Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Meinrad Beer

Leber- und Milzvolumetrie und Bestimmung der durchschnittlichen transversalen Relaxationsrate R2* sowie des Fettgehalts zur Ermittlung der Eisen- und Fettverteilung über Leber und Milz

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von

Veronika Grunau

Geboren in Pfaffenhofen an der Ilm

2022

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Schmidt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Beer

Tag der Promotion: 27.06.2024

Teile dieser Arbeit sind erschienen in:

Wunderlich AP, Cario H, Kannengießer S, Grunau V, Hering L, Götz M, Beer M, Schmidt SA: Volumetric Evaluation of 3D Multi-Gradient-Echo MRI Data to Assess Whole Live Iron Distribution by Segmental R2* Analysis: First Experience. Röfo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren, 195: 224-233 (2023), http://doi.org/10.1055/a-1976-910

Wunderlich AP, Cario H, Kannengießer S, Grunau V, Götz M, Hüttner F, Backhus J, Beer M, Schmidt SA: Segmental quantification of hepatic lipid content based on volumetric MRI data in patients with suspected iron overload. Röfo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren, 196: 463-470 (2024), http://doi.org/10.1055/a-2211-3199

Inhaltsverzeichnis

Gender-Erklärung III

Abkürzungsverzeichnis IV

1. Einleitung 1

1.1 Eisenüberladung 1

1.2 Diagnostik der Eisenüberladung 2

1.3 Hepatosteatose 10

1.4 Gleichzeitige Erfassung von R2* und Fat fraction 11

1.5 Ziel der Arbeit 12

2. Material und Methoden 13

2.1 Studienpopulation 13

2.2 MRT-Messungen 13

2.3 Volumetrie und Auswertung 14

2.4 Statistische Analyse 16

3. Ergebnisse 19

3.1 Deskriptive Ergebnisse 19

3.2 Zusammenhang zwischen R2* der Leber und LIC-Referenzwert 24

3.3 Unterschiede der R2*-Werte 25

3.4 Unterschiede der relativen R2*-Werte zwischen den Krankheitsbildern 30

3.5 Unterschiede der Fat fraction 31

3.6 Unterschiede der relativen Fat fraction zwischen den Krankheitsbildern 37

3.7 Zusammenhang zwischen R2* und Fat fraction 37

3.8 Zusammenhang zwischen R2* der Leber und der Milz 41

3.9 Intraobserverreliabilität 44

3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse 52

4. Diskussion 54

4.1 Deskription 54

4.2 Zusammenhang zwischen R2* der Leber und LIC-Referenzwert 55

4.3 Unterschiede der mittleren und relativen R2*-Werte 56

4.4 Unterschiede der mittleren und relativen Fat fraction 59

4.5 Zusammenhang zwischen R2* und Fat fraction 62

4.6 Zusammenhang zwischen R2* der Leber und der Milz 66

4.7 Intraobserverreliabilität 69

4.8 Limitationen 71

4.9 Fazit 72

5. Zusammenfassung 75

6. Literaturverzeichnis 77

Danksagung 87

Lebenslauf 88

Gender-Erklärung

Aus Gründen der Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Das in dieser Arbeit gewählte generische Maskulinum bezieht sich zugleich auf die männliche, die weibliche und andere Geschlechteridentitäten, sofern anwendbar.

Abkürzungsverzeichnis

AFLD ..... *Alcoholic fatty liver disease*

B_0 ..... *Äußeres Magnetfeld*

BMI ..... *Body-Mass-Index*

FF ..... *Fat fraction*

FF_{1-8} ..... *Fat fraction der Segmente 1 bis 8*

FF_{Links} ..... *Fat fraction des linken Leberlappens*

FF_{Rechts} ..... *Fat fraction des rechten Leberlappens*

g ..... *Gramm*

kg ..... *Kilogramm*

LIC ..... *Liver iron concentration*

LIC_{Ref} ..... *Referenzwert der Lebereisenkonzentration*

m ..... *Meter*

mg ..... *Milligramm*

MHz ..... *Megahertz*

ml ..... *Milliliter*

M_{Liv} ..... *Produkt aus Lebervolumen und R2*-Wert der Leber*

mm ..... *Millimeter*

M_{Milz} ..... *Produkt aus Milzvolumen und R2*-Wert der Milz*

MRS ..... *Magentresonanzspektroskopie*

MRT ..... *Magnetresonanztomographie*

ms ..... *Millisekunden*

MW ..... *Mittelwert*

NAFL ..... *Non-alcoholic fatty liver*

NAFLD ..... *Non-alcoholic fatty liver disease*

NASH ..... *Non-alcoholic steatohepatitis*

PDFF ..... *Proton density fat fraction*

R2 ..... *Nicht-reversible Relaxationsrate*

R2* .....*Summe aus reversibler und nicht-reversibler Relaxationsrate*

$R2^*_{1-8}$ .....*Summe aus reversibler und nicht-reversibler Relaxationsrate der Segmente 1 bis 8*

rFF_{1-8} .....*relative Fat fraction der Segmente 1 bis 8*

ROI .....*Region of interest*

$rR2^*_{1-8}$ .....*Relativer R2*-Wert der Segmente 1 bis 8*

$rR2^*_{Milz}$ .....*Relativer R2*-Wert der Milz*

s .....*Sekunde*

SD .....*Standardabweichung*

T .....*Tesla*

T1 .....*Relaxationszeit der longitudinalen Relaxation*

T2 ....*Relaxationszeit der nicht reversiblen Komponente der transversalen Relaxation*

T2* .....*Relaxationszeit der Summe aus reversibler und nicht-reversibler Komponente der transveralen Relaxation*

TE .....*Echozeit*

TR ..... *Repititionszeit*

π .....*Kreiszahl Pi*

1. Einleitung

1.1 Eisenüberladung

Um später auf verschiedene Details bezüglich einer Eisenüberladung eingehen zu können, seien zunächst einige Grundlagen diesbezüglich dargelegt.

Man unterscheidet die primäre und die sekundäre Form der Eisenüberladung, wobei der primären Form eine durch genetische Mutationen gesteigerte Eisenresorption zugrunde liegt, wodurch sich das Krankheitsbild der hereditären Hämochromatose ergibt [26, 47]. Der sekundären Eisenüberladung liegen dagegen andere Krankheiten zugrunde, wie zum Beispiel Blutbildungsstörungen, chronische Hämolyse, Neoplasien des blutbildenden Systems oder Beta-Thalassämia major, wodurch eine Eisenüberladung durch vermehrten Erythrozytenabbau folgen kann, oftmals verstärkt durch wiederholte Transfusionen [12, 53]. Bei einigen Formen der sekundären Eisenüberladung wie manchen Anämien oder der Beta-Thalassämia major ist als zweite Ursache zusätzlich eine vermehrte Eisenresorption aufgrund einer Hypoxie und daraus resultierender verminderter Hepcidinsynthese zu nennen [64]. Beim Vorliegen hoher Eisenkonzentrationen wird Eisen nicht nur in Form von Ferritin gespeichert, sondern auch als Hämosiderin, einem intrazellulären wasserunlöslichen eisenhaltigen Proteinkomplex [21, 33, 94]. Durch den hohen intrazellulären Eisenspiegel entstehen vermehrt reaktive Sauerstoffspezies, was eine Lipidperoxidation und somit eine Schädigung von Membranen und Nukleinsäuren zur Folge hat [4, 73]. Dies beeinträchtigt unter anderem Mitochondrien und Lysosomen und führt zu einer Veränderung der Genexpression [6, 34, 79, 85].

Allgemeine Auswirkungen sind eine hyperpigmentierte Haut, Arthritis, Kardiomyopathie und Leberzirrhose [13, 50, 56, 68]. Zudem ist bei Patienten mit Leberzirrhose das Risiko für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms erhöht [31]. Durch Ablagerung in endokrinen Organen kann es zu verschiedenen Störungen kommen, darunter Diabetes mellitus, Testosteronmangel, Hypogonadismus und Libidoverlust [57].

Um oben genannte Komplikationen der Eisenüberladung zu vermindern, ist eine frühzeitige Therapie nötig [12]. Die zwei bei einer Eisenüberladung häufig angewandten Therapieoptionen sind zum einen die Phlebotomie, die vor allem bei der hereditären Hämochromatose zum Einsatz kommt, zum anderen die Gabe von Chelatbildnern [12].

1.2 Diagnostik der Eisenüberladung

Um über den Beginn einer Eiseneliminationstherapie entscheiden zu können, sollte das Ausmaß der Eisenüberladung bestimmt werden. Zudem ist für die Therapiesteuerung die Kenntnis über den Körpereisengehalt zusammen mit Untersuchungen nach Organschäden wichtig. [12]

Es gibt mehrere Methoden zur Einschätzung des Eisenstatus, welche im Folgenden dargestellt werden.

Eine noninvasive Form der Diagnostik stellt die Messung der Konzentration von Ferritin, Serumeisen und Transferrinsättigung dar [47]. Dies ist allerdings nur bedingt aussagekräftig, da der Ferritinspiegel auch als Akutphaseprotein bei entzündlichen Prozessen oder Neoplasien erhöht sein kann und sich bei der Transferrinsättigung je nach Cut-Off-Wert viele falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse ergeben können [12, 47, 62].

Da der Eisengehalt in der Leber (= LIC; Liver iron concentration) linear mit dem Gesamteisengehalt im Körper zusammenhängt, eignet sich dieser Parameter gut zur initialen Bestimmung der Stärke der Eisenüberladung sowie zur Verlaufskontrolle [5]. Um den LIC zu messen, stehen sowohl invasive als auch nicht-invasive Methoden zur Verfügung. Dabei galt die Leberbiopsie als invasives Verfahren lange Zeit als Goldstandard [24]. Sie weist allerdings einige Nachteile gegenüber nicht-invasiven Verfahren auf:

Zunächst seien hierbei typische Komplikationen wie Schmerzen an der Biopsiestelle, Hypotension und Blutungen, seltener auch unter anderem Aszites, Peritonitis, Pneumothorax, Hämatothorax und subkutane Emphyseme genannt [14, 42, 65].

Ein weiterer limitierender Faktor der Leberbiopsie ist die heterogene Verteilung des Eisens in der Leber in Kombination mit der Entnahme von nur kleinen Proben an meist einer einzigen Stelle der Leber mit daraus resultierenden teils großen Abweichungen zwischen zwei Messungen [23, 48]. Dies kann zu starker Über- und Unterschätzung der Eisenkonzentration mit nachfolgend zu niedrig bzw. zu hoch dosierter Therapie führen.

Aus diesen Gründen lösen bildgebende Verfahren die Eisenmessung mittels Biopsie mehr und mehr ab [12, 47]. Möglich sind dabei sowohl Quantifizierungen mittels Computertomographie [52] als auch verschiedene Verfahren mittels Magnetresonanztomographie (MRT).

Eisenmessung mittels MRT

Es stehen mehrere Optionen zur Bestimmung des LIC mittels MRT zur Verfügung. Hier soll zunächst auf die Grundzüge der MRT-Bildgebung eingegangen werden. Jedes Atom hat ein magnetisches Moment und verhält sich dadurch wie ein Dauermagnet, der sich prinzipiell entlang des Magnetfelds ausrichtet. Die gemessene Größe im MRT ist der Gesamtmagnetisierungsvektor M, welcher sich aus der Summe der Magnetisierung aller Atome ergibt. Darüber hinaus sei der Begriff „Spin“ kurz erläutert: Ein Spin ist der Eigendrehimpuls eines Teilchens, einen Nettospin haben alle Atome mit ungerader Nukleonenzahl. Durch ein extern angelegtes Magnetfeld (B_0) werden die Magnetisierungen der im Körper befindlichen Wasserstoffatome zum Teil parallel, zum Teil antiparallel zu diesem Magnetfeld ausgerichtet. Dabei ist die Ausrichtung in paralleler Richtung etwas energieärmer, weshalb sie zu einem geringen Prozentsatz überwiegt. So entsteht der Gesamtmegnetisierungsvektor M_z parallel zum äußeren Magnetfeld (s. Abbildung 1). Die Ausrichtung entlang des äußeren Magnetfelds erfolgt jedoch nicht starr, sondern in einer Präzessionsbewegung um das Magnetfeld herum, deren Frequenz, die sogenannte Lamorfrequenz, umso höher ist, je stärker das äußere Magnetfeld ist. Zudem ist sie von der Art des jeweiligen Kerns abhängig. Sie kann beschrieben werden durch

$$\omega_0 = \gamma \times B_0/2\pi,$$

wobei ω_0 die Lamorfrequenz [MHz], γ das Gyromagnetische Verhältnis [MHz/T], welches für jedes Element spezifisch ist (für Wasserstoff beispielsweise 42,58 MHz/T [59]) und B_0 [T] das äußere Magnetfeld darstellt. [28, 77]

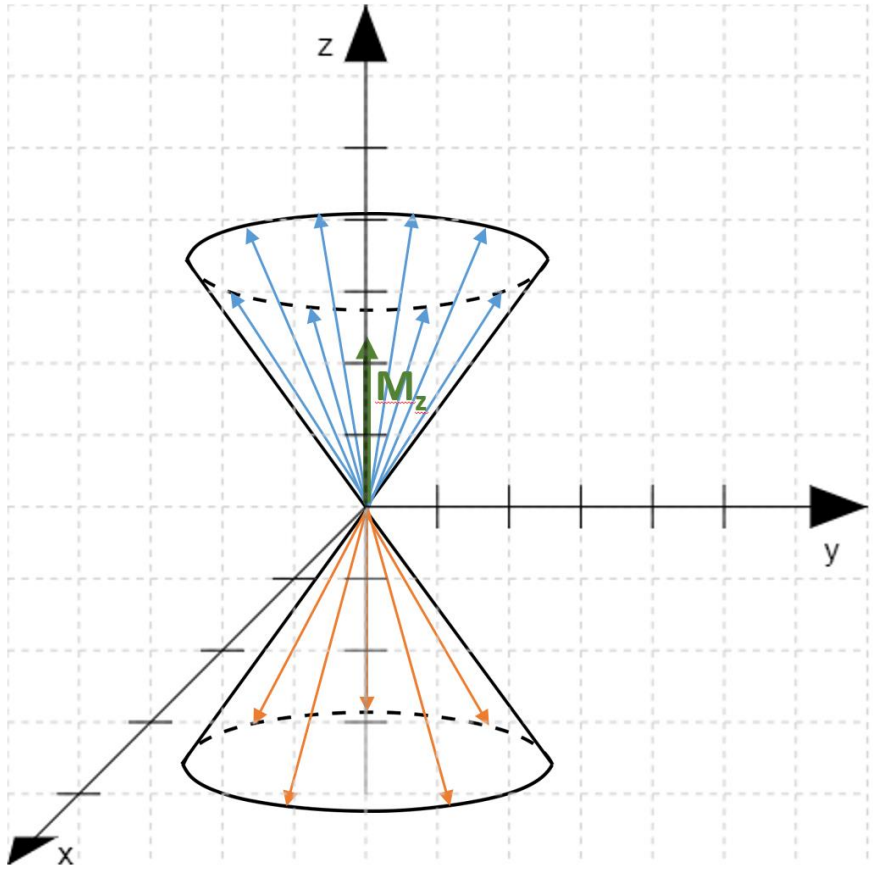


Abbildung 1: Präzession der Spins parallel und antiparallel zum äußeren Magnetfeld entlang der z-Achse mit daraus resultierendem Gesamtmagnetisierungsvektor M_z [Eigene Abbildung nach 28]

Wird nun ein Hochfrequenzpuls mit der Frequenz der Lamorfrequenz der Protonen eingestrahlt, kann der Gesamtmagnetisierungsvektor um einen gewissen Kippwinkel α von der Längsachse weggekippt werden. Gleichzeitig werden die Spins hierbei in gleiche Phase versetzt. Insgesamt entsteht dabei die Quermagnetisierung M_{xy} (s. Abbildung 2). Je stärker diese Quermagnetisierung ist, desto stärker ist auch das MR-Signal. [77]

