zur Untersuchung der abdominellen Läsionen wesentlich höhere b-Werte bis 2000 s/mm^2 [2Rosenkranz12; Goshima15]. Durch eine geringere Anzahl der akquirierten b-Werte und die Errechnung der Kurtosis-Daten aus der herkömmlichen DWI kann eine Reduktion der Untersuchungszeit erreicht werden. Zhang et al. reduzierten in ihrer Studie unter Beachtung der Bildqualität die Höhe der benötigten b-Werte von 2000 s/mm^2 auf 1400 s/mm^2 und erreichten dadurch eine deutliche Verkürzung der Akquisitionszeit von 7 Minuten 52 Sekunden auf 4 Minuten 31 Sekunden [Zhang16]. Die Messzeit ist insbesondere bei kritisch kranken Patienten, wie beatmungspflichtigen Patienten von Relevanz, da während der Untersuchung auch potentiell Komplikationen, wie Herz-Kreislauf-Probleme oder Beatmungsschwierigkeiten entstehen können, die im MRT gegebenenfalls schwierig zu beherrschen sind. Des Weiteren kann durch die Reduktion der Messzeit eine Verbesserung des Patientenkomforts erzielt werden. Insbesondere bei klautrophobischen Patienten ist ein möglichst kurzer Aufenthalt im Scanner erstrebenswert [Klaming15]. Doch auch bei

ischämischen Erkrankungen des Gehirns besteht ein Zeitdruck, da eine Verzögerung des Therapiebeginns zu einem schlechteren Outcome führt und zudem über die therapeutischen Möglichkeiten entscheidet [Adams01].

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigten in weiten Teilen der statistischen Auswertung die Äquivalenz der beiden Bildgebungsstrategien zum Zweck der Darstellung der untersuchten intrahepatischen Läsionen.

Zur Evaluation wurden insgesamt 67 Messungen an 56 Patienten durchgeführt. In einer ersten statistischen Analyse konnte durch die jeweiligen ADC-Werte innerhalb Gruppe 1 eine Unterscheidung der zystischen Raumforderungen und der hepatozellulären Karzinome von anderen intrahepatischen Läsionen nachgewiesen werden. Im gleichen Untersuchungssetting, jedoch durch Analyse des Diffusionskoeffizienten D , konnten Hämangiome und Zysten von HCCs unterschieden werden. In Gruppe 2 wurden drei intrahepatische Läsionen miteinander verglichen. Die Anwendung der DWI erzielte hier durchgehend signifikante Ergebnisse. Die HCCs, Zysten und Hämangiome konnten mit ausreichender Signifikanz voneinander unterschieden werden. Die Kurtosis-Bildgebung demonstrierte signifikante Ergebnisse in der Unterscheidung der malignen HCCs von den benignen Läsionen. Jedoch konnten die gutartigen Raumforderungen der Leber selbst durch die DKI innerhalb der Gruppe 2 nicht signifikant differiert werden. Die anschließende Evaluation der Verhältnisse (Ratios) der beiden Diffusionskoeffizienten demonstrierte jedoch in sämtlichen Analysen ein äquivalentes Differenzierungspotential der beiden bildgebenden Verfahren.

Im zweiten Teil der statistischen Analyse wurden die beiden diffusionsgewichteten Bildgebungsstrategien direkt miteinander verglichen. Die errechneten Diffusionskoeffizienten ADC und D wurden innerhalb der jeweiligen Läsion sowie innerhalb des normalen Parenchyms der Leber ermittelt und durch Rangsummentests statistisch analysiert. Zusätzlich erfolgte eine weitere Evaluation zur Untersuchung der Äquivalenz der beiden Verfahren durch Bildung von Ratios und den direkten Vergleich mit Hilfe des Rangsummentests. Innerhalb Gruppe 1 zeigte sich ausschließlich im gesunden Parenchym in ausreichendem Abstand zu hepatozellulären Karzinomen ein signifikantes Ergebnis. In allen übrigen Untersuchungen konnte demnach ein gleichwertiges Ergebnis der DWI und DKI belegt werden. In Gruppe 2 waren die Ergebnisse in der Untersuchung der Werte innerhalb der Zysten und im Normalparenchym der an intrahepatischen Zysten erkrankten Patienten signifikant. Innerhalb der untersuchten Hämangiome wurde nur ein statistisch signifikanter Unterschied unter Verwendung des approximativen p -Wertes nach Cureton und Kendall festgestellt. Unter Annahme des exakten p -Wertes nach Fisher blieb diese Analyse unter dem statistischen Signifikanzniveau. Die hohen p -Werte, welche in weiten Teilen der

Evaluation registriert wurden, waren demnach durch die Äquivalenz des Differenzierungspotentials der beiden Bildgebungsstrategien zu erklären. Die Evaluation der errechneten Ratios zeigten ebenfalls durchweg hohe p-Werte und konnten als Beleg für die Gleichwertigkeit der beiden diffusionsgewichteten Darstellungsverfahren gewertet werden.

In einer weiteren durchgeführten Evaluation wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests die Möglichkeit der Abgrenzbarkeit intrahepatischer Läsionen von gesundem Leberparenchym untersucht. Innerhalb der Gruppe 1 zeigte sich eine statistisch signifikante Abgrenzbarkeit hepatozellulärer Karzinome, Hämangiome und Zysten von gesundem Gewebe. Dies konnte für beide Verfahren der diffusionsgewichteten Bildgebung belegt werden. Adenome und fokale noduläre Hyperplasien konnten in diesem Setting weder durch die DKI, noch durch die DWI mit ausreichender Signifikanz abgegrenzt werden. Beide Verfahren konnten in dieser Analyse demnach ebenfalls als gleichwertig beurteilt werden. Auch in Gruppe 2 ergab die Analyse ein äquivalentes Ergebnis. Hämangiome und Zysten konnten von gesundem Leberparenchym signifikant abgegrenzt werden. Eine Abgrenzung zwischen den malignen hepatozellulären Karzinomen und dem Normalparenchym war durch beide Bildgebungsstrategien nicht sicher möglich.

Eine Schwierigkeit und damit, zumindest aktuell, als Unterlegenheit der Kurtosis-Bildgebung anzusehende Tatsache ist die Notwendigkeit spezieller, im Falle dieser Studie durch Mitarbeiter des Instituts für Computergestützte Medizin (CKM) der medizinischen Fakultät Mannheim entwickelter Software zur Auswertung der Datensätze. Die fehlende Standardisierung und ubiquitäre Verfügbarkeit solcher Auswertungsmodule schränkt die Anwendbarkeit der DKI im klinischen Alltag derzeit noch ein. Für die konventionelle DWI existieren hingegen standardisierte klinische Protokolle. Die automatisierte Datennachverarbeitung nach Akquisition erleichtert somit die Verwendung der DWI in der klinischen Routinediagnostik. Ziel der vorliegenden Studie war jedoch der Nachweis der Anwendbarkeit der Kurtosis-Bildgebung für die Differenzierung von Leber Raumforderung und die Evaluation dieser Technik im Vergleich zur Standard-Diffusion.

Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen einigen bereits veröffentlichten Studien, welche sich mit dem Thema der Kurtosis-Bildgebung befassten. Raab et al. und Van Cauter et al. zeigten in ihren Studien unabhängig voneinander die Möglichkeit der Untersuchung von Hirntumoren auf zellulärer Ebene. Insbesondere das Grading der Gliome mit Hilfe der DKI-Messung war von zentraler Bedeutung für die Studie [Raab10; Cauter12]. Durch die DKI konnte ein Muster der Diffusion identifiziert werden, durch welches sich die Hirntumoren entsprechend in low- und high-grade Tumoren einteilen ließen. Diese Zuordnung der Tumoren in ihr entsprechendes Grading durch die DKI wurde mit ausreichender Signifikanz nachgewiesen. Zudem konnten durch Verwendung der DKI bessere Ergebnisse in der

Differenzierung der Hirntumoren als durch die DWI erzielt werden. Durch die Studien konnten somit neue nichtinvasive Biomarker zur Einteilung der Malignität von Hirntumoren entdeckt werden. Dadurch könnte sich die Kurtosis-Bildgebung in Zukunft auf die Qualität der Diagnostik und auf therapeutische Konsequenzen im Bereich der intrakraniellen Raumforderungen auswirken [Cauter12]. Die Erkenntnisse in Bezug auf die molekularen Strukturen, aus der Anwendung der Kurtosis-Bildgebung im zentralen Nervensystem, konnten zudem auch auf die Prostata übertragen werden. Dies belegte eine weitere Studie, welche von Rosenkrantz et al. durchgeführt wurde und sich ebenfalls mit dem Grading maligner Raumforderungen, in dieser Studie jedoch innerhalb der Prostata, beschäftigte. Die Arbeit stellte als Ergebnis eine signifikante Verbesserung in der Differenzierung von low- und high-grade Tumoren der Vorsteherdrüse fest. Der Fortschritt für die Durchführung des Gradings konnte durch den Vergleich zwischen Kurtosis-Werten und ADC-Werten belegt werden. Die Studie ist ein Beispiel für die Zunahme der diagnostischen Sicherheit durch die in vivo Diagnostik mit Hilfe der DKI-Bildgebung [1Rosenkrantz12].

In der Diagnostik maligner extrakranieller Läsionen konnte die Kurtosis-Bildgebung in weiteren Studien signifikante Ergebnisse erzielen. So konnten Wu et al. in ihrer Studie die Relevanz der DKI in der Diagnostik von Mamma-Karzinomen belegen. In der Arbeit war eine signifikante Differenzierung benigner von malignen Tumoren möglich. Die potentielle in vivo Diagnostik der Neoplasien im Hinblick auf eine bestehende Malignität könnte zu einer Verbesserung in der diagnostischen Sicherheit von Brustkrebspatientinnen führen [Wu14]. Neben einer verbesserten Diagnostik maligner Erkrankungen eignet sich die DKI auch für die Erfassung des Therapieansprechens. So zeigten Goshima et al. kürzlich positive Resultate in der Erfassung hypervaskulärer hepatozellulärer Karzinome. HCCs, welche auf eine Therapie durch Radiofrequenzablation oder Chemoembolisation ansprachen und eine komplette Nekrose aufwiesen konnten durch die Diffusion-Kurtosis-Bildgebung signifikant von HCCs ohne Therapieansprechen unterschieden werden. Die Ergebnisse der Arbeit wiesen damit auf eine neue Option in der Evaluation des Therapieerfolges maligner Raumforderungen der Leber hin, sodass gegebenenfalls frühzeitig alternative Therapiestrategien begonnen werden können [Goshima15]. Eine von Kyriazi et al. durchgeführte Studie beschäftigte sich zudem mit der Frage nach einer frühen Erkennung des Ansprechens von ovariellen Metastasen und peritonealen Primärtumoren auf eine zytostatische Therapie. Bereits nach dem ersten Zyklus der Therapie konnte ein Anstieg der ADC-Werte innerhalb der maligne veränderten Bereiche diagnostiziert werden. Auch unter Verwendung der DKI zeigte die Studie die gewünschte Veränderung innerhalb der neoplastischen Raumforderungen. Allerdings konnten durch die Kurtosis-Bildgebung erst nach dem dritten Zyklus der Chemotherapie signifikante Resultate erzielt werden, sodass sich die Bildgebungsstrategie in dieser Studie unterlegen zeigte. Es blieb allerdings zu

verzeichnen, dass beide diffusionsgewichtete Strategien mit unterschiedlicher Sensitivität zum Nachweis des Therapieansprechens geeignet waren. Aus diesem Grund erscheinen weitere Studien zur Diagnostik des Ansprechens einer zytostatischen Therapie verschiedener intraabdomineller Raumforderungen sinnvoll [Kyriazi11].