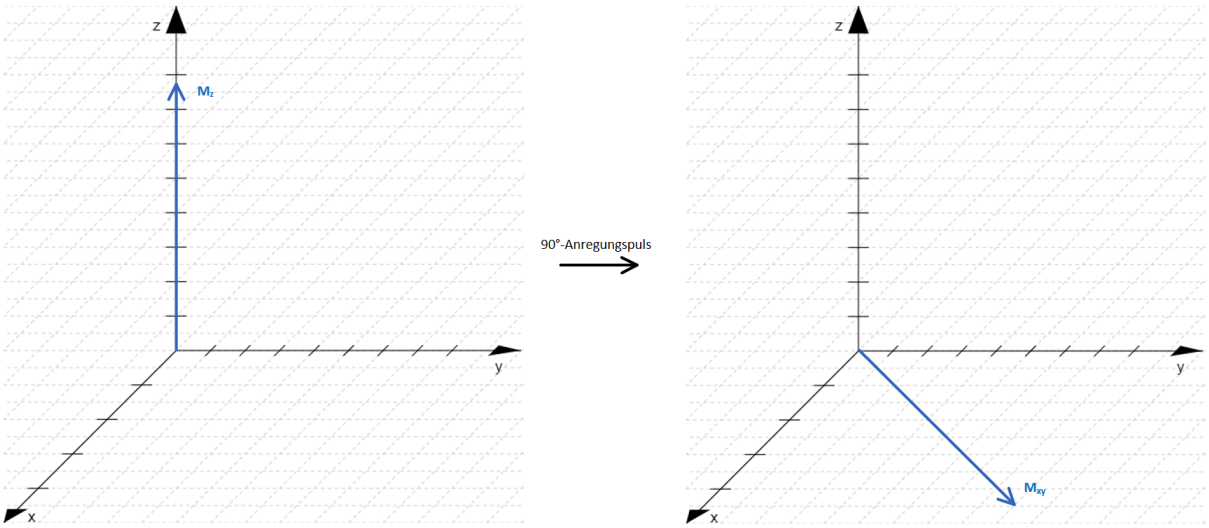


Abbildung 2: Kippen des Gesamtmagnetisierungsvektors in Längsrichtung (M_z) durch einen 90°-Hochfrequenzpuls in die xy-Ebene (M_{xy}) [Eigene Abbildung nach 28]

Nach Abschalten des Hochfrequenzpulses kommt es zu einem erneuten Aufbau der Längs- und Abbau der Quermagnetisierung. Hierbei lassen sich zwei Zeitkonstanten berechnen, die wiederum gewebeabhängig sind:

T1 beschreibt die Zeit bis zu einem Wiederaufbau von 63% der Längsmagnetisierung und wird durch Energietransfer des Spins an umliegendes Gewebe hervorgerufen (Spin-Gitter-Relaxation; s. Abbildung 3).

T2 bezeichnet die Zeit, in der die Quermagnetisierung auf 37% des Ausgangswertes abfällt und wird vor allem durch einen Energieaustausch der Spins untereinander bestimmt (Spin-Spin-Relaxation; s. Abbildung 4).

Durch zusätzliche statische Magnetfeldinhomogenitäten des Hauptmagnetfelds, welche wiederum durch den Magneten des MRT-Geräts selbst aber auch durch Suszeptibilitäts-Effekte des Patienten entstehen, kommt es zu einer in Wirklichkeit noch schnelleren Abnahme der Quermagnetisierung durch eine Dephasierung der Spins, was mit der der Zeitkonstanten T2* ausgedrückt wird (s. Abbildung 4). Die Reziprokwerte von T2 und T2* werden als R2 und R2* bezeichnet. [30, 77]

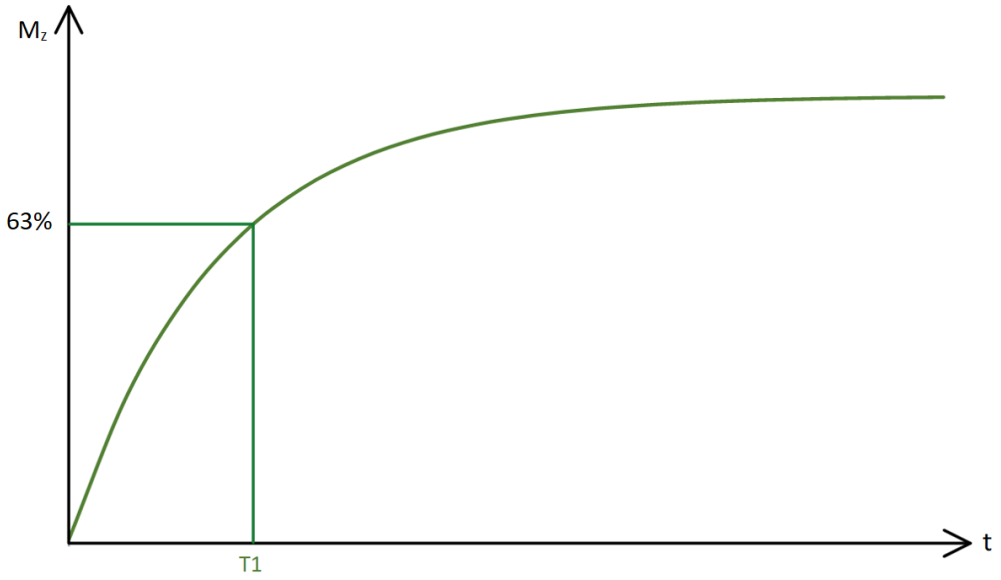


Abbildung 3: Aufbau der Längsmagnetisierung M_z nach Wegfall des Hochfrequenzpulses und Darstellung von T1 [Eigene Abbildung nach 30]

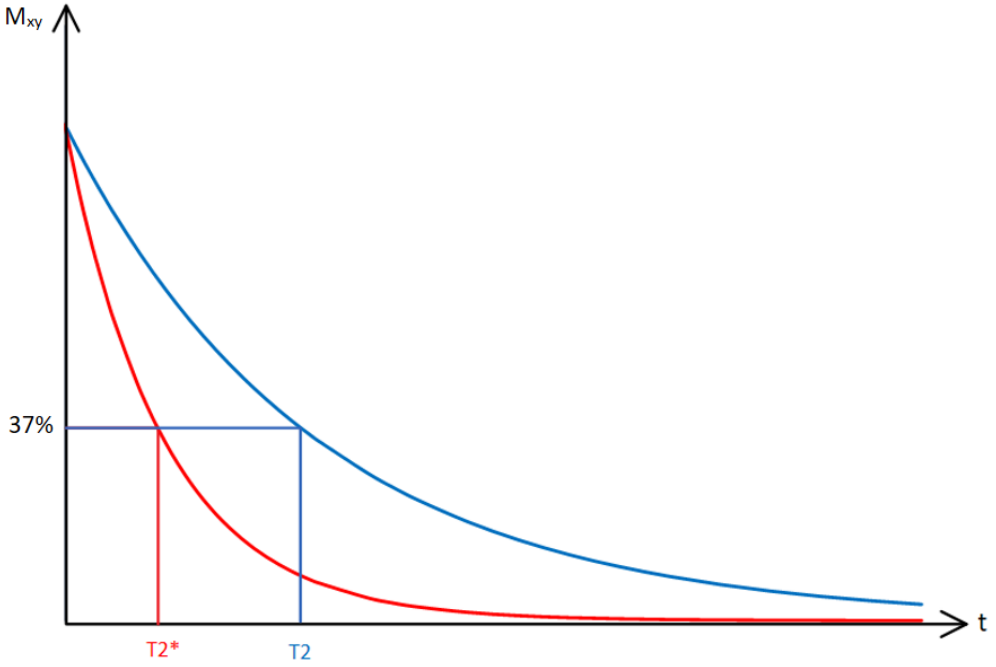


Abbildung 4: : Abnahme der Quermagnetisierung M_{xy} ohne (blaue Linie) und mit (rote Linie) Berücksichtigung statischer Magnetfeldinhomogenitäten und Darstellung von T2 und T2* [Eigene Abbildung nach 30]

T2 lässt sich somit nicht nach einem einfachen Hochfrequenzpuls messen. Hierfür ist ein 180°-Refokussierungspuls notwendig, der die durch statische Magnetfeldinhomogenitäten dephasierten Spins wieder rephasiert. Der Anregungspuls wird hierbei mit einem Kippwinkel von 90° eingestrahlt. Die hierfür benutzte Sequenz bezeichnet man als Spin-Echo-Sequenz.

Bei der Gradientenechosequenz wird dagegen durch einen Gradientenpuls direkt nach dem Hochfrequenzpuls eine noch schnellere Dephasierung der Spins bewirkt. Wird die Polarität des Gradienten anschließend umgekehrt, erfolgt eine Rephasierung der Spins, jedoch ohne 180°-Puls, also ohne Rephasierung der durch statische Magnetfeldinhomogenitäten hervorgerufenen Dephasierungen. Auf diese Weise kann T2* gemessen werden. Da der Kippwinkel hierbei in der Regel kleiner ist als 90°, bleibt nach der Anregung ein größerer Anteil der Längsmagnetisierung erhalten, weshalb früher eine erneute Anregung erfolgen kann. Dadurch bringt diese Technik den Vorteil einer kürzeren Messzeit mit sich. Die Zeit von Hochfrequenzpuls bis zur Messung der Signalintensität wird dabei als Echozeit (TE) bezeichnet. [77]

Allein aufgrund dessen kann jedoch noch nicht bestimmt werden, von welcher Stelle die soeben bestimmte Signalintensität stammt. Dafür braucht es eine Unterscheidung in drei Richtungen im Raum: Die z-Achse entlang der Längsachse des Patienten, die x-Achse von links nach rechts und die y-Achse von ventral nach dorsal. Zur Ortskodierung werden drei verschiedene Gradientenpulse während beziehungsweise kurz nach dem Hochfrequenzpuls geschaltet. Der Einfachheit halber wurde im Folgenden jedem Gradientenpuls eine Achse zugeordnet, diese Zuordnung kann jedoch variieren. Entlang der z-Achse wird ein Magnetfeldgradient verwendet, der während der Anregung eingestrahlt wird und dafür sorgt, dass beispielsweise das äußere Magnetfeld an den Füßen des Patienten kleiner ist als am Kopf, wodurch dort auch die Lamorfrequenz der Spins etwas geringer ist. Ein Hochfrequenzpuls einer bestimmten Frequenz kann nur die Spins einer bestimmten Lamorfrequenz und somit einer bestimmten Schicht anregen. Die Schichtselektion erfolgt so über eine Änderung der Frequenz des Hochfrequenzpulses. Ebenso kann anhand des sogenannten Frequenzkodiergradients, der während des Signalempfangs geschaltet wird, entlang der x-Achse jedem Signal, das durch den Gradienten eine bestimmte Lamorfrequenz aufweist, ein bestimmter Ort zugewiesen werden. Entlang der y-Achse wird ein Phasenkodiergradient geschaltet, welcher zwischen Anregung und Signalempfang in unterschiedlichen Stärken

geschaltet wird. Durch diesen rotieren die Spins an der Stelle des stärkeren Magnetfeldes für die Zeit des Pulses etwas schneller, nach Abschalten des Gradienten haben jedoch alle Spins entlang der y-Achse wieder die gleiche Präzessionsfrequenz. Diejenigen, die während des Pulses eine etwas höhere Frequenz hatten, haben nun jedoch einen Phasenvorsprung. So kann jeder Phase ein Ort entlang der y-Achse zugewiesen werden. Für jeden Phasenkodierschritt muss die Pulssequenz wiederholt werden. Die Zeit zwischen zwei Hochfrequenzpulsen heißt dabei Repetitionszeit (TR). [29, 77]

Durch Fourier-Transformation im 2D-Raum wird anschließend das Bild, eine Rohdatenmatrix aus Grauwerten, die den verschiedenen Signalintensitäten für jedes Voxel entspricht, errechnet [77].

Die Wahl von TR und TE hängt stark von dem gewünschten Kontrast ab. Für ein T2-gewichtetes Bild beispielsweise, in dem Fett und Wasser durch eine langes T2 hell bzw. hyperintens und Knochen durch ein kurzes T2 dunkel bzw. hypointens erscheinen, wird eine lange Repetitionszeit und eine lange Echozeit benötigt. Bei T1-gewichteten Bildern, bei denen TR und TE kurz sein müssen, erscheint Fett beispielsweise ebenfalls hyperintens, Wasser jedoch hypointens. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, sollte für die Zeit der Aufnahme der Bilder möglichst der Atem angehalten werden, sofern die Aufnahmezeit kurz genug ist. [77]

Schon vor mehr als 30 Jahren wurde ein Einfluss des Eisengehalts auf das MR-Signal beobachtet [80], mittlerweile sind einige Methoden, den Lebereisengehalt mittels MRT zu bestimmen, bereits im klinischen Alltag etabliert. Hier seien zunächst die Bestimmung mittels Signalintensitätsverhältnis, bei dem die Signalintensität der Leber zu der von extrahepatischem, nicht-eisenspeichernden Gewebe wie Muskulatur ins Verhältnis gesetzt wird [32, 84], und mittels Suszeptibilitätsmessung, welche darauf beruht, dass sich die Suszeptibiltät linear zur Eisenkonzentration der Leber ändert [38], genannt.

Zudem stehen Messungen mittels der Reziprokwerte der transversalen Relaxationszeiten T2, der R2-Wert, und T2*, der R2*-Wert, zur Verfügung [78, 86].

Die Ermittlung mittels R2 hat sowohl eine FDA-Zulassung als auch eine CE-Zertifizierung und ist als FerriScan® der Firma ResonanceHealth (Burswood, Australien) verfügbar [40]. Nachteil der Methode sind die anfallenden Kosten für die Auswertung durch ResonanceHealth sowie die lange Akquisitionszeit von ungefähr 20 Minuten, was zu teils starken Bewegungsartefakten führen kann [40, 78].

Im Gegensatz dazu hat die Bestimmung mittels R2* den Vorteil, dass die Messung innerhalb eines einzigen Atemstillstandes durchgeführt werden kann, was zum einen eine Zeitersparnis, zum anderen eine Verminderung von Atemartefakten mit sich bringt [40, 86]. Das Verfahren zeigt eine gute Reproduzierbarkeit unabhängig von benutztem MRT-Gerät und Untersucher, solange immer die gleichen Messparameter verwendet werden, sprich nach einem festen Protokoll vorgegangen wird [46].

Ein weiterer Vorteil der R2*-Methode ist, dass die Ergebnisse weitgehend von der Eisenpartikelgröße unabhängig sind, wohingegen der Eisengehalt durch R2 bei zunehmender Partikelgröße zu gering eingeschätzt wird [9, 82, 83]. Jedoch hat auch diese Methode ihre Schwächen und Limitationen. Zuerst sei hierbei erwähnt, dass nicht nur Eisen den R2*-Wert beeinflusst. So spielt der Fettgehalt der Leber eine wichtige Rolle. Je nach Echozeit befinden sich die Spins von Fett und Wasser in-phase, opposed-phase oder in einer Phase zwischen den beiden genannten [40]. Dies führt dazu, dass die Signalintensität nicht kontinuierlich abnimmt, sondern zwischen relativ hohen Werten bei in-phase-Echozeiten und relativ niedrigen bei opposed-phase-Echozeiten schwankt [87]. Dies sollte bei der Berechnung von R2* berücksichtigt werden [39]. Ebenso müssen Magnetfeldinhomogenitäten, die zu einem zusätzlichen Signalabfall und somit zu einer Überschätzung des R2*-Werts führen, beachtet und bestenfalls herausgerechnet werden [27, 90].

Problematisch ist zudem, vor allem bei starker Eisenüberladung und damit einhergehenden schnellem Signalabfall, die Limitation durch die kürzest mögliche Echozeit. Bei zu schnellem Signalabfall kann der R2*-Wert und damit die Eisenkonzentration nicht mehr sicher bestimmt werden, da das Signal zu schnell abfällt, um noch eine zuverlässige Berechnung anstellen zu können. [40]

Um diesen Effekt zu verringern, können jedoch Sequenzen mit ultra-kurzer erster Echo Zeit (Ultra short Echo Time; UTE) von Nutzen sein [15].

Ein gemeinsamer limitierender Faktor sowohl bei der Eisenbestimmung mittels R2 als auch mittels R2* ist, dass ein großer Teil des Lebervolumens nicht bei der Bestimmung des Eisengehalts berücksichtig wird. Dies rührt daher, dass die Bestimmung anhand einzelner manuell positionierter Regions of interest (ROI) über einzelne oder mehrere Schichten der Leber durchgeführt wird [35, 78, 86]. Dies kann zu einer Abhängigkeit der Ergebnisse von der Position der ROIs führen [66].

1.3 Hepatosteatose

Neben der Eisenüberladung spielt in dieser Arbeit auch die Verfettung der Leber eine entscheidende Rolle, weshalb im Folgenden zunächst auf die Grundzüge davon eingegangen wird.

Eine Hepatosteatose kann durch verschiedene Ursachen zustande kommen. Man unterscheidet zwischen einer Alcoholic fatty liver disaease (AFLD), einer Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), welche die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms darstellt, und einer sekundären Hepatosteatose aufgrund diverser Ursachen wie zum Beispiel Virushepatitis, Autoimmunhepatitis oder Hämochromatose [71].

Von einer Verfettung wird bei NAFLD gesprochen, wenn in der histologischen Analyse über 5 % der Hepatozyten verfettet sind beziehungsweise mittels Magnetresonanzspektroskopie (MRS) oder MRT ein Fettgehalt > 5,6 % bestimmt wurde. Dieses Krankheitsbild schließt sowohl NAFL (Non-alcoholic fatty liver) als auch NASH (Non-alcoholic steatohepatitis) mit ein. [25]

Bei Patienten mit positiver Familienanamnese für NAFLD sollte bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas oder Hypertonie ein Screening auf NAFLD durchgeführt werden [71].

Hierfür steht unter anderem die Leberbiospie zur Verfügung, welche zugleich der einzige Weg ist, um NAFL und NASH sicher zu unterscheiden [25]. Nachteil der

Methode ist jedoch, ähnlich wie bei der Eisenmessung, die Invasivität sowie abweichende Ergebnisse durch eine heterogene Verteilung der pathologischen Marker bei nur kleinem Biopsievolumen [65, 69]. Als nicht-invasives diagnostisches Mittel ist die Bestimmung mittels MRS und MRT möglich [36, 51, 55, 81]. Bei beiden Methoden wird die sogenannte Proton density fat fraction (PDFF) bestimmt. Diese beschreibt den Quotienten aus der Dichte der Protonen, die an Kohlenstoff gebunden sind, was physiologischerweise nur in Triglyceriden der Fall ist, zu der Protonendichte aller Protonen, die an Kohlenstoff oder Wasser gebunden sind. [70]

Die Diagnose einer Hepatosteatose ist wichtig, da sie das weitere Vorgehen bezüglich Diagnostik und Therapie bestimmt. Bei (auch inzidentieller) Diagnosestellung einer Hepatosteatose sollten sekundäre Ursachen wie verstärkter Alkoholkonsum, Virushepatitis oder Hämochromatose ausgeschlossen werden. Zudem ist eine Kontrolle von Blutfettwerten, Nüchternglucose, HbA1c, BMI und Bauchumfang empfohlen. Außerdem sollte mittels NAFLD Fibrosis Score, Elastographie und eventuell Biopsie das Vorliegen einer Leberfibrose ausgeschlossen werden. [71]

Die Therapie umfasst vor allem die Behandlung sekundärer Ursachen, Therapie des metabolischen Syndroms sowie Lebensstilinterventionen. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hämochromatose und Hepatosteatose gibt es noch keine eindeutige Empfehlung einer Therapieanpassung im Vergleich zu einer alleinigen Hämochromatose. Jedoch wird ein Screening auf Diabetes mellitus Typ 2 als sinnvoll erachtet. [71]

1.4 Gleichzeitige Erfassung von R2* und Fat fraction

Durch einen mehrstufigen Anpassungsalgorithmus, welcher unter anderem den R2*-Wert des Gewebes sowie die Signalintensität von Fett und Wasser miteinbezieht, lassen sich mittels einer Gradientenechosequenz gleichzeitig Werte für R2* und Proton density fatt fraction (Im Folgenden häufig nur als Fat fraction/FF dargestellt) erheben, wobei Einflüsse der Relaxationszeit T2* und das Spektrum von

Fett berücksichtigt werden müssen. Die Methode erwies sich in Bezug auf die Berechnung der Fat fraction als wenig störanfällig für Magentfeldinhomogenitäten, Signal-to-noise-ratio, Feldstärke, T1-Effekte und Echozeit. [93]

Jedoch scheint es Limitationen mit einer Überschätzung der Fat fraction bei einem T2*-Wert zu geben, welcher kleiner ist als die erste Echozeit [41]. Ebenso stellt das Auftreten von Fat-water-swaps vor allem bei hohen R2*-Werten einen Nachteil der Methode dar [37]. Bei Fat-water-swaps handelt es sich um ein Vertauschen des Fett- und Wassersignals, was zu einer fehlerhaften Berechnung der Fat fraction führt. Da es einen positiven Zusammenhang zwischen Fat fraction und Eisenkonzentration der Leber zu geben scheint, stellt die gleichzeitige Erfassung von R2* und Fat fraction jedoch ein vielversprechendes diagnostisches Mittel dar [11, 37, 72]. Zugleich bietet die Erfassung der Werte von R2* und FF über die gesamte Leber die Möglichkeit, eine Aussage über die Belastung des Organs trotz bestehender heterogener Verteilung zu treffen.

1.5 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war eine Analyse der Verteilung von Eisen und Fett innerhalb der Leber sowie ein Vergleich zwischen verschiedenen Mechanismen der Eisenüberladung.

Außerdem sollte ein Zusammenhang zwischen R2* und Fat fraction der Leber auf im Vergleich zu vorhergehenden Studien höhere R2*-Werte und andere Krankheitsbilder ausgeweitet und dieser Vergleich auch bei der Milz durchgeführt werden.

Zudem sollte geprüft werden, ob zwischen Leber und Milz ein Zusammenhang der Eisenkonzentration und/oder der im jeweiligen Organ gespeicherten Eisenmenge besteht.

Um zu prüfen, ob eine Vergleichbarkeit mit Standardmethoden gegeben ist, sollte der R2*-Wert der gesamten Leber mit einem durch FerriScan® (Resonance Health, Burswood, Australia) ermittelten LIC-Referenzwert verglichen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Nach Zustimmung durch das Ethikkomitee der Universität Ulm (Votum vom 18.07.2018; Nr. 228/18) wurden 180 Patienten, bei denen zwischen dem 24.02.2015 und dem 22.10.2020 MRT-Untersuchungen zur Lebereisenbestimmung durchgeführt wurden, in die Studienpopulation aufgenommen. Jeder Patient gab nach ausführlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie.

Die Krankheitsbilder wurden in drei verschiedene Gruppen unterteilt:

Gruppe 1 mit Eisenüberladung bei nicht oder selten transfundierten Patienten, die überwiegend durch eine gesteigerte Resorption zustande kam,

Gruppe 2 mit vorwiegend transfusionsbedingter Eisenüberladung und

Gruppe 3 mit einer Mischform aus gesteigerter Resorption und transfusionsbedingter Eisenüberladung [88].

2.2 MRT-Messungen

Alle Messungen wurden an einem 1,5 T Scanner (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutchland) durchgeführt. Die Parameter der 3D-Gradientenecho-Sequenz waren TR = 12 ms, Flip-angle 4°, Matrix 160 x 84 x 56, Field of view 400 x 300 x 224 mm bei einer Auflösung von 2,5 x 2,5 x 4 mm, es wurden Daten zu sechs unterschiedlichen Echozeiten erhoben (TE = 1,2; 2,4; 3,6; 4,8; 6,0; 9,0 ms) [88, 89]. Die transversale Relaxationsrate R2* sowie die proton density fat fraction wurden durch einen mehrstufigen Anpassungsalgorithmus unter Berücksichtigung von Phasenverschiebungen durch das Fett- und Wassersignal bestimmt. So wurden voxelweise R2*- sowie PDFF-Karten generiert [88, 89].

Zusätzlich wurde als Referenzwert der Eisengehalt mittels FerriScan® (Resonance Health, Burswood, Australia) bestimmt, wobei die nötigen MRT-Aufnahmen direkt vor der Aufnahme der Gradienten-Echo-Sequenz für die R2*-Bestimmung erfolgten.

Hierfür wurden fünf Single-Echo-Sequenzen mit einer Echozeit von 6, 9, 12, 15 und 18 ms und einer Repetitionszeit von 2500 ms (bei Messungen bis zum 30.04.2020) oder 1500 ms (Bei Messungen ab dem 01.05.2020) aufgenommen. Die Verkürzung von TR erfolgte nach häufigem Auftreten von Bewegungsartefakten, um durch die kürzere Untersuchungsdauer zu erreichen, dass die Patienten während der kompletten Aufnahme ruhig blieben und gut mitarbeiteten.

2.3 Volumetrie und Auswertung

Zunächst wurde die Bildqualität der Messungen gemäß einer Likert-Skala von 1 bis 4 beurteilt: 1 = optimale Bildqualität, 2 = leichte Defizite (leichter Atemartefakt, kleine Fat-water-swaps, kleine Bereiche nicht erfasster Organbereiche), 3 = größere Defizite (stärkere Atemartefakte, größere Fat-water-swaps), 4 = starke Defizite, nicht für die Auswertung geeignet [88, 89].

Bei Mehrfachuntersuchungen eines Patienten im oben genannten Zeitraum wurde die neuste Messung zur Auswertung herangezogen, es sei denn deren Bildqualität wurde mit 3 oder 4 bewertet. In diesem Fall wurde die nächst ältere Messung mit einer Bildqualität von 1 oder 2 verwendet. Lagen nur Messungen mit einer Bildqualität von 3 oder 4 vor, wurde die neueste mit 3 bewertete verwendet. Patienten, von denen nur Messungen mit einer Bildqualität von 4 vorlagen, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

Die Auswertung wurde über das Programm IntelliSpace Portal® (Version 11.1, Philips, Hamburg, Deutschland, 2019) und dessen Anwendung Liver Health durchgeführt. Diese volumetriert selbstständig die Leber, wobei die Ränder im Anschluss noch genauer angepasst werden können, da die Software die Lebergrenzen nicht immer einwandfrei erkennt. Hierfür wurde die Kontur der Lebergrenzen sowohl in axialen Bildern als auch in sagittalen und coronaren Schichten überprüft. Größere Gefäße wurden aus der Berechnung des Lebervolumens ausgeschlossen. Anschließend wurde die Leber mithilfe der Landmarken rechte Portalvenenbifurkation, Vena cava inferior, Vena hepatica

dextra, Vena hepatica media, Fissura umbilicalis, linke Portalvenenbifurkation, linke Leberspitze, oberflächliches Ligamentum venosum, Ansatz des Ligamentum venosum an der Pfortader sowie Ansatz des Ligamentum venosum an der Vena cava in die Segmente 1 bis 8 nach Couinaud/Bismuth eingeteilt. Die genannten Punkte wurden hierfür im Bild markiert, die Segmentgrenzen anschließend durch die Software selbstständig bestimmt. Sowohl für das gesamte Organ als auch für die einzelnen Segmente gibt das Programm anschließend Ergebnisse für das Volumen sowie für die Mittelwerte von R2*, T2* sowie FF aus, jeweils mit Standardabweichung. Zudem werden für R2*, T2* und FF Histogramme angezeigt, die Auskunft über die Verteilung der Werte geben. Bei der Segmentierung werden automatisch Grenzwerte für FF und T2* festgelegt, bei deren Über- beziehungsweise Unterschreitung die Voxel aus der Berechnung der T2*-, R2*- und FF-Werte ausgeschlossen werden. So werden Voxel mit FF > 55 % bei Berechnung der Fat fraction und Voxel mit T2* < 1 ms oder T2* > 55 ms bei der Berechnung des T2*- und R2*-Wertes nicht berücksichtigt. Dies hat zum einen den Hintergrund, dass Artefakte ausgeschlossen werden, zum anderen werden hierdurch mittelkalibrige Gefäße, welche einen niedrigeren R2*-Wert als das umliegende Lebergewebe aufweisen und noch nicht manuell ausgegrenzt wurden, nicht in die Berechnung miteinbezogen. Ausgeschlossene Voxel werden in der FF-, T2*- und R2*-Karte orange dargestellt. Die eben beschriebenen Grenzwerte können angepasst werden. So wurde für diese Arbeit der obere T2*-Grenzwert auf 100 ms angehoben, wenn im Bild ungewöhnlich viele und große orange Flächen sichtbar waren, sodass ohne Anpassung des Grenzwertes über 30 % der Voxel des jeweiligen Organs nicht für die Ermittlung des durchschnittlichen R2*-Wertes berücksichtigt worden wären. [88, 89]

Das gleiche Verfahren, jedoch ohne Segmentabgrenzung, wurde aus denselben Aufnahmen für die Milz angewandt. Diese erkennt das Programm im Gegensatz zur Leber nicht selbstständig. Die Kontur der zuvor erkannten Leber wurde hierfür entfernt und anschließend wurde eine ROI in die Milz gesetzt. Daraufhin erkennt das Programm erneut die Organgrenzen, die wieder genauer angepasst werden können.

Bei 41 Auswertungen (davon 31 inklusive Milz) wurde die benötigte Zeit dokumentiert.

Bei 40 Patienten wurden die Messungen der Leber und bei 24 Patienten die der Milz zweimal vom selben Untersucher durchgeführt, um die Wiederholbarkeit zu bestimmen.

Zur Plausibilitätsprüfung wurden die Volumina der einzelnen Segmente addiert und mit dem Gesamtvolumen der Leber verglichen. Ebenso wurden die FF- und R2*-Werte der einzelnen Segmente gewichtet nach Segmentgröße addiert und mit den Werten der gesamten Leber verglichen. Bei Abweichungen > 3 % wurde auf Übertragungsfehler durch den Auswertenden überprüft.

Um die klinische Schwere einer Eisenüberladung einschätzen zu können, wurde von eine Therapieschwelle von 4,5 mg/g Trockengewicht ausgegangen [12]. Ebenso wurde eine diagnostische Schwelle für eine Hepatosteatose von 5,6 % angenommen [25].

2.4 Statistische Analyse

Bei der initial durchgeführten Auswertung handelt es sich um eine explorative Datenanalyse mit anschließender orientierender Interpretation.

Die Daten wurden in einer Arbeitsmappe in Microsoft Excel (Version 2016, Microsoft, Redmond, USA, 2016) gesammelt.

Die Statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 26.0, IBM, Armonk, USA, 2019) durchgeführt. Graphiken wurden zum Teil mit SPSS, zum Teil mit Excel erstellt. Für die Deskription wurden Median und Streubereich sowie Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Angaben zu Häufigkeiten erfolgten absolut und relativ (in Prozent).

Die graphische Darstellung erfolgte mittels Punktewolken, Box-Plots und Bland-Altman-Plots. Bei Box-Plots entspricht die Box dem Interquartilsabstand, die Whiskers beinhalten Werte, die bis zu 1,5 Interquartilsabstände vom Median entfernt sind, die Kreise Werte, die 1,5 bis 3 Interquartilsabstände vom Median

entfernt sind, und die Sterne Werte, die mehr als 3 Interquartilsabstände vom Median entfernt sind.

Bei Bland-Altman-Plots entspricht die y-Achse der Differenz der beiden Messungen (jeweils Wert der 1. Messung - Wert der 2. Messung) und die x-Achse dem mittleren Wert $\left(\frac{\text{Wert der 1.Messung + Wert der 2.Messung}}{2}\right)$.

Alle Werte wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft.

Zur Untersuchung von Beziehungen zwischen zwei Variablen wurde eine einfache lineare Regression durchgeführt. Zur Untersuchung von Unterschieden zwischen zwei abhängigen Variablen wurde ein Wilcoxon-Test bei verbunden Stichproben durchgeführt, bei mehr als 2 Variablen eine zweifaktorielle Varianzanalyse nach Friedman. Der Vergleich zwischen Gruppen erfolgte mittels Kruskal-Wallis-Test für unverbundene Stichproben. Zusammenhänge wurden mittels Korrelationskoeffizient nach Spearman untersucht.

Die Testung erfolgte auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$. Auf Unterschiede wurde zweiseitig getestet.

Die segmentalen R2*-Werte wurden anhand der Formel

$$rR2^*_{1\text{-}8} = \frac{R2^*_{1\text{-}8}}{R2^*_{Liv}} \quad (1)$$

über dem R2*-Wert der Leber normiert ($rR2^*_{1\text{-}8}$ entspricht dem relativen R2*-Wert des jeweiligen Segments; $R2^*_{1\text{-}8}$ entspricht dem absoluten R2*-Wert des jeweiligen Segments; $R2^*_{Liv}$ entspricht dem R2*-Wert der Leber) [88].