Eine der derzeit wesentlichen Studien über die Anwendung der DKI zur Darstellung intrahepatischer Läsionen wurde von Rosenkrantz et al. veröffentlicht. Die Studie untersuchte Explantate von hepatozellulären Karzinomen (HCC) unter Verwendung der Diffusion-Kurtosis-Bildgebung. Rosenkrantz et al. konnten die Abweichung von der Gauß'schen Verteilung der Wassermoleküle innerhalb der HCC-Herde darstellen. Die untersuchten Explantate waren nicht-, teilweise oder auch vollständig nekrotisch. Diese Unterschiede in der Vitalität des Gewebes konnte durch die Bildgebung signifikant differenziert werden. Des Weiteren konnte ein höherer Gewebekontrast zwischen den Tumoren und gesundem Leberparenchym durch die DKI im Vergleich zur konventionellen DWI gezeigt werden [2Rosenkrantz12]. In der Studie wurden die Untersuchungen allerdings nur an explantierten Läsionen und damit nicht in vivo durchgeführt. Damit spielen potentielle Artefaktquellen einer in vivo Diagnostik wie Darm- und Magenbewegungen sowie Pulsationsartefakte keine Rolle. Zudem wurden hohe b -Werte von 2000 s/mm^2 verwendet, wodurch zusätzliche Sequenzen und dadurch zusätzliche Akquisitionszeit notwendig waren. Die in dieser Arbeit vorgestellte Studie unterscheidet sich damit im Hinblick auf die Durchführung der Bildgebung der intrahepatischen Raumforderungen essentiell. Auch die bereits erwähnte Arbeit von Goshima et al. beschäftigte sich zwar mit der Darstellung hepatozellulärer Karzinome durch die DKI, jedoch fand keine Evaluation dieser Technik für die Differenzierung verschiedener intrahepatischer Läsionen und ein Vergleich mit der Standard-DWI statt [Goshima15].

Damit ist die vorliegende Studie, derzeit die erste Arbeit, welche die Anwendung der Diffusion-Kurtosis-Bildgebung für die Differenzierung unterschiedlicher, maligner und benigner intrahepatischer Raumforderungen in vivo und die vergleichende Analyse mit der DWI evaluiert. Bereits mehrere Studien demonstrierten das Potential zur Darstellung von Läsionen der Leber und Niere durch die konventionelle diffusionsgewichtete Bildgebung [Bonekamp12]. Allerdings ist die teilweise fehlende Standardisierung der Protokolle und die daraus folgende Variabilität der ADC-Werte in Abhängigkeit von der magnetischen Feldstärke, vom Hersteller der Hardware und von der Methode der Berechnung der Werte (mono- oder biexponentiell) ein weit bekanntes Problem der DWI-Bildgebung [Taouli12], wodurch ein global standardisierter Einsatz und damit eine globale Datenvergleichbarkeit limitiert ist. Trotz der Problematik zeigte die DWI-Bildgebung in Studien ihr Potential in der Abgrenzbarkeit zwischen gutartigen und bösartigen Raumforderungen der Niere einerseits

und andererseits in der Möglichkeit der Charakterisierung von malignen Nierenzellkarzinomen in der klinischen Diagnostik [Wang,Haiyi10; Taouli09]. Ob dies auch auf maligne Erkrankungen der Leber übertragbar ist, unterliegt weiterer Forschung. Des Weiteren wurde, zumindest in Studien, die DWI-Bildgebung zur Diagnostik und Detektion von hepatozellulären Karzinomen bei Patienten vor einer geplanten Lebertransplantation verwendet und zeigte in den beschriebenen Fällen ihre Äquivalenz gegenüber den T1-gewichteten kontrastverstärkten Sequenzen bei HCCs von mehr als 2 cm Größe. In der Untersuchung kleiner HCCs (<1cm) waren die T1-gewichteten kontrastverstärkten Sequenzen zwar überlegen, jedoch konnte die Sensitivität durch die Kombination beider Bildgebungsstrategien verbessert werden [Park12]. Bei der Anwendung in der bildgebenden Darstellung der Leber durch die DWI konnten jedoch auch Einschränkungen festgestellt werden. Agnello et. al. stellten in ihrer Studie Probleme in der Abgrenzung benigner Raumforderungen vom gesunden Parenchym fest. 88% der untersuchten FNHs und Hämangiome der Leber wiesen ähnliche ADC-Werte wie das gesunde Gewebe auf. Demnach ist die Sensitivität dieser Bildgebungsmethode zur Untersuchung der gutartigen Läsionen der Leber nicht optimal [Agnello12]. Ob die DKI eine Alternative zur DWI in den oben genannten Fragestellungen darstellt muss in weiteren Studien evaluiert werden.

Die hier durchgeführte Studie unterliegt einigen Limitationen. Die Kurtosis-Bildgebung konnte seine potentielle Bedeutung im Rahmen der Anwendung bei intraabdominellen Darstellungen demonstrieren. In großen Teilen der statistischen Analyse zeigte sich die DKI-Bildgebung im Vergleich zur DWI-Bildgebung als äquivalent. Die insgesamt geringe Anzahl an Läsionen einzelner Erkrankungsentitäten und die fehlende histologische Korrelation in dieser Arbeit lassen jedoch keine endgültige Beurteilung der beiden diffusionsgewichteten Bildgebungsstrategien zur Darstellung verschiedener intrahepatischer Raumforderungen zu. Trotz der Verwendung aller zur Verfügung stehenden bildgebenden Daten und der daraus resultierenden Diagnosestellung durch erfahrene Radiologen wären zur abschließenden Aussage über den Stellenwert der Kurtosis-Bildgebung, im Rahmen hepatischer Läsionen, Studien mit histologischer und pathologischer Absicherung wünschenswert. Das mit einer Biopsie verbundene Komplikationsrisiko steht jedoch prospektiven Vergleichsstudien, vor allem bei der Abklärung bildmorphologisch eindeutig benigner Raumforderungen, entgegen. Das Outcome der Patienten, d.h. der langfristige Verlauf der Läsionen in den bildmorphologischen Kontrollen bzw. das Therapieansprechen bei malignen Befunden wird der Goldstandard bei fehlender Biopsiekorrelation sein. Hierfür sind jedoch intra-individuelle longitudinale Vergleichsstudien über einen längeren Zeitraum erforderlich.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der hier präsentierten Daten die Möglichkeit der Anwendung des Kurtosis-Berechnungsmodells unter Verwendung einer konventionellen

diffusionsgewichteten Sequenz bei einer Feldstärke von 3 Tesla. Zur Ermittlung der DKI wurden b-Werte bis zu 1000 s/mm^2 verwendet, sodass keine zusätzlichen Sequenzen und keine zusätzliche Akquisitionszeit benötigt wurde. Insbesondere das Potential zur Differenzierung von intrahepatischen Zysten, Hämangiomen und hepatozellulären Karzinomen und die Äquivalenz des Differenzierungspotentials verglichen zur Standard-DWI konnte mit vorliegender Analyse demonstriert werden. Um den vollständigen klinischen Stellenwert dieser Ergebnisse weiter zu evaluieren sind multizentrische, prospektive Studien erforderlich.

6. Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie ist ein bedeutendes diagnostisches Verfahren zur Beantwortung der verschiedensten Fragestellungen im klinischen Alltag mit unübertroffenem intrinsischem Weichteilkontrast sowie dem Potential zur funktionellen Diagnostik. So kann durch die diffusionsgewichtete Bildgebung die Brown'sche Molekularbewegung der Wassermoleküle in vivo ohne Invasivität, ohne die Gabe von Kontrastmittel und ohne ionisierende Strahlung dargestellt werden. Das Ausmaß dieser Diffusionsbewegung gibt Hinweise auf die molekulare Beschaffenheit des untersuchten Gewebes. Die Bedeutung dieser diffusionsgewichteten Darstellungen nahm in den letzten Jahren im klinischen Alltag stark zu. Hierbei ist insbesondere die Anwendung in der Frühdiagnostik von zerebralen Ischämien zu erwähnen. Allerdings geht die herkömmliche Berechnung der Diffusion von einer völlig freien Bewegung der Wassermoleküle ohne jegliche Einschränkung aus. Diese Annahme ist jedoch nicht korrekt, da die Wassermoleküle in ihrer Bewegung mit verschiedenen Makromolekülen innerhalb der Zelle, wie etwa mit Proteinen oder auch mit Zellmembranen zusammenstoßen und dadurch von ihrem Weg durch die Zelle des untersuchten Gewebes abgelenkt werden. Diese Restriktionen können allerdings wichtige Parameter der Veränderungen des erkrankten Parenchyms darstellen. Beispielsweise kann durch Restriktionen auf einen kompakten und dichten Zellverbund geschlossen werden, was insbesondere in der Tumordiagnostik, gerade in der Spezifizierung benigner und maligner Raumforderungen bedeutsam sein könnte.

Die konventionelle diffusionsgewichtete Bildgebung geht von einer Gauß'schen Wahrscheinlichkeitsverteilung, einer Normalverteilung der diffundierenden Wassermoleküle im untersuchten Gewebe aus. Die Berechnung der Diffusion durch die Kurtosis-Bildgebung hingegen beschreibt die Abweichung der Verteilung der diffundierenden Moleküle von dieser Gauß'schen Wahrscheinlichkeitsverteilung und somit die Eigenschaften im Gewebe exakter. Ursprünglich wurde diese Technik in der Bildgebung des zentralen Nervensystems verwendet.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Anwendungsmöglichkeiten der Diffusion-Kurtosis-Bildgebung zur in vivo Diagnostik intrahepatischer Strukturen und den Vergleich dieser bildgebenden Strategie mit der herkömmlichen diffusionsgewichteten Bildgebung. Zu diesem Zweck wurde eine Evaluation der verschiedenen Berechnungsmodelle an 67 diffusionsgewichteten Magnetresonanzzdarstellungen bei insgesamt 56 Patienten mit intrahepatischen Raumforderungen durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigten die Möglichkeit der Verwendung der Diffusion-Kurtosis-Bildgebung im klinischen Alltag zur Untersuchung intrahepatischer

Raumforderungen. In einer ersten statistischen Analyse wurde im Rahmen dieser Arbeit die Möglichkeit einer Unterscheidung unterschiedlicher intrahepatischer Läsionen untersucht. In Gruppe 1 konnten durch die konventionelle Bildgebung Adenome, Zysten, Hämangiome und hepatozelluläre Karzinome signifikant unterschieden werden. Die Kurtosis-Bildgebung demonstrierte das Potential zur Differenzierung der Zysten und Hämangiomen von den malignen Neoplasien der Leber. In Gruppe 2 konnten durch die konventionelle diffusionsgewichtete Bildgebung, im Gegensatz zur Kurtosis-Bildgebung, nicht nur benigne von malignen Raumforderungen, sondern auch Hämangiome von fokalen nodulären Hyperplasien unterschieden werden. Die Berechnung von Ratios aus den Diffusionskoeffizienten belegte jedoch ein vergleichbares Differenzierungspotential der unterschiedlichen Verfahren für beide kontrastverstärkenden Substanzen. Im zweiten Teil der statistischen Analyse wurden die beiden diffusionsgewichteten Bildgebungsstrategien direkt miteinander verglichen. Das Ergebnis der Untersuchung ergab in Gruppe 1 ausschließlich ein signifikantes Resultat innerhalb des gesunden Gewebes von karzinombefallenen Patienten. In Gruppe 2 war ein signifikanter Unterschied innerhalb von zystischen Läsionen sowie im gesunden Gewebe in Nachbarschaft zu intrahepatischen Zysten erkennbar. Innerhalb von Hämangiomen zeigte sich in dieser Analyse nur unter Annahme des approximativen p-Wertes nach Cureton und Kendall ausreichende Signifikanz. Die übrigen durchgeführten Tests zeigten zu hohe p-Werte und demonstrierten daher die Äquivalenz der beiden Bildgebungsstrategien. Die Berechnung der Ratios aus beiden Diffusionskoeffizienten bestätigte zudem das vergleichbare Differenzierungspotential der beiden Bildgebungsstrategien. Im dritten Teil der statistischen Evaluation wurde die Möglichkeit einer Abgrenzbarkeit der intrahepatischen Läsionen vom gesunden Lebergewebe untersucht. Auch diese Analyse ermittelte durchweg gleichwertige Resultate für beide diffusionsgewichteten Verfahren.

Das Ergebnis dieser Arbeit ist demnach positiv zu bewerten. Es konnte demonstriert werden, dass beide Verfahren der diffusionsgewichteten Bildgebung in großen Teilen der Evaluation als gleichwertig anzusehen sind. Die Kurtosis-Bildgebung konnte unter Verwendung einer herkömmlichen diffusionsgewichteten Sequenz berechnet werden und benötigte demnach keine zusätzliche Akquisitionszeit. Eine endgültige Beurteilung der beiden Verfahren ist jedoch aufgrund von Limitationen durch diese Arbeit nicht möglich. Die geringe Anzahl der Probanden und die fehlende histologische Abklärung, insbesondere der malignen Läsionen, verhindert eine abschließende Aussage bezüglich der Äquivalenz beider Verfahren. Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden weiteren Studien zu diesem Thema notwendig sein.