Analog wurden die segmentalen Werte der Fat fraction über FF_{Liv} normiert:

$$rFF_{1\text{-}8} = \frac{FF_{1\text{-}8}}{FF_{Liv}} \quad (2)$$

($rFF_{1\text{-}8}$ entspricht der relativen; $FF_{1\text{-}8}$ der absoluten Fat fraction des jeweiligen Segments; FF_{Liv} entspricht der Fat fraction der Leber) [89].

Ebenso wurde der relative R2*-Wert der Milz bestimmt:

$$rR2^*_{Milz} = \frac{R2^*_{Milz}}{R2^*_{Liv}} \quad (3)$$

(rR2*$_{Milz}$ entspricht dem relativen R2*-Wert der Milz; R2*$_{Milz}$ entspricht dem absoluten R2*-Wert der Milz; R2*$_{Liv}$ entspricht dem R2*-Wert der Leber).

Um anhand der R2*-Werte auf die Eisenkonzentration der Leber schließen zu können wurde die Formel

$$LIC_{Ref} = 0{,}242 + 0{,}032 \times R2^*_{Liv} \quad (4)$$

verwendet, wobei LIC$_{Ref}$ den LIC-Referenzwert darstellt und R2*$_{Liv}$ den R2*-Wert der gesamten Leber. Steigung und y-Achsenabschnitt der Gleichung werden im Ergebnisteil hergeleitet.

Die Fat fraction des linken Leberlappens wurde folgendermaßen berechnet:

$$FF_{links} = \left(\sum_{i=1}^{4b} FF_i \times V_i\right) / \sum_{i=1}^{4b} V_i, \quad (5)$$

wobei FF$_{links}$ die Fat fraction des linken Leberlappens bezeichnet, FF$_i$ die Fat fraction des jeweiligen Segments und V$_i$ das Volumen des jeweiligen Segments.

Analog dazu galt für den rechten Leberlappen:

$$FF_{rechts} = \left(\sum_{i=5}^{8} FF_i \times V_i\right) / \sum_{i=5}^{8} V_i \quad (6)$$

Zur Betrachtung der Leber- beziehungsweise Milzeisenmenge wurde das jeweilige Organvolumen miteinbezogen, sodass sich die Formeln

$$M_{Liv} = R2^*_{Liv} \times V_{Liv} \quad (7)$$

und

$$M_{Milz} = R2^*_{Milz} \times V_{Milz} \quad (8)$$

ergaben, wobei R2*$_{Liv}$ den R2*-Wert der Leber, V$_{Liv}$ das Volumen der Leber, R2*$_{Milz}$ den R2*-Wert der Milz und V$_{Milz}$ das Volumen der Milz darstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Ergebnisse

180 Patienten (107 männlich (59,4 %), 73 weiblich (40,6 %)) wurden während des Untersuchungszeitraums in die Studie aufgenommen.

Bei 18 Patienten, bei denen keine ältere Messung vorlag, konnte durch eine nicht ausreichende Bildqualität keine Volumetrie der Leber durchgeführt werden.

69 Patienten (38,3 %) wurden aufgrund einer Bildqualität von 4 sowie fehlenden älteren Messungen mit besserer Bildqualität aus der Auswertung ausgeschlossen, sodass die Daten von 111 Patienten zur Auswertung herangezogen wurden (63 männlich (56,8 %), 48 weiblich (43,2 %)). Von 39 Patienten (35,1 %) wurde nicht die neueste Messung zur Auswertung herangezogen. Bei 43 Patienten (38,7 %) wurde die Bildqualität der zur Auswertung herangezogenen Aufnahme mit 1 beurteilt, bei 46 (41,4 %) mit 2 und bei 22 (19,8 %) mit 3. Es befanden sich 21 Patienten (18,9 %) in Krankheitsgruppe 1 (15 männlich, 6 weiblich), 38 (34,2 %) in Gruppe 2 (22 männlich, 16 weiblich) und 52 (46,8 %) in Gruppe 3 (26 männlich, 26 weiblich). Tabelle 1 zeigt eine Aufschlüsselung aller zur Auswertung herangezogenen 111 Patienten nach den einzelnen Krankheiten.

Tabelle 1: Untersuchung zur Leber- und Milzvolumetrie sowie Fett- und Eisenverteilung am Universitätsklinikum Ulm im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020; Übersicht über die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten nach Krankheitsbildern

	Patientenzahl gesamt	**Männlich**	**Weiblich**	**Patienten mit zur Auswertung herangezogenen Daten der Milz**
Unklare Ferritinerhöhung	11	8	3	8
Hereditäre Hämochromatose	6	5	1	5
Congenitale dyserythropoetische Anämie	2	1	1	1
Pyruvatkinasemangel	2	1	1	1
Gruppe 1	21	15	6	15
Diamond-Blackfan-Anämie	10	5	5	9
Akute lymphatische Leukämie	6	3	3	4
Congenitale hämolytische Anämie	6	3	3	1
Myelodysplastisches Syndrom	5	3	2	5
Sichelzellanämie	4	3	1	2
Akute myeloische Leukämie	1	0	1	1
Aplastische Anämie	1	0	1	1
Chronische Granulomatose	1	1	0	1
Hereditäre Xerozytose	1	1	0	1
Osteopetrose	1	1	0	1
Wiskott-Albrich-Syndrom	1	1	0	0
X-Chromosomales lymphoproliveratives Syndrom	1	1	0	0
Gruppe 2	38	22	16	26
Beta-Thalassämia major; Gruppe 3	52	26	26	36

Der Median der Zeit für die alleinige Lebersegmentierung betrug 9 Minuten (Spannweite 7 bis 14 Minuten), der Median der Zeit für Milz- und Lebersegmentierung zusammen betrug 12 Minuten (Spannweite 8 bis 17 Minuten). Für die Leber mussten im Median 29 Korrekturen für die Volumetrie vorgenommen werden (Spannweite 13 bis 107), für die Milz 25 (Spannweite 14 bis 45).

Der Median des Alters zum Untersuchungszeitpunkt betrug 20,63 Jahre (Spannweite 2,09 bis 75,60 Jahre; MW 25,65 Jahre; SD 16,28 Jahre). Der Median des BMIs betrug 21,63 kg/m^2 (Spannweite 13,54 kg/m^2 bis 37,28 kg/m^2; MW 21,83 kg/m^2; SD 4,55 kg/m^2).

Bei 9 Patienten lagen keine Daten bezüglich des LIC-Referenzwertes vor. Somit blieben 102 Patienten (91,9 %) zur Auswertung des LIC-Referenzwertes übrig (14 in Gruppe 1 (10 männlich, 4 weiblich), 36 in Gruppe 2 (21 männlich, 15 weiblich) und 52 in Gruppe 3 (26 männlich, 26 weiblich); insgesamt 57 männlich, 45 weiblich). Der Median des LIC-Referenzwertes lag bei 4,3 mg/g Trockengewicht (Spannweite 1,0 bis 16,3 mg/g Trockengewicht; MW 5,10 mg/g Trockengewicht; SD 3,31 mg/g Trockengewicht)

Bei 24 Patienten (21,6 %) war keine Milz vorhanden, bei 3 (2,7 %) konnte sie aufgrund mangelnder Bildqualität nicht abgegrenzt werden, bei 2 (1,8 %) war sie nicht ganz abgebildet und bei 5 (4,5 %) lag ein großer Fat-water-swap in der Milz vor, weshalb diese Patienten aus der Auswertung der Daten bezüglich der Milz ausgeschlossen wurden. Somit wurden Daten zur Milz von 77 Patienten (69,4 %) ausgewertet (15 in Gruppe 1 (12 männlich, 3 weiblich), 26 in Gruppe 2 (16 männlich, 10 weiblich), 36 in Gruppe 3 (17 männlich, 19 weiblich); insgesamt 45 männlich, 32 weiblich). Bei 8 Patienten wurde für die Auswertung der Milz der T2*-Grenzwert, über dem entsprechende Voxel aus der Analyse ausgeschlossen werden, auf 100 ms angehoben (4 in Gruppe 1 (3 männlich, 1 weiblich), jeweils 2 in Gruppe 2 und 3 (alle männlich)). Die Daten zu Volumen, FF und R2* der Leber, der Lebersegmente und der Milz sowie zu $rR2^*_{1\text{-}8}$, $rR2^*_{Milz}$, $rFF_{1\text{-}8}$ und rFF_{Milz} können Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Median, Spannweite, Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) von mittlerem Volumen (V), mittleren R2*-Werten, relativen R2*-Werten (rR2*), mittlerer Fat fraction (FF) und relativer Fat fraction (rFF) der gesamten Leber, der Leberegmente (S 1-8) sowie der Milz der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 zur Leber- und Milzvolumetrie im Universitätsklinikum Ulm untersuchten Patienten

		Leber	**S 1**	**S 2**	**S 3**	**S 4a**	**S 4b**	**S 5**	**S 6**	**S 7**	**S 8**	**Milz**
R2*	Median	124,5	112,1	121,1	122,7	121,9	121,6	118,2	120,7	125,3	124,2	76,95
[s^{-1}]	Spannweite	31,1; 422,8	35,4; 410,9	31,9; 437,8	32,6; 458,2	33,1; 425,4	31,1; 401,8	29,9; 416,5	29,9; 453,7	31,5; 439,0	31,1; 409,2	18,8; 438,0
	MW	147,90	136,51	149,71	148,72	147,84	145,13	146,84	148,78	151,5	147.92	102,22
	SD	96,61	88,88	99,78	95,83	98,40	93,53	94,63	100,22	102,14	97,53	92,31
rR2*	Median		0,93	1,01	1,02	0,998	0,999	0,995	0,995	1,02	0,999	0,58
	Spannweite		0,69; 1,31	0,75; 1,22	0,71; 1,20	0,84; 1,18	0,64; 1,15	0,77; 1,23	0,76; 1,25	0,76; 1,26	0,79; 1,14	0,05; 3,45
	MW		0,94	1,01	1,02	0,996	0,989	0,995	0,993	1,02	0,998	0,72
	SD		0,10	0,07	0,07	0,05	0,07	0,06	0,07	0,07	0,05	0,54
FF	Median	6,7	8,2	8,2	9,0	6,7	6,7	6,0	5,9	5,6	6,0	6,5
[%]	Spannweite	2,5; 19,7	2,9; 23,7	2,8; 20,1	3,5; 21,5	1,7; 20,2	2,1; 23,5	1,8; 21,4	2,4; 21,0	2,3; 18,6	1,8; 19,0	2,9; 18,0
	MW	7,46	8,79	9,15	9,16	7,46	8,08	7,23	7,16	6,37	6,75	7,44
	SD	3,58	3,64	3,99	3,77	3,83	4,20	3,75	3,97	3,46	3,85	3,17
rFF	Median		1,23	1,24	1,24	0,97	1,05	0,96	0,90	0,85	0,88	
	Spannweite		0,61; 2,39	0,80; 1,74	0,82; 2,15	0,62; 1,47	0,67; 2,71	0,64; 1,60	0,60; 2,18	0,54; 1,19	0,53; 1,22	
	MW		1,24	1,26	1,28	0,99	1,09	0,96	0,96	0,84	0,88	
	SD		0,24	0,22	0,23	0,18	0,24	0,13	0,24	0,13	0,14	
V	Median	1448,3	32,7	176,1	115,3	105,2	79,5	249,2	120,9	204,2	263,1	
[ml]	Spannweite	280; 2912,2	3,0; 127,1	21,4; 482,8	19,1; 429;1	16,4; 255,4	0,4; 246,2	44,6; 743,3	8,2; 309,5	48,3; 426,0	43,1; 601,3	52,3; 997,3
	MW	1398,29	37,79	177,20	128,98	114,28	82,28	266,07	122,05	201,60	268,44	319,57
	SD	527,56	23,76	84,24	78,51	49,35	45,07	125,67	68,78	89,05	123,38	205,60

Getrennt nach Krankheitsbildern ergab sich in Tabelle 3 ersichtliches Bild:

Tabelle 3: Median, Spannweite, Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) von mittlerem Volumen der Leber (V_{Liv}) und der Milz (V_{Miz}), mittleren R2*-Werten von Leber ($R2^*_{Liv}$) und Milz ($R2^*_{Milz}$), mittlerer Fat fraction von Leber (FF_{Liv}) und Milz (FF_{Milz}) und relativen R2*-Werten der Milz ($rR2^*_{Milz}$) sowie Alter und BMI der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten (Gruppe 1: Eisenüberladung durch vermehrte Resorption, Gruppe 2: Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen, Gruppe 3: Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

		Gruppe 1	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**
$R2^*_{Liv}$ [s^{-1}]	Median	79,20	168,85	115,15
	Spannweite	34,1; 378,4	72,8; 402,2	31,3; 422,8
	MW ± SD	108,65 ± 90,61	186,92 ± 93,63	135,24 ± 92,85
FF_{Liv} [%]	Median	7,89	6,80	5,45
	Spannweite	4,5; 19,7	2,9; 15,4	2,5; 16,3
	MW ± SD	9,90 ± 4,79	7,43 ± 2,85	6,51 ± 3,07
V_{Liv} [ml]	Median	1579,70	1179,25	1516,25
	Spannweite	857,2; 2912,6	300,2; 2390,0	280,0; 2635,3
	MW ± SD	1630,52 ± 465,62	1224,23 ± 537,91	1431,70 ± 509,35
$R2^*_{Milz}$ [s^{-1}]	Median	34,60	95,85	75,85
	Spannweite	18,8; 114,5	21,7; 438,0	19,5; 374,8
	MW ± SD	44,23 ± 29,85	121,07 ± 98,52	111,10 ± 96,36
FF_{Milz} [%]	Median	6,60	7,65	6,10
	Spannweite	3,2; 13,7	2,9; 18,0	3,0; 15,0
	MW ± SD	7,12 ± 3,16	8,15 ± 3,17	7,07 ± 3,17
$rR2^*_{Milz}$ [s^{-1}]	Median	0,55	0,59	0,61
	Spannweite	0,05; 1,69	0,06; 3,45	0,14; 1,77
	MW ± SD	0,59 ± 0,44	0,79 ± 0,72	0,73 ± 0,41
V_{Milz} [ml]	Median	264,60	180,25	342,30
	Spannweite	121,1; 593,6	65,0; 707,7	52,3; 997,3
	MW ± SD	279,47 ± 122,25	235,877 ± 174,70	395,84 ± 225,74
BMI [kg/m^2]	Median	24,84	19,92	21,20
	Spannweite	16,59; 33,58	13,54; 37,28	13,54; 29,05
	MW ± SD	24,90 ± 4,07	20,83 ± 4,95	21,32 ± 3,93
Alter [Jahre]	Median	38,37	17,61	21,29
	Spannweite	12,19; 75,60	2,63; 58,91	2,09; 53,34
	MW ± SD	42,75 ± 19,93	19,87 ± 12,96	22,97 ± 11,89

Der höchste R2*-Wert der Leber (422,8 s^{-1}) trat in Gruppe 3 bei einem männlichen 10-jährigen Patienten auf, der zweithöchste (402,2 s^{-1}) in Gruppe 2 bei einer weiblichen 28-jährigen Patientin.

Der niedrigste $R2^*_{Liv}$-Wert war ebenfalls in Gruppe 3 zu beobachten (31,3 s^{-1}, männlich, 38 Jahre), der zweitniedrigste in Gruppe 1 (34,3 s^{-1}, weiblich, 14 Jahre).

In Gruppe 1 fielen zwei Patienten auf, welche einen höheren R2*-Wert zu haben schienen als die restlichen Patienten der Gruppe. Hierbei handelte es sich um einen 33-jährigen Patienten und eine 12-jährige Patientin. Es konnten keine Alleinstellungsmerkmale für diese beiden Patienten ermittelt werden.

Die höchste und zweithöchste Fat fraction (19,7 % und 19,2 %) der Leber wiesen zwei Patienten aus Gruppe 1 auf (männlich, 73 und 68 Jahre alt). Die niedrigste Fat fraction (2,5 %) zeigte ein 28-jähriger Patient aus Gruppe 3, gefolgt von einem 20-jährigen Patienten und einer 25-jährigen Patientin (beide 2,8 %, beide aus Gruppe 3).