7. Quellen

- [Abdi07] Abdi, H: Bonferroni and Sidak corrections for multiple comparisons. In: N.J. Salkind (ed.) (Hrsg.): *Encyclopedia of Measurement and Statistics*. Sage, Thousand Oaks, CA 2007.
- [Abragam61] Abragam, A. (1961): *The principles of nuclear magnetism*. Oxford: Clarendon Press.
- [Adams01] Adams, H. P., JR (2001): Treatment of acute ischemic stroke: selecting the right treatment for the right patient. In: *European neurology* 45 (2), S. 61–66.
- [Agnello12] Agnello, Francesco; Ronot, Maxime; Valla, Dominique C.; Sinkus, Ralph; van Beers, Bernard E.; Vilgrain, Valérie (2012): High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. In: *Radiology* 262 (2), S. 511–519.
- [Arasteh09] Arastéh, Keikawus; Baenkler, Hanns-Wolf (2009): *Innere Medizin. 2., vollständig überarb. und erw. Aufl.* Stuttgart: Thieme (Duale Reihe). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-001-3193>.
- [Basser94] Basser, P. J.; Mattiello, J.; LeBihan, D. (1994): Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. In: *Journal of magnetic resonance. Series B* 103 (3), S. 247–254.
- [Bastati15] Bastati-Huber, N.; Potter-Lang, S.; Ba-Ssalamah, A. (2015): Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. In: *Der Radiologe* 55 (1), S. 18–26. DOI: 10.1007/s00117-014-2704-9.
- [Blackledge11] Blackledge, Matthew D.; Leach, Martin O.; Collins, David J.; Koh, Dow-Mu (2011): Computed diffusion-weighted MR imaging may improve tumor detection. In: *Radiology* 261 (2), S. 573–581.
- [Bonekamp12] Bonekamp, Susanne; Corona-Villalobos, Celia P.; Kamel, Ihab R. (2012): Oncologic applications of diffusion-weighted MRI in the body. In: *J Magn Reson Imaging* 35 (2), S. 257–279.
- [Bongartz08] Bongartz, Georg, Dominik Weishaupt, and Michael Mayr. "Neue Kontrastmittelproblematik bei Niereninsuffizienz: Gadolinium-induzierte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)." *Schweiz Med Forum*. Vol. 8. No. 7. 2008.

- [Bottomley84] Bottomley, P. A.; Foster, T. H.; Argersinger, R. E.; Pfeifer, L. M. (1984): A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age. In: *Med Phys* (11 (4)), S. 425–448.
- [Brittain13] Brittain, John F.; McCabe, Christopher; Khatun, Halima; Kaushal, Nitika; Bridges, Leslie R.; Holmes, William M. et al. (2013): An MRI-histological study of white matter in stroke-free SHRSP. In: *J. Cereb. Blood Flow Metab.*
- [Bunget13] Bunget, Adina; Fronie, A.; Afrem, Emilia; Corlan Puşcu, Dorina; Manolea, H.; Dan, Anca Rodica et al. (2013): Microscopic aspects of angiogenesis and lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma. In: *Rom J Morphol Embryol* 54 (3), S. 623–627.
- [Bühling08] Bühling, Kai Joachim; Lepenies, Julia; Witt, Karsten (2008): Intensivkurs allgemeine und spezielle Pathologie. [mit dem Plus im Web; Zugangscodex im Buch]. 4., aktualisierte Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer (Klinik).
- [Callaghan91] Callaghan, Paul T. (1991): Principles of nuclear magnetic resonance microscopy. Oxford [England], New York: Clarendon Press; Oxford University Press.
- [Cauter12] van Cauter, Sofie; Veraart, Jelle; Sijbers, Jan; Peeters, Ronald R.; Himmelreich, Uwe; Keyzer, Frederik de et al. (2012): Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading. In: *Radiology* 263 (2), S. 492–501.
- [Donati13] Donati, Francescamaria; Boraschi, Piero; Gigoni, Roberto; Salemi, Simonetta; Falaschi, Fabio; Bartolozzi, Carlo (2013): Focal nodular hyperplasia of the liver: diffusion and perfusion MRI characteristics. In: *Magnetic resonance imaging* 31 (1), S. 10–16. DOI: 10.1016/j.mri.2012.06.031.
- [Ekholm05] Ekholm, S.; Moritani, T.; Westesson, P.-L (2005): Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [Giatromanolaki12] Giatromanolaki, A.; Koukourakis, M. I.; Sivridis, E.; Gatter, K. C.; Trarbach, T.; Folprecht, G. et al. (2012): Vascular density analysis in colorectal cancer patients treated with vatalanib (PTK787/ZK222584) in the randomised CONFIRM trials. In: *Br. J. Cancer* 107 (7), S. 1044–1050.

- [Goshima15] Goshima, Satoshi, Masayuki Kanematsu, Yoshifumi Noda, Hiroshi Kondo, Haruo Watanabe, and Kyongtae T. Bae. "Diffusion Kurtosis Imaging to Assess Response to Treatment in Hypervascular Hepatocellular Carcinoma." *AJR. American Journal of Roentgenology* 204, no. 5 (May 2015): W543–49. doi:10.2214/AJR.14.13235.
- [Haacke99] Haacke, E. Mark (1999): *Magnetic resonance imaging. Physical principles and sequence design*. New York: Wiley.
- [Han12] Han, Zhi-gang; Yu, Ting-ting; Shan, Li (2012): [Expression of erythropoietin and erythropoietin receptor in non-small cell lung cancer and its correlation with microvessel density]. In: *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 34 (8), S. 605–608.
- [Helpern11] Helpern, Joseph A.; Adisetiyo, Vitria; Falangola, Maria F.; Hu, Caixia; Di Martino, Adriana; Williams, Kathleen et al. (2011): Preliminary evidence of altered gray and white matter microstructural development in the frontal lobe of adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a diffusional kurtosis imaging study. In: *J Magn Reson Imaging* 33 (1), S. 17–23.
- [Herold14] Herold, Gerd (2014): *Innere Medizin 2014. Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl.
- [Hochberg12] Hochberg, Aaron R.; Young, Geoffrey S. (2012): Cerebral perfusion imaging. In: *Semin Neurol* 32 (4), S. 454–465.
- [Jensen11] Jensen, Jens H.; Falangola, Maria F.; Hu, Caixia; Tabesh, Ali; Rapalino, Otto; Lo, Calvin; Helpern, Joseph A. (2011): Preliminary observations of increased diffusional kurtosis in human brain following recent cerebral infarction. In: *NMR Biomed* 24 (5), S. 452–457.
- [Jensen10] Jensen, Jens H.; Helpern, Joseph A. (2010): MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. In: *NMR Biomed* 23 (7), S. 698–710.
- [Jensen05] Jensen, Jens H.; Helpern, Joseph A.; Ramani, Anita; Lu, Hanzhang; Kaczynski, Kyle (2005): Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. In: *Magn Reson Med* 53 (6), S. 1432–1440.
- [Jones11] Jones, Derek K. (Hg.) (2011): *Diffusion MRI. Theory, methods, and application*. ebrary, Inc. New York: Oxford University Press. Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10440563>.