3.2 Zusammenhang zwischen R2* der Leber und LIC-Referenzwert

Zunächst sollte die Vergleichbarkeit mit bereits etablierten Methoden betrachtet werden. Hierfür wurde eine einfache lineare Regression zwischen $R2^*_{Liv}$ (in s^{-1}) und dem LIC-Referenzwert (in mg/g Trockengewicht) durchgeführt.

Dabei ließ sich die Formel

$$LIC_{Ref} = 0{,}242 + 0{,}032 \times R2^*_{Liv}$$

bestimmen, wobei LIC_{Ref} den LIC-Referenzwert darstellt und $R2^*_{Liv}$ den R2*-Wert der gesamten Leber ($p < 0{,}001$; korrigiertes $R^2 = 0{,}839$). Das 95%-Konfidenzintervall für den y-Achsenabschnitt lag dabei zwischen -0,252 und 0,737, für den Beta-Koeffizienten zwischen 0,029 und 0,035. Der Zusammenhang ist in Abbildung 5 graphisch dargestellt.

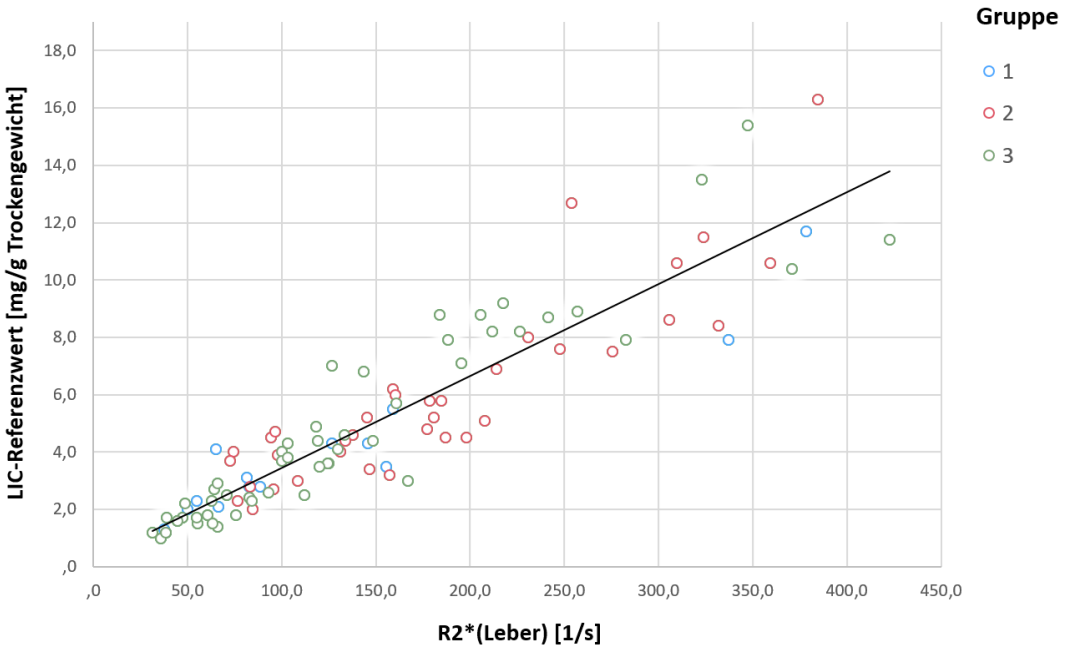


Abbildung 5: Punktewolke und Regressionsgerade für Lebereisenkonzentrations-Referenzwerte (LIC-Referenzwert) abhängig von den mittleren R2*-Werten der Leber (R2*(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

3.3 Unterschiede der R2*-Werte

Um die Verteilung des Eisens in der Leber zu analysieren, wurden die R2*-Werte getrennt nach Segmenten betrachtet.

Segment 1 wies den niedrigsten R2*-Wert auf (Median 112,1 s^{-1}; Spannweite 35,4 s^{-1} bis 410,9 s^{-1}), Segment 7 den höchsten (Median 125,3 s^{-1}; Spannweite 31,5 s^{-1} bis 439,0 s^{-1}).

Um die Heterogenität der Eisenverteilung in der Leber zu untersuchen, wurden zunächst für jeden Patienten die Differenzen der segmentalen R2*-Werte gebildet.

Der Median des Betrags der Differenz der segmentalen R2*-Werte betrug 6,2 s^{-1} (Spannweite 0 s^{-1} bis 136 s^{-1}). Der Median in Gruppe 1 betrug 5,2 s^{-1} (Spannweite 0 s^{-1} bis 136 s^{-1}), in Gruppe 2 9,6 s^{-1} (Spannweite 0 s^{-1} bis 108,6 s^{-1}) und in Gruppe 3 5 s^{-1} (Spannweite 0 s^{-1} bis 102,1 s^{-1}). Tabelle 4 zeigt jeweils die Charakteristika der Patienten mit den größten und zweitgrößten segmentalen Differenzen in den einzelnen Gruppen.

Tabelle 4: Charakteristika der Patienten mit der höchsten und zweithöchsten Differenz der mittleren segmentalen R2*-Werte: Betrag der Differenz, Angabe der beteiligten Segmente (jeweils Segment mit dem kleineren R2*-Wert < Segment mit dem größeren R2*-Wert), R2*-Wert der kompletten Leber ($R2^*_{Liv}$), Geschlecht sowie Alter der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten (Gruppe 1: Eisenüberladung durch vermehrte Resorption, Gruppe 2: Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen, Gruppe 3: Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

Gruppe	Differenz [s^{-1}]	Segmente	$R2^*_{Liv}$ [s^{-1}]	Geschlecht	Alter [Jahre]
1	136,0	1 < 6	337,0	Weiblich	12
	123,3	1 < 6	378,4	Männlich	30
2	108,6	4b < 2	323,8	Männlich	5
	100,0	1 < 3	402,2	Männlich	10
3	102,1	1 < 7	371,0	Männlich	6
	67,4	1 < 4a	138,8	Männlich	8

In den paarweisen Vergleichen über alle Patienten war ein niedrigerer R2*-Wert in Segment 1 zu beobachten ($p < 0,001$).

Getrennt nach Gruppen sprach der Test auf die Unterschiede folgender paarweiser Vergleiche an:

In Gruppe 1 zwischen $R2^*_1$ und $R2^*_{4a}$ sowie zwischen $R2^*_6$ und $R2^*_{4a}$, in Gruppe 2 zwischen $R2^*_1$ und den anderen segmentalen R2*-Werten und in Gruppe 3 zwischen $R2^*_1$ und $R2^*_3$, $R2^*_1$ und $R2^*_7$ sowie zwischen $R2^*_{4a}$ und $R2^*_7$.

Nach der von uns bestimmten Gleichung (4) entspräche die Therapieschwelle von 4,5 mg/g Trockengewicht einem R2*-Wert von 133,1 s^{-1}. Abbildung 6 bis Abbildung 8 zeigen die segmentalen R2*-Werte der einzelnen Patienten getrennt nach Krankheitsbildern, wobei die Therapieschwelle gekennzeichnet wurde, um die Relevanz der Schwankungen zu veranschaulichen. Die zugehörigen Box-Plots sind in Abbildung 9 dargestellt.

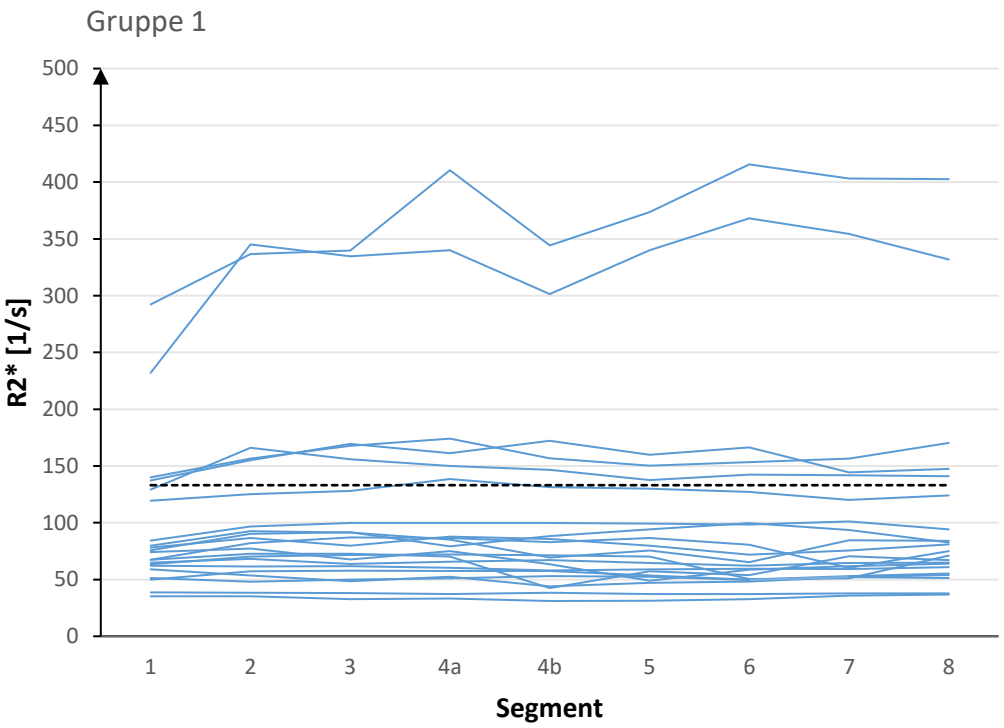


Abbildung 6: Mittlere segmentale R2*-Werte der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten aus Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption); die gestrichelte Linie entspricht der Therapieschwelle von 4,5 mg/g Trockengewicht bzw. 133,1 s^{-1}

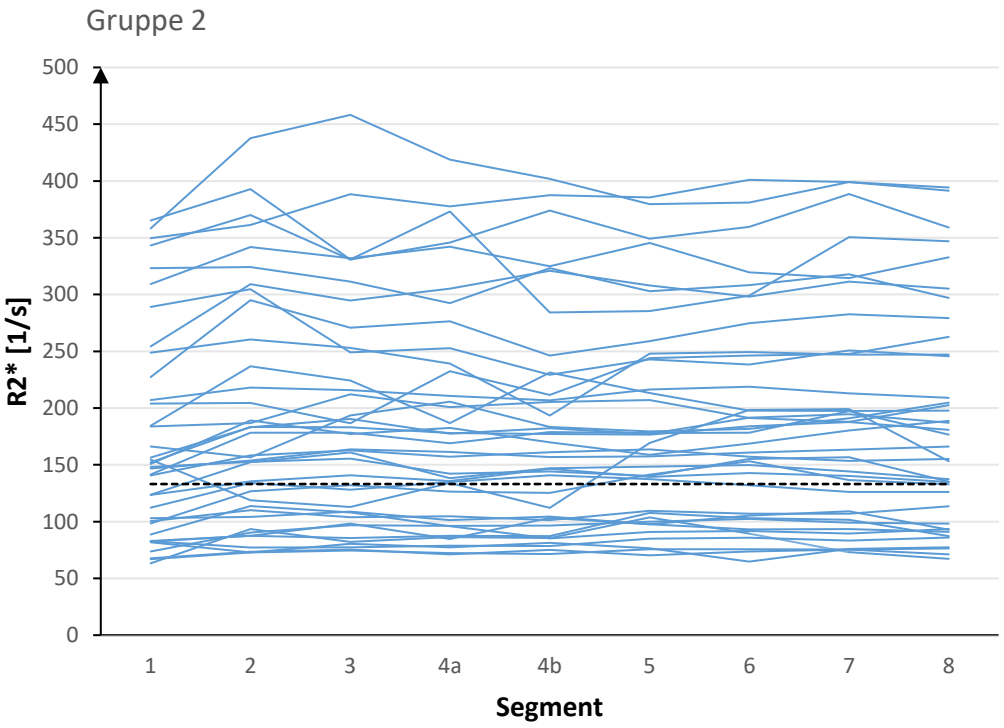


Abbildung 7: Mittlere segmentale R2*-Werte der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten aus Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen); die gestrichelte Linie entspricht der Therapieschwelle von 4,5 mg/g Trockengewicht bzw. 133,1 s^{-1}

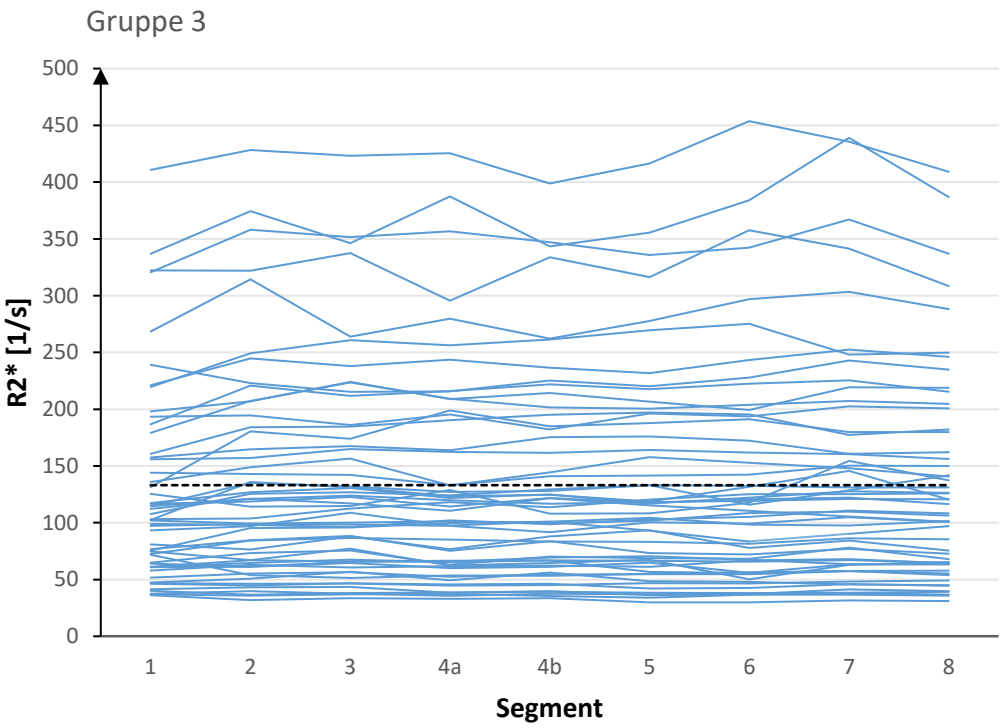


Abbildung 8: Mittlere segmentale R2*-Werte der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten aus Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen); die gestrichelte Linie entspricht der Therapieschwelle von 4,5 mg/g Trockengewicht bzw. 133,1 s^{-1}

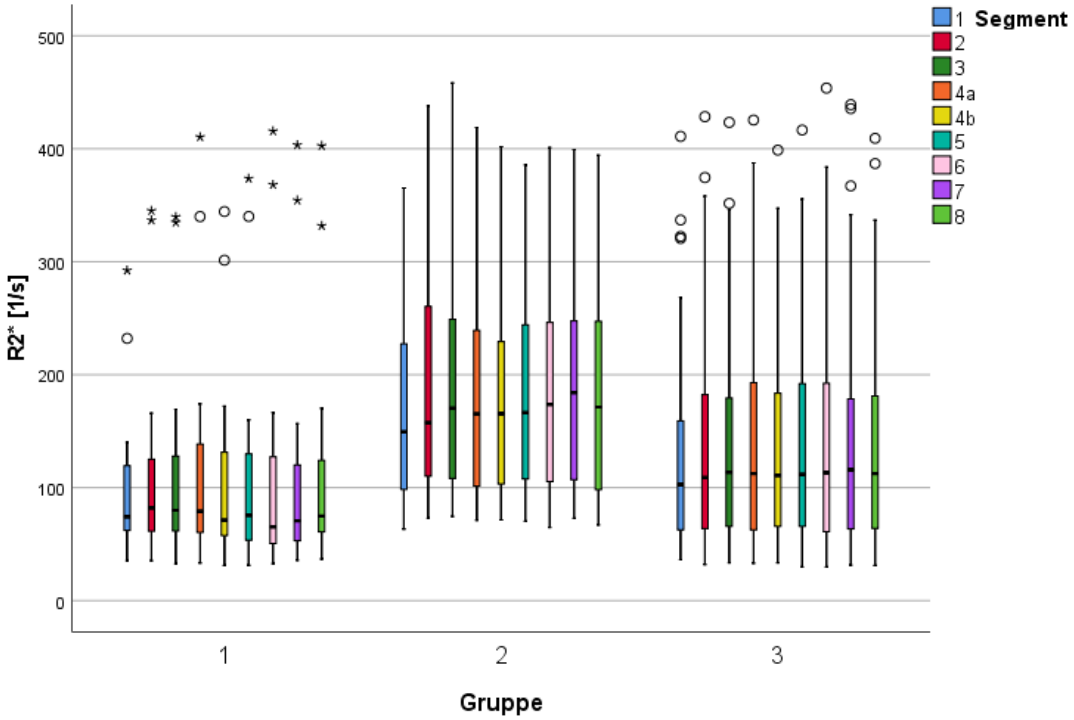


Abbildung 9: Box-Plots zu den mittleren R2*-Werten der einzelnen Lebersegmente der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten (Gruppe 1: Eisenüberladung durch vermehrte Resorption, Gruppe 2: Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen, Gruppe 3: Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

Zusätzlich wurde für jeden Patienten der Wert des Medians der Differenz gegenüber $R2^*_{Liv}$ gestellt, um zu prüfen, ob die Differenzen mit steigendem R2*-Wert der Leber größer werden. Das Ergebnis ist in Abbildung 10 zu sehen. Es konnte eine Korrelation mit $r = 0{,}786$ ($p < 0{,}001$) zwischen den beiden Werten beobachtet werden.

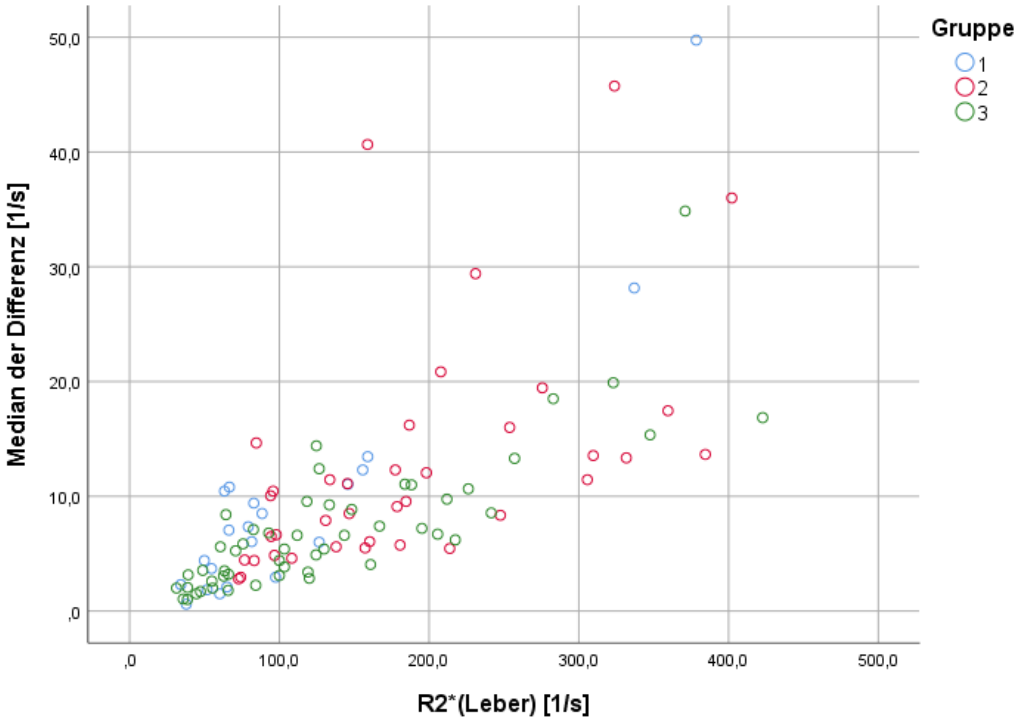


Abbildung 10: Median der Differenzen der mittleren segmentalen R2*-Werte jedes Patienten gegenüber dem mittleren R2*-Wert der Leber (R2*(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

Um zu prüfen, ob die Höhe der segmentalen Differenzen mit der Fat fraction der Leber zusammenhängt, wurde eine Korrelationsanalyse zwischen dem Median der Differenz und FF_{Liv} ausgeführt, welche eine schwache Korrelation mit Korrelationskoeffizienten von r = 0,487 (p < 0,001) lieferte. In Abbildung 11 ist die zugehörige Punktewolke dargestellt.

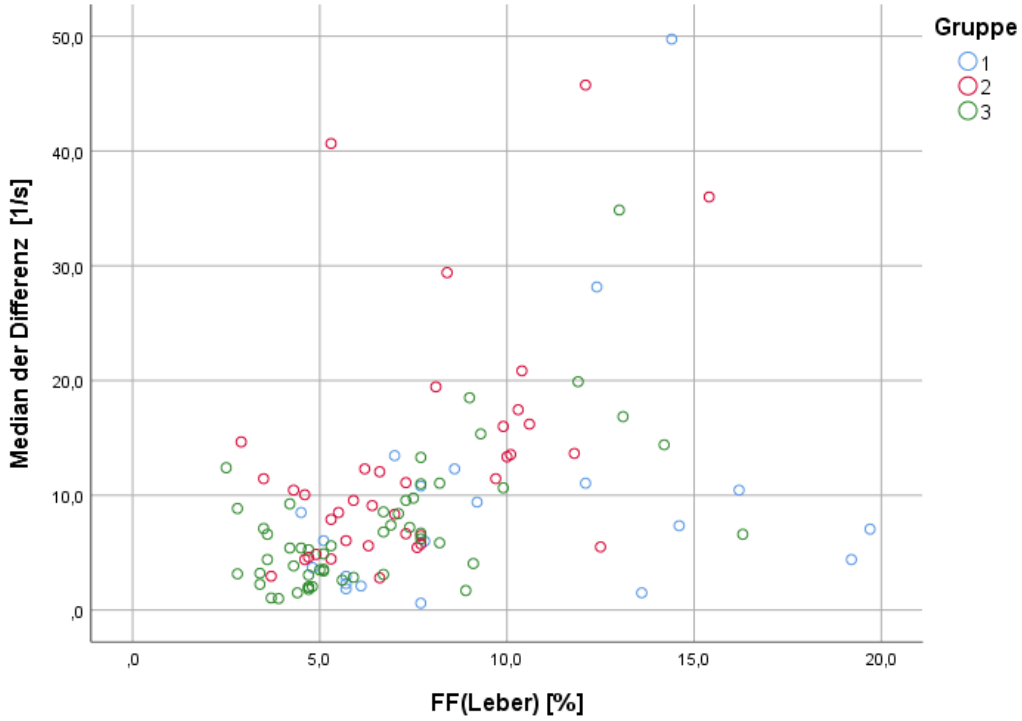


Abbildung 11: Median der Differenz der mittleren segmentalen R2*-Werte jedes Patienten gegenüber der mittleren Fat fraction der Leber (FF(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

3.4 Unterschiede der relativen R2*-Werte zwischen den Krankheitsbildern

Zur Prüfung, ob sich die Eisenverteilung über die einzelnen Lebersegmente je nach Ursache der Eisenüberladung unterscheidet, wurden die Anhand von Gleichung (1) bestimmten relativen R2*-Werte zwischen den Krankheitsbildern mittels Kruskal-Wallis-Test verglichen.

Auf folgende Unterschiede sprach der Test an:

$rR2^*_2$ war in Gruppe 1 höher als in Gruppe 3, $rR2^*_{4a}$ war in Gruppe 1 höher als in Gruppe 2 und 3. Abbildung 12 zeigt die Box-Plots der relativen R2*-Werte der Lebersegmente getrennt nach Krankheitsbildern.

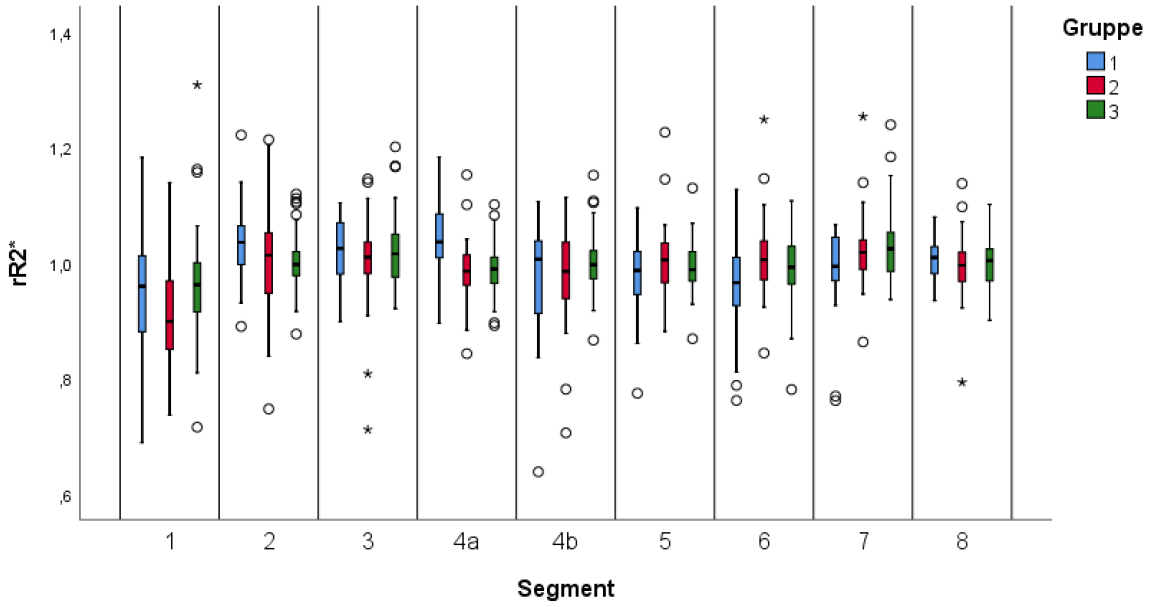


Abbildung 12: Box-Plots zu den relativen R2*-Werten (rR2*) der Lebersegmente der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

3.5 Unterschiede der Fat fraction

Analog zum Vorgehen bei den R2*-Werten wurden zur Prüfung einer inhomogenen Fettverteilung in der Leber die Differenzen der segmentalen Werte für FF gebildet. Segment 7 wies die niedrigste Fat fraction auf (Median 5,6 %; Spannweite 2,3 % bis 18,6 %), Segment 3 die höchste (Median 9,0 %; Spannweite 3,5 % bis 21,5 %).

Der Median des Betrags der Abweichung betrug 1,5 % (Spannweite 0 % bis 15,1 %), in Gruppe 1 betrug er 1,7 % (Spannweite 0 % bis 15,1 %), in Gruppe 2 1,4 % (Spannweite 0 % bis 9,3 %) und in Gruppe 3 ebenfalls 1,4 % (Spannweite 0 % bis 9,6 %). Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten mit der höchsten und zweithöchsten Differenz der segmentalen Fat fraction.

Tabelle 5: Charakteristika der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten mit der höchsten und zweithöchsten Differenz der mittleren segmentalen Fat fraction: Betrag der Differenz, Angabe der beteiligten Segmente (jeweils Segment mit der geringeren Fat fraction < Segment mit der höheren Fat fraction), Fat Fraction der kompletten Leber (FF_{Liv}), Geschlecht sowie Alter (Gruppe 1: Eisenüberladung durch vermehrte Resorption, Gruppe 2: Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen, Gruppe 3: Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

Gruppe	Differenz [%]	Segmente	FF_{Liv} [%]	Geschlecht	Alter [Jahre]
1	15,1	8 < 4b	7,7	Weiblich	75
	10,0	8 < 1	14,6	Männlich	59
2	9,3	7 < 1	9,9	Weiblich	58
	8,2	7 < 2	10,0	Weiblich	37
3	9,6	8 < 1	7,5	Weiblich	34
	7,4	7 < 3	7,7	Weiblich	15

Die zweifaktorielle Varianzanalyse nach Friedmann sprach sowohl für alle Patienten als auch getrennt nach Krankheitsbildern auf Unterschiede zwischen den Segmenten an. Abbildung 13 zeigt die Box-Plots der FF-Werte getrennt nach den drei Krankheitsbildern.

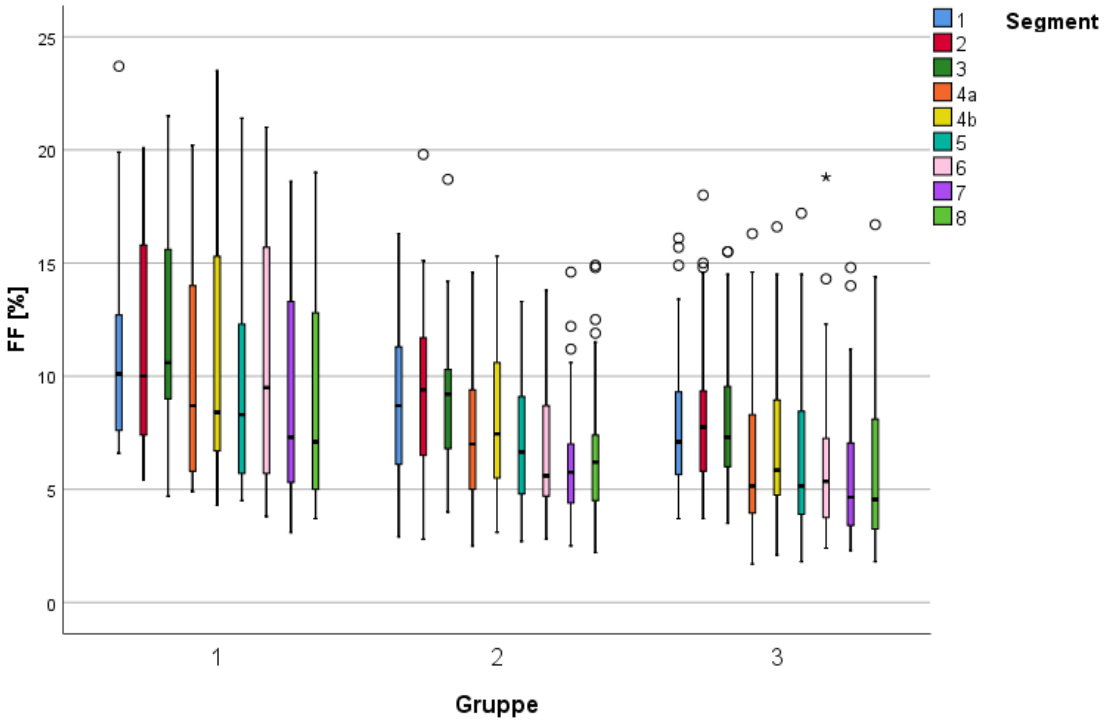


Abbildung 13: Box-Plots zur mittleren Fat fraction (FF) der einzelnen Lebersegmente der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten (Gruppe 1: Eisenüberladung durch vermehrte Resorption, Gruppe 2: Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen, Gruppe 3: Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

Auch hier wurde der Median der Differenz pro Patient der Fat fraction der Leber gegenübergestellt, um zu prüfen, ob die Differenz mit zunehmender Fat fraction steigt. Es ergab sich eine schwache Korrelation mit r = 0,381 (p < 0,001). Die Graphische Darstellung kann Abbildung 14 entnommen werden.