- [Kanda14] Kanda, Tomonori; Ishii, Kazunari; Kawaguchi, Hiroki; Kitajima, Kazuhiro; Takenaka, Daisuke (2014): High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. In: *Radiology* 270 (3), S. 834–841. DOI: 10.1148/radiol.13131669.
- [Kenis12] Kenis, Christoph, Filip Deckers, Bert De Foer, François Van Mieghem, Steven Van Laere, and Marc Pouillon. "Diagnosis of Liver Metastases: Can Diffusion-Weighted Imaging (DWI) Be Used as a Stand Alone Sequence?" *European Journal of Radiology* 81, no. 5 (May 2012): 1016–23. doi:10.1016/j.ejrad.2011.02.019.
- [Klaming15] Klaming, Laura; van Minde, Daisy; Weda, Hans; Nielsen, Tim; Duijm, Lucien E. M. (2015): The Relation Between Anticipatory Anxiety and Movement During an MR Examination. In: *Academic radiology* 22 (12), S. 1571–1578. DOI: 10.1016/j.acra.2015.08.020.
- [Kociemba13] Kociemba, Anna, Małgorzata Pyda, Katarzyna Katulska, Magdalena Łanocha, Andrzej Siniawski, Magdalena Janus, and Stefan Grajek. "Comparison of Diffusion-Weighted with T2-Weighted Imaging for Detection of Edema in Acute Myocardial Infarction." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 15, no. 1 (2013): 90. doi:10.1186/1532-429X-15-90.
- [Koh07] Koh, Dow-Mu; Collins, David J. (2007): Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. In: *AJR Am J Roentgenol* 188 (6), S. 1622–1635.
- [Koken16] Koken, Deniz; Cagli, Bekir; Tuncel, Sedat Alpaslan; Sengul, Ersin; Yilmaz, Erdem; Unlu, Mehmet Ercument (2016): Efficacy of diffusion-weighted MRI in the differentiation of all liver hydatid cyst types. In: *Journal of medical imaging and radiation oncology* 60 (1), S. 59–65. DOI: 10.1111/1754-9485.12417.
- [Kyriazi11] Kyriazi, Stavroula; Collins, David J.; Messiou, Christina; Pennert, Kjell; Davidson, Robert L.; Giles, Sharon L. et al. (2011): Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging--value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. In: *Radiology* 261 (1), S. 182–192.
- [Laissy13] Laissy, Jean-Pierre, Virginia Gaxotte, Elisabeth Ironde-Laissy, Isabelle Klein, Aurélie Ribet, Ahmed Bendriss, Sylvie Chillon, Elisabeth Schouman-Claeys, P. Gabriel Steg, and Jean-Michel Serfaty. "Cardiac Diffusion-Weighted MR Imaging in Recent, Subacute, and Chronic Myocardial Infarction: A Pilot Study: Diffusion-Weighted Cardiac MRI." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 38, no. 6 (December 2013): 1377–87. doi:10.1002/jmri.24125.

- [Lemke11] Lemke A. (2011): Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie. Entwicklung von Messverfahren zur Analyse von Perfusions- und Restriktionseffekten: University Heidelberg; Fakultät für Physik und Astronomie. Dekanat der Fak. für Physik und Astronomie.
- [Laun11] Laun, F. B.; Fritzsche, K. H.; Kuder, T. A.; Stieltjes, B. (2011): Einführung in die Grundlagen und Techniken der Diffusionsbildgebung. In: *Radiologe* 51 (3), S. 170–179.
- [Lu06] Lu, Hanzhang; Jensen, Jens H.; Ramani, Anita; Helpert, Joseph A. (2006): Three-dimensional characterization of non-gaussian water diffusion in humans using diffusion kurtosis imaging. In: *NMR Biomed* 19 (2), S. 236–247.
- [Mader14] Mader, Frank H. (2014): Allgemeinmedizin und Praxis. Anleitung in Diagnostik, Therapie und Betreuung. Facharztprüfung Allgemeinmedizin. 7., vollst. überarb. u. akt. Aufl. Berlin: Springer. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-29229-3>.
- [Moseley90] Moseley, M. E.; Cohen, Y.; Kucharczyk, J.; Mintorovitch, J.; Asgari, H. S.; Wendland, M. F. et al. (1990): Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. In: *Radiology* 176 (2), S. 439–445. DOI: 10.1148/radiology.176.2.2367658.
- [Mörl81] Mörl, H. (1981): Herzinfarkt. Ätiologie Diagnose Therapie. Unter Mitarbeit von G. Schettler. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- [Müller11] Müller, Markus (2011): Chirurgie für Studium und Praxis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen; 2012/13. 11. Aufl. Breisach am Rhein: Med. Verl.- und Informationsdienste.
- [Niendorf96] Niendorf, T.; Dijkhuizen, R. M.; Norris, D. G.; van Lookeren Campagne, M.; Nicolay, K. (1996): Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue: implications for diffusion-weighted imaging. In: *Magn Reson Med* 36 (6), S. 847–857.
- [Nitz11] Nitz, Wolfgang R.; Attenberger, Ulrike I. (Hg.) (2011): Praxiskurs MRT. Anleitung zur MRT-Physik über klinische Beispiele. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- [Notohamiprodjo10] Notohamiprodjo, Mike; Dietrich, Olaf; Horger, Wilhelm; Horng, Annie; Helck, Andreas D.; Herrmann, Karin A. et al. (2010): Diffusion tensor imaging (DTI) of the kidney at 3 tesla-feasibility, protocol evaluation and comparison to 1.5 Tesla. In: *Invest Radiol* 45 (5), S. 245–254.