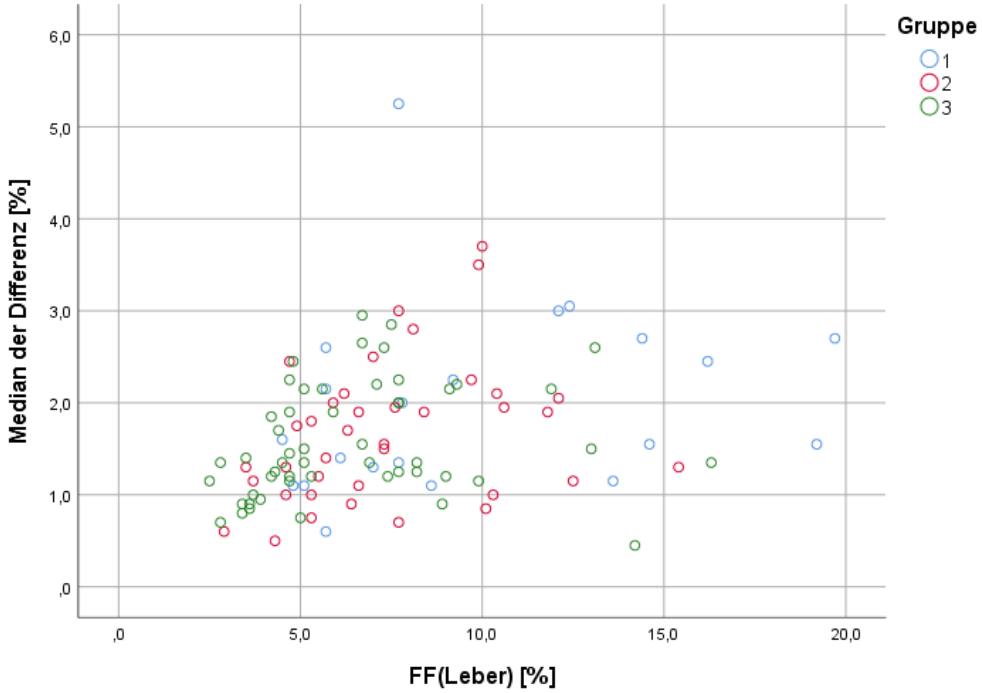


Abbildung 14: Median der Differenz der mittleren segmentalen Fat fraction jedes Patienten gegenüber der mittleren Fat fraction der Leber (FF(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

Eine Korrelationsanalyse des Medians der Differenz pro Patient mit dem R2*-Wert der Leber lieferte einen Korrelationskoeffizienten von 0,234 (p = 0,013). Der Zusammenhang wird in Abbildung 15 veranschaulicht.

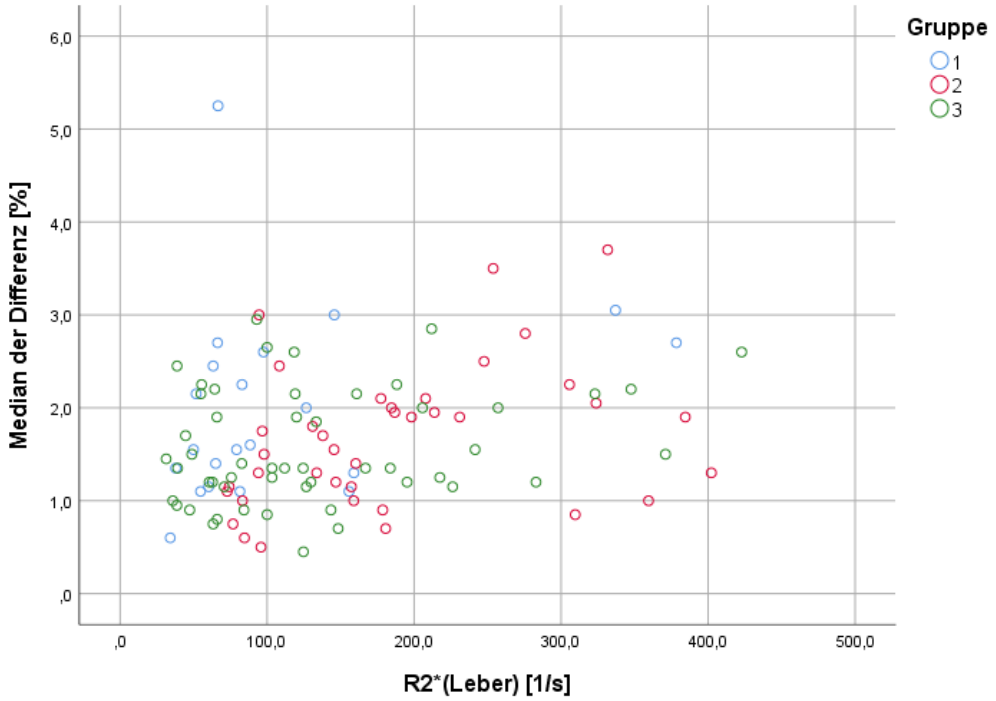


Abbildung 15: Median der Differenz der mittleren segmentalen Fat fraction jedes Patienten gegenüber dem mittleren R2*-Wert der Leber (R2*(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

Zur Überprüfung der Fettgehalte in linkem und rechtem Leberlappen wurde anschließend der Fettgehalt des linken (FF_{links}) und rechten (FF_{rechts}) Leberlappens verglichen. Hierfür wurden die Formeln (5) und (6) verwendet.

Dabei zeigte FF_{links} einen höheren Fettgehalt als FF_{rechts} ($p < 0{,}001$). FF_{links} betrug im Median 7,80 % (Spannweite 3,16 % bis 21,22 %), FF_{rechts} 6,05 % (Spannweite 2,10 % bis 19,70 %). Bei 103 Patienten (92,8 %) galt $FF_{links} > FF_{rechts}$, bei acht Patienten (7,2 %) war FF_{rechts} größer als FF_{links}. Von diesen acht Patienten befanden sich 2 (25 %) in Gruppe 1, 3 (37,5 %) in Gruppe 2 und 3 (37,5 %) in Gruppe 3. FF_{Liv} der genannten 8 Patienten betrug dabei zwischen 4,3 % und 19,7 % (Median 12,85 %), der BMI reichte von 13,55 bis 28,58 kg/m^2 (Median 20,24 kg/m^2), das Alter von 4,9 bis 73,3 Jahren (Median 14,8 Jahre), $R2^*_{Liv}$ von 60,2 bis 323,8 s^{-1} (Median 103,85 s^{-1}). Der Median der Differenz aller Patienten (FF_{links} - FF_{rechts}) betrug 1,58 % (Spannweite

-1,04 % bis 5,15 %). Abbildung 16 bis Abbildung 18 zeigen die Fat fraction des linken und rechten Leberlappens der einzelnen Patienten getrennt nach Krankheitsbildern, wobei die diagnostische Schwelle für eine Hepatosteatose von 5,6 % gekennzeichnet wurde, um die Relevanz der Schwankungen zu veranschaulichen. In Abbildung 19 sind die zugehörigen Box-Plots dargestellt.

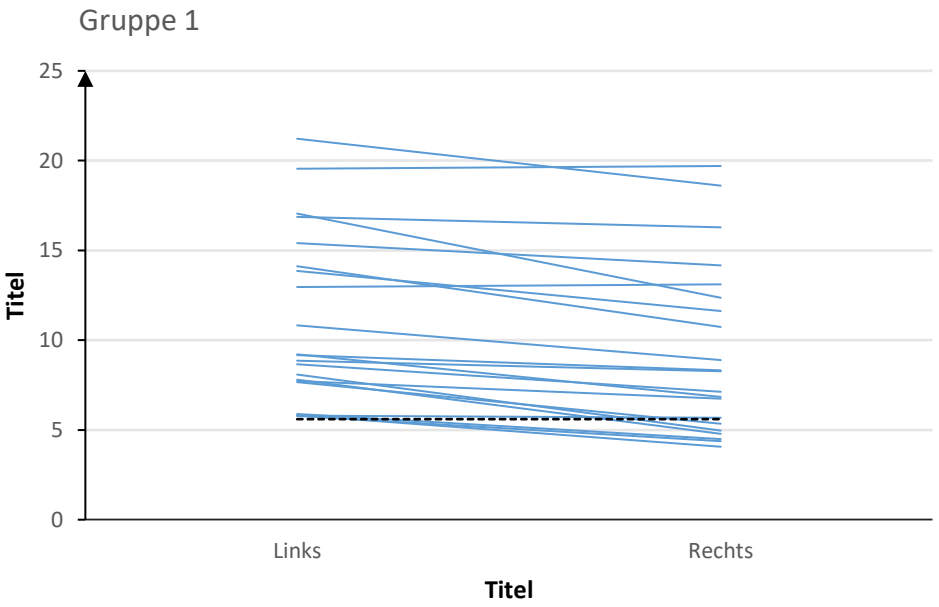


Abbildung 16: Mittlere Fat fraction (FF) des linken und rechten Leberlappens der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten aus Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption); die gestrichelte Linie entspricht der diagnostischen Schwelle einer Hepatosteatose von 5,6 %

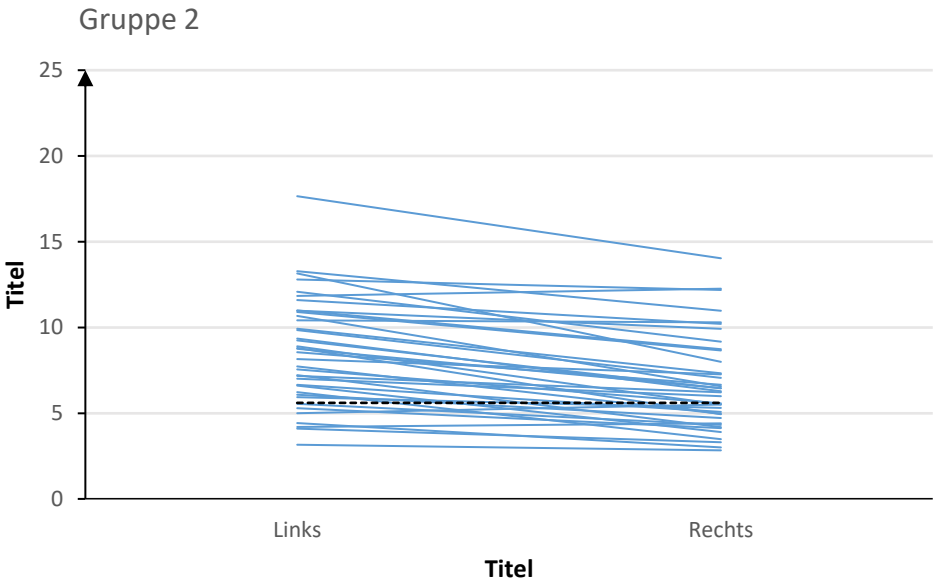


Abbildung 17: Mittlere Fat fraction (FF) des linken und rechten Leberlappens der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten aus Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen); die gestrichelte Linie entspricht der diagnostischen Schwelle einer Hepatosteatose von 5,6 %

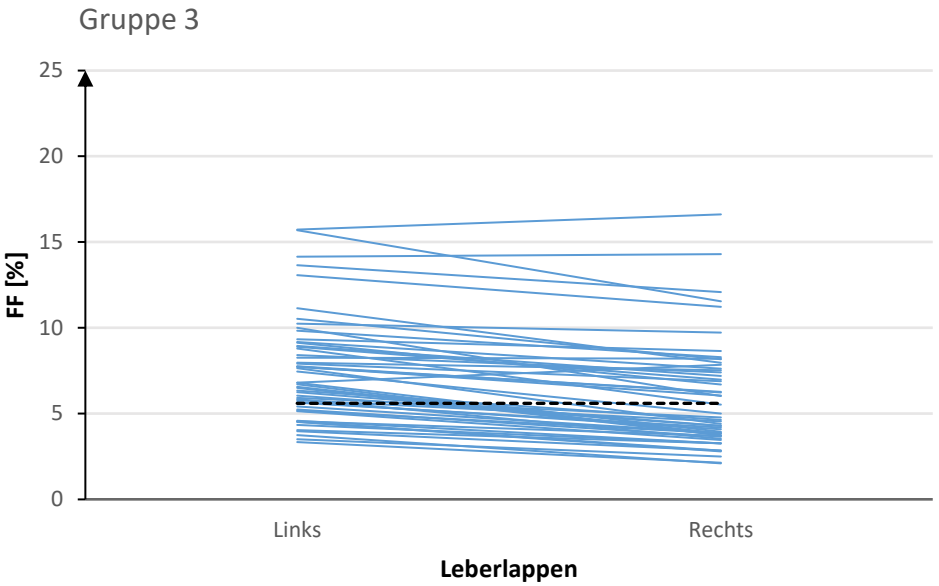


Abbildung 18: Mittlere Fat fraction (FF) des linken und rechten Leberlappens der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten aus Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen); die gestrichelte Linie entspricht der diagnostischen Schwelle einer Hepatosteatose von 5,6 %

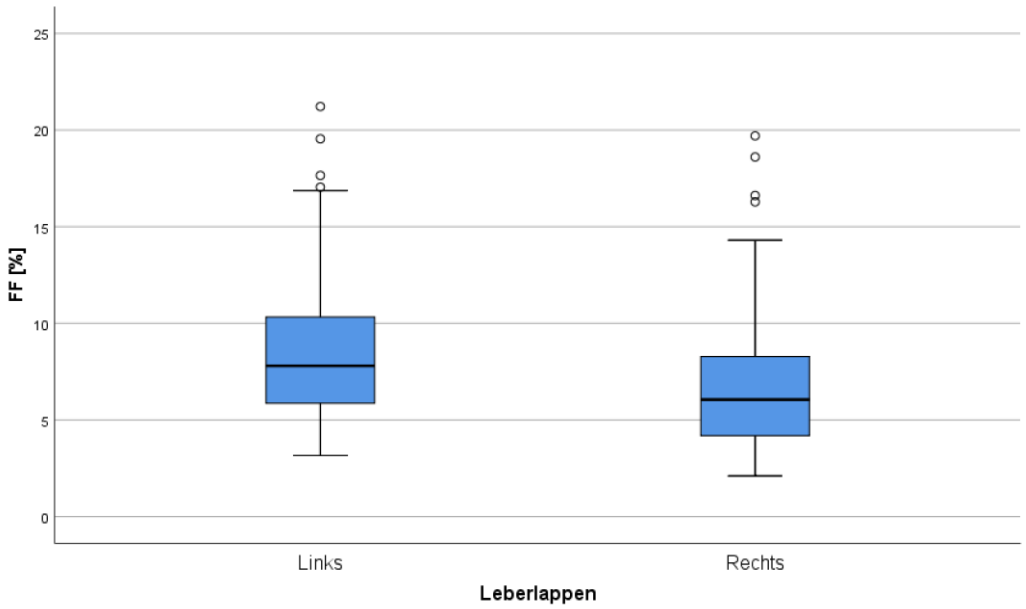


Abbildung 19: Box-Plots zur mittleren Fat fraction (FF) des linken und rechten Leberlappens der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten

3.6 Unterschiede der relativen Fat fraction zwischen den Krankheitsbildern

Ähnlich wie bei den R2*-Werten sollte die Verteilung der Fat fraction über die Lebersegmente getrennt nach Ursache der Eisenüberladung betrachtet werden, wofür die anhand von Gleichung (2) bestimmte relative Fat fraction der Segmente der drei Krankheitsgruppen mittels Kruskal-Wallis-Test verglichen wurde.

Dabei konnte kein Unterschied der relativen Fat fraction der Segmente zwischen den Krankheitsbildern beobachtet werden.

3.7 Zusammenhang zwischen R2* und Fat fraction

Neben der Analyse der Verteilung von FF und Eisen über die Leber war ein weiteres Ziel der Arbeit, einen Zusammenhang zwischen den beiden Werten zu untersuchen. Hierfür wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

Zwischen $R2^*_{Liv}$ und FF_{Liv} war ein Korrelationskoeffizient von $r = 0{,}484$ ($p < 0{,}001$) zu beobachten. In Gruppe 1 ergab sich keine Korrelation. In Gruppe 2 zwei betrug $r = 0{,}776$ ($p < 0{,}001$) und in Gruppe 3 $r = 0{,}554$ ($p < 0{,}001$). Die graphische Darstellung kann Abbildung 20 entnommen werden.

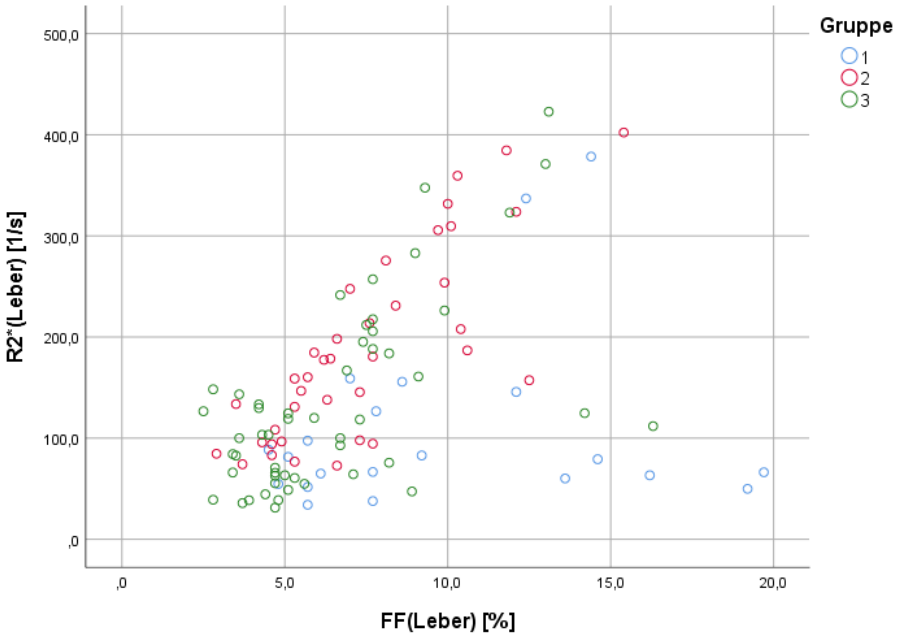


Abbildung 20: Mittlere R2*-Werte der Leber (R2*(Leber)) in Abhängigkeit der mittleren Fat fraction der Leber (FF(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

Der gleiche Zusammenhang sollte für die Milz untersucht werden (s. Abbildung 21). Hierbei ergab sich eine Korrelation mit r = 0,665 (p < 0,001) zwischen FF_{Milz} und $R2^*_{Milz}$. In Gruppe 1 betrug r = 0,581 (p = 0,023), in Gruppe 2 r = 0,687 (p < 0,001) und in Gruppe 3 r = 0,694 (p < 0,001).

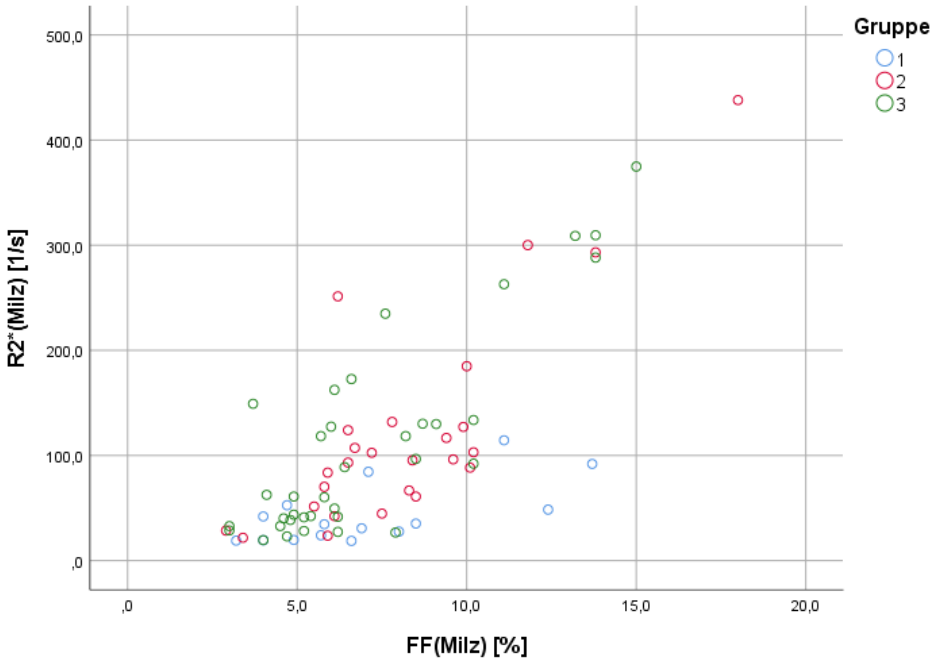


Abbildung 21: Mittlere R2*-Werte der Milz (R2*(Milz)) in Abhängigkeit der mittleren Fat fraction der Milz (FF(Milz)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

Mit dem Ziel, eine mögliche Beeinflussung der Fat fraction durch den BMI der Patienten zu klären, wurde eine Korrelationsanalyse zwischen BMI und FF_{Liv} sowie FF_{Milz} durchgeführt. Sowohl Korrelationsanalyse als auch die Punktewolke (s. Abbildung 22 und Abbildung 23) zeigten keinen klaren Zusammenhang zwischen FF_{Liv} und BMI oder FF_{Milz} und BMI. Getrennt nach Gruppen ergab sich lediglich in Gruppe 1 eine schwache Korrelation mit r = 0,436 (p = 0,048) zwischen FF_{Liv} und BMI. Zudem war in Gruppe 3 eine schwache Korrelation zwischen FF_{Milz} und BMI mit r = -0,412 (p = 0,013) und großer Streubreite in der Punktewolke zu beobachten.

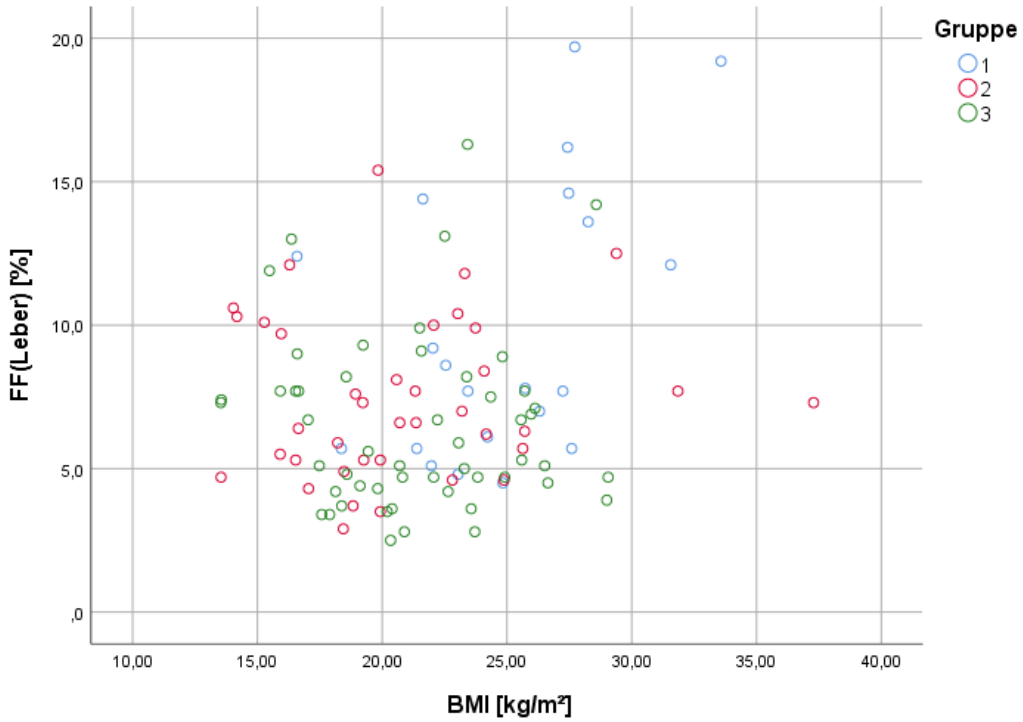


Abbildung 22: Mittlere Fat fraction der Leber (FF(Leber)) in Abhängigkeit des BMIs der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

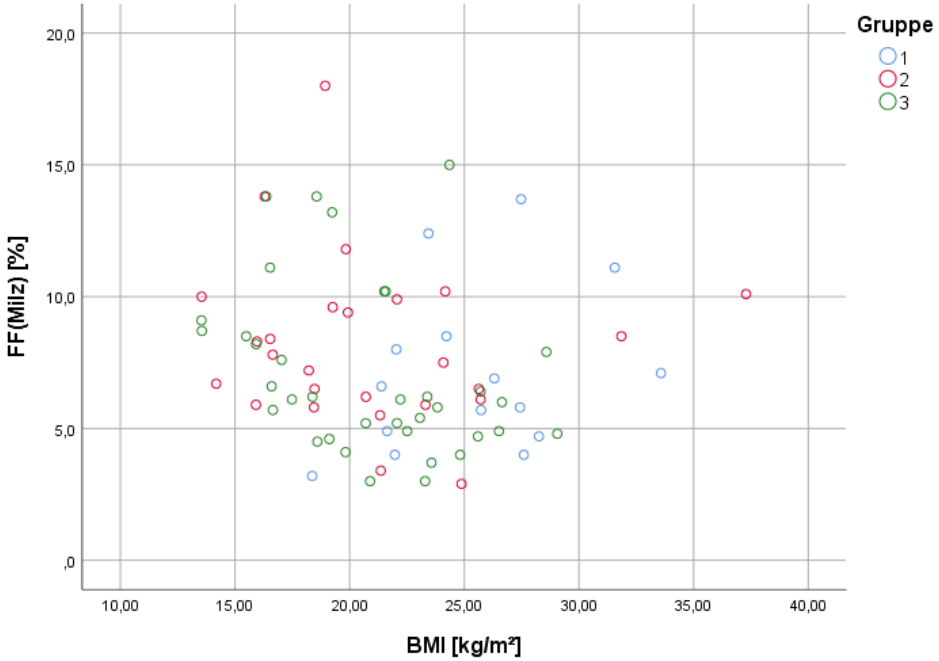


Abbildung 23: Mittlere Fat fraction der Milz (FF(Milz)) in Abhängigkeit des BMIs der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

Um der Fragestellung, ob der BMI-Wert den Zusammenhang zwischen R2* und FF von Leber und Milz beeinflusst, nachzugehen, wurden die Punktewolken getrennt nach BMI-Werten analysiert (s. Abbildung 24 und Abbildung 25).

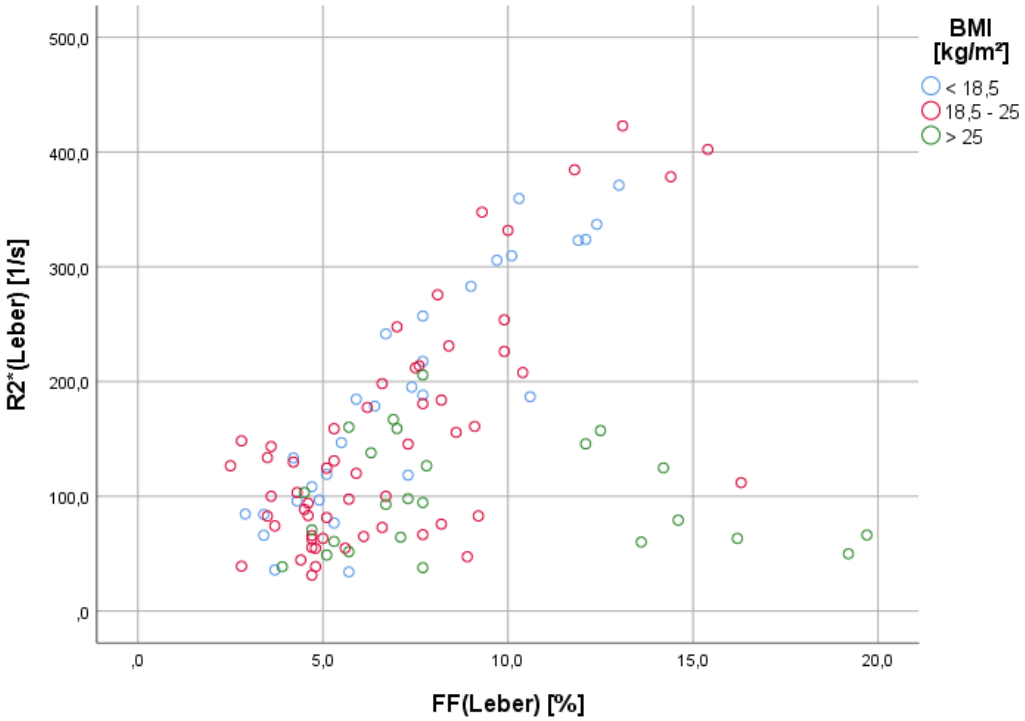


Abbildung 24: Mittlere R2*-Werte der Leber (R2*(Leber)) in Abhängigkeit der mittleren Fat fraction der Leber (FF(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten getrennt nach Body-Mass-Index (BMI); Blau: BMI < 18,5 kg/m², Rot: BMI 18,5 – 25 kg/m², Grün: BMI > 25 kg/m²

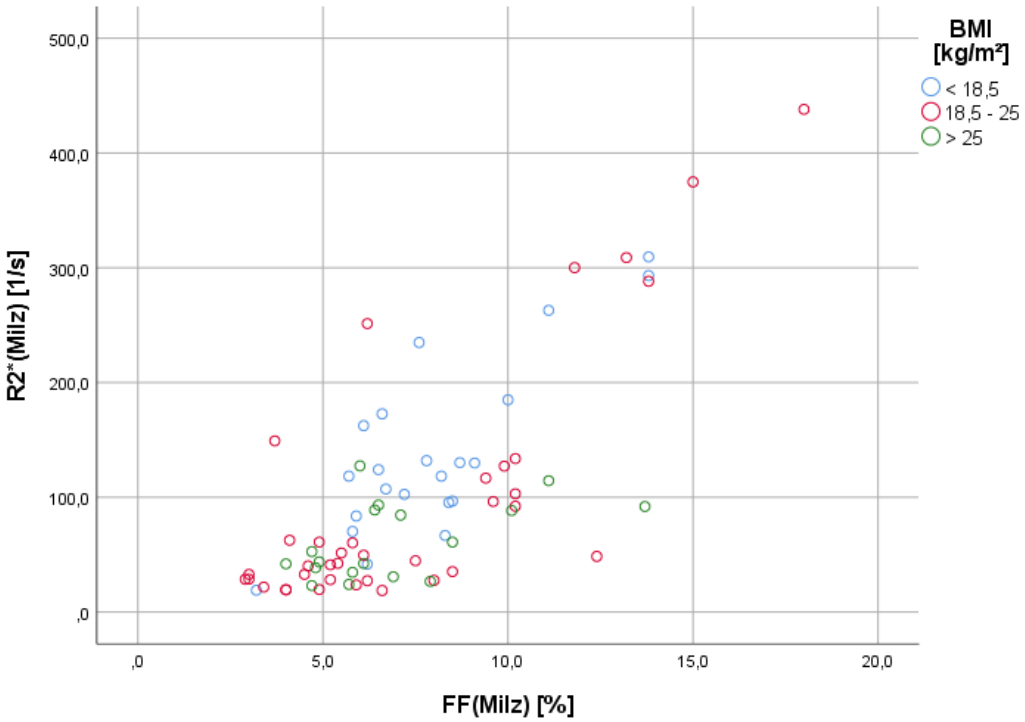


Abbildung 25: Mittlere R2*-Werte der Milz (R2*(Milz)) in Abhängigkeit der mittleren Fat fraction der Milz (FF(Milz)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten getrennt nach Body-Mass-Index (BMI); Blau: BMI < 18,5 kg/m², Rot: BMI 18,5 - 25 kg/m², Grün: BMI > 25 kg/m²

Hierbei war zu beobachten, dass bei Patienten mit erhöhtem BMI (BMI > 25 kg/m²; 25 Patienten (22,5 %); 10 in Gruppe 1, 5 in Gruppe 2, 10 in Gruppe 2) der R2*-Wert der Leber bei hoher Fat fraction vergleichsweise niedrig war. Für die Milz war dieser Zusammenhang nicht eindeutig ersichtlich.

3.8 Zusammenhang zwischen R2* der Leber und der Milz

Um indirekt einen Zusammenhang der Eisenüberladung zwischen Leber und Milz zu bestimmen, wurde eine Korrelationsanalyse der jeweiligen R2*-Werte durchgeführt.

Um jeweils statt der Eisenkonzentration die Eisenmenge zu betrachten, wurden anhand der Formeln (7) und (8) die Volumina von Leber und Milz miteinbezogen. So beschreibt im Folgenden M_{Liv} das Produkt aus $R2^*_{Liv}$ und V_{Liv}, M_{Milz} das Produkt aus $R2^*_{Milz}$ und V_{Milz}. Zwischen $R2^*_{Liv}$ und $R2^*_{Milz}$ konnte ein Korrelationskoeffizient von $r = 0{,}500$ ($p < 0{,}001$) ermittelt werden. Zwischen M_{Liv} und $R2^*_{Milz}$ betrug der

Korrelationskoeffizient r = 0,273 (p = 0,016), zwischen $R2^*_{Liv}$ und M_{Milz} r = 0,375 (p = 0,001), zwischen M_{Liv} und M_{Milz} r = 0,485 (p < 0,001).

In