- [Park12] Park, Mi-Suk; Kim, Sooah; Patel, Jignesh; Hajdu, Cristina H.; Do, Richard K. G.; Mannelli, Lorenzo et al. (2012): Hepatocellular carcinoma: detection with diffusion-weighted versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pretransplant patients. In: *Hepatology* 56 (1), S. 140–148.
- [Raab10] Raab, Peter; Hattingen, Elke; Franz, Kea; Zanella, Friedhelm E.; Lanfermann, Heinrich (2010): Cerebral gliomas: diffusional kurtosis imaging analysis of microstructural differences. In: *Radiology* 254 (3), S. 876–881.
- [Reiser92] Reiser, Maximilian (Hg.) (1992): Magnetresonanztomographie. Mit 253 Tabellen. Berlin [u.a.]: Springer.
- [1Rosenkrantz12] Rosenkrantz, Andrew B.; Sigmund, Eric E.; Johnson, Glyn; Babb, James S.; Mussi, Thais C.; Melamed, Jonathan et al. (2012): Prostate cancer: feasibility and preliminary experience of a diffusional kurtosis model for detection and assessment of aggressiveness of peripheral zone cancer. In: *Radiology* 264 (1), S. 126–135.
- [2Rosenkrantz12] Rosenkrantz, Andrew B.; Sigmund, Eric E.; Winnick, Aaron; Niver, Benjamin E.; Spieler, Bradley; Morgan, Glyn R.; Hajdu, Cristina H. (2012): Assessment of hepatocellular carcinoma using apparent diffusion coefficient and diffusion kurtosis indices: preliminary experience in fresh liver explants. In: *Magn Reson Imaging* 30 (10), S. 1534–1540.
- [Sehy02] Sehy, Jonathan V.; Ackerman, Joseph J. H.; Neil, Jeffrey J. (2002): Evidence that both fast and slow water ADC components arise from intracellular space. In: *Magnetic resonance in medicine* 48 (5), S. 765–770. DOI: 10.1002/mrm.10301.
- [Siegel01] Siegel, Sidney; Schüle, Wilfried; Rennert, U. (2001): Nichtparametrische statistische Methoden. 5. Aufl. Eschborn bei Frankfurt am Main: Klotz.
- [Stark92] Stark, David D.; Bradley, William G. (1992): Magnetic resonance imaging. 2. Aufl. St. Louis: Mosby-Year Book.
- [Stejskal65] Stejskal, O. E.; Tanner, J. E. (1965): Spin diffusion measurements. spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. In: *J. Chem. Phys* (1), S. 288–292.

- [Sun14] Sun, Phillip Zhe, Yu Wang, Emiri Mandeville, Suk-Tak Chan, Eng H. Lo, and Xunming Ji. "Validation of Fast Diffusion Kurtosis MRI for Imaging Acute Ischemia in a Rodent Model of Stroke." *NMR in Biomedicine* 27, no. 11 (November 2014): 1413–18. doi:10.1002/nbm.3188.
- [Taouli12] Taouli, Bachir (2012): Diffusion-weighted MR imaging for liver lesion characterization: a critical look. In: *Radiology* 262 (2), S. 378–380.
- [Taouli09] Taouli, Bachir; Thakur, Ravi K.; Mannelli, Lorenzo; Babb, James S.; Kim, Sooah; Hecht, Elizabeth M. et al. (2009): Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging. In: *Radiology* 251 (2), S. 398–407.
- [Thomalla09] Thomalla G, Audebert HJ, Berger K, Fiebach JB, Fiehler J, Kaps M, Neumann-Haefelin T, Schellinger PD, Siebler M, Sobesky J, Villringer A, Witte OW, Rother J. Imaging in Stroke - An Overview and Recommendations from the German Competence Network Stroke. *AKTUEL NEUROL.* 2009;36(7): 354-367
- [Vlaardingerbroek04] Vlaardingerbroek, Marinus T.; Boer, Jacques A. (2004): *Magnetresonanzbildgebung. Theorie und Praxis.* Berlin [u.a.]: Springer.
- [Wang,Haiyi10] Wang, Haiyi; Cheng, Liuquan; Zhang, Xu; Wang, Dianjun; Guo, Aitao; Gao, Yuanguai; Ye, Huiyi (2010): Renal cell carcinoma: diffusion-weighted MR imaging for subtype differentiation at 3.0 T. In: *Radiology* 257 (1), S. 135–143.
- [Wang, Jiun-Jie11] Wang, Jiun-Jie; Lin, Wey-Yil; Lu, Chin-Song; Weng, Yi-Hsin; Ng, Shu-Hang; Wang, Chi-Hong et al. (2011): Parkinson disease: diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging. In: *Radiology* 261 (1), S. 210–217.
- [Wei15] Wei, Chenggang; Tan, Jieying; Xu, Li; Juan, Liu; Zhang, Si Wei; Wang, Lu; Wang, Qun (2015): Differential diagnosis between hepatic metastases and benign focal lesions using DWI with parallel acquisition technique: a meta-analysis. In: *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 36 (2), S. 983–990. DOI: 10.1007/s13277-014-2663-9.
- [Weisser14] Weisser, G.; Sauter, E.; Zöllner, F.; Weipert, M.; Schönberg, S. O.; Schad, L. (2014): UMMDiffusion. Eine OpenSource Software zur klinischen Evaluation der Kurtosis Bildgebung. In: *Fortschr Röntgenstr* 186 (S 01). DOI: 10.1055/s-0034-1372714.
- [Wey13] Wey, Hsiao-Ying; Desai, Virendra R.; Duong, Timothy Q. (2013): A review of current imaging methods used in stroke research. In: *Neurol. Res.*

- [Wu14] Wu, Dongmei, Guanwu Li, Junxiang Zhang, Shixing Chang, Jiani Hu, and Yongming Dai. "Characterization of Breast Tumors Using Diffusion Kurtosis Imaging (DKI)." *PloS One* 9, no. 11 (2014): e113240. doi:10.1371/journal.pone.0113240.
- [Yablonskiy10] Yablonskiy, Dmitriy A.; Sukstanskii, Alexander L. (2010): Theoretical models of the diffusion weighted MR signal. In: *NMR in biomedicine* 23 (7), S. 661–681. DOI: 10.1002/nbm.1520.
- [Zhang11] Zhang, Wu; Wang, Jian-wen; Hu, Yong-liang; Zhu, Jian-hua (2011): [Comparison of four imaging examinations of shoulder joint injury in forensic expertise]. In: *Fa Yi Xue Za Zhi* 27 (1), S. 39–42.
- [Zhang16] Zhang, Yu-Dong; Wu, Chen-Jiang; Bao, Mei-Ling; Li, Hai; Yan, Xu; Liu, Xi-Sheng; Shi, Hai-Bin (2016): New RESOLVE-Based Diffusional Kurtosis Imaging in MRI-Visible Prostate Cancer: Effect of Reduced b-Value on Image Quality and Diagnostic Effectiveness. In: *AJR. American journal of roentgenology*, S. 1–9. DOI: 10.2214/AJR.15.15990.
- [Zoellner13] Zoellner F, Kaiser S, Weisser G, Schad L. UMMDiffusion: An OsiriX plug-in for ADC and IVIM Analysis in Clinical Routine. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2013; 21:3115

8. Lebenslauf

8.1 Persönliche Daten

- Name: Jens Wambsganß
- Anschrift: Karl-Dillinger Straße 14
67071 Ludwigshafen
- Telefon: 0621/43669896
- Email: jens.wambsganss@bgu-ludwigshafen.de
- Geburtsdatum: 14.12.1987 in Landau/Pfalz
- Geburtsort: Landau in der Pfalz
- Familienstand: ledig
- Religion: katholisch

8.2 Praktische Erfahrung

- | | |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17.04.2007 – 20.07.2007 | Praktikum im pflegerischen Bereich am Vinzentius Krankenhaus Landau |
| 15.11.2007 – 31.08.2008 | Freiwilliges soziales Jahr als Rettungssanitäter an der Rettungswache Neustadt an der Weinstraße (DRK Kreisverband Bad Dürkheim) |
| 14.02.2011 – 18.03.2011 | Famulatur in der Abteilung für Innere Medizin am Vinzentius Krankenhaus Landau |
| 13.02.2012 – 14.03.2012 | Famulatur in der Abteilung für Chirurgie am Vinzentius Krankenhaus Landau |
| 18.02.2013 – 19.03.2013 | Famulatur im hausärztlichen Bereich bei Frau Birgit Gröne, Grossenbaumer Allee 35-37, 47269 Duisburg |
| 16.08.2012 – 14.09.2012 | Famulatur in der internistischen Ambulanz des Vinzentius Krankenhaus Landau |
| 19.08.2013 – 08.12.2013 | Erstes Tertial des praktischen Jahres in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie an der Universität Rostock |
| 09.12.2013 – 30.03.2014 | Zweites Tertial des praktischen Jahres im Bereich Orthopädie und Chirurgie am Kantonsspital Nidwalden in CH-6370 Stans |
| 31.03.2014 – 20.06.2014 | Drittes Tertial des praktischen Jahres im Bereich der inneren Medizin am Spital Wattwil in CH-9630 Wattwil |

Seit 02/2015 Arzt in Weiterbildung an der Abteilung für Anästhesiologie,
Intensivmedizin und Schmerztherapie der
Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Ludwigshafen

8.3 Schulbildung und Universitätslaufbahn

16.03.2007 Abitur am Eduard-Spranger-Gymnasium Landau

Erreichter Notendurchschnitt: 2,2

29.10.2007 – 02.11.2007 Prüfung zum Rettungssanitäter

Erreichte Note: sehr gut

WS08/09 – SS10 Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Universität
Szeged (Ungarn)

24.06.2010 Abschluss des vorklinischen Studiums an der Universität
Szeged (Physikum)

Erreichter Notendurchschnitt: 1,2

WS10/11 – SS13 Klinisches Studium der Humanmedizin an der Universität
Rostock

Seit 08/2011 Promotion am Institut für Klinische Radiologie und
Nuklearmedizin der Universität Mannheim

Thema: Evaluation alternativer Bildgebungsstrategien zur
Charakterisierung intrahepatischer Raumforderungen

07.10.2014 – 09.10.2014 Schriftliches Staatsexamen im Bereich Humanmedizin in
Rostock

Erreichte Note: gut

29.12.2014 – 30.12.2014 Mündliches Staatsexamen im Bereich Humanmedizin in
Rostock

Erreichte Note: sehr gut

9. Danksagung

- Frau Prof. (apl.) U. Attenberger danke ich für die Überlassung dieses Themas und die allzeit freundliche und überaus kompetente Unterstützung bei Fragen und Problemen.
- Herrn Prof. S. Schönberg möchte ich für die Vermittlung und professionelle Unterstützung zur Erstellung dieser Arbeit danken.
- Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. L. Pilz für seine wertvolle mathematisch-statistische Arbeit danken. Dieser Beitrag hat die Bearbeitung der Dissertation maßgeblich verbessert und vereinfacht.
- Herrn Dr. A. Lemke danke ich für seine Hilfe zum Einstieg in das Thema.
- Frau Dr. E. Sauter danke ich für die Hilfe bei Fragen und Problemen und ihr außerordentliches Engagement.
- Ebenso danke ich Herrn Dr. J. Hansmann für die Mitarbeit an dieser Arbeit.
- Herrn Dr. J. Budjan danke ich zudem für die professionelle Mitarbeit an dieser Arbeit und die ausführliche Erläuterung bei Fragen und Problemen.
- Besonderen Dank schulde ich zudem Frau Dipl.-Ing. I. Bauer aufgrund der Durchsicht meiner Arbeit und der vielen konstruktiven Hinweise, welche zur Vollendung der Dissertation sehr hilfreich waren.

10. Eidesstattliche Versicherung

- Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema Evaluation alternativer Bildgebungsstrategien zur Charakterisierung intrahepatischer Raumforderungen handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
- Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
- Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
- Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
- Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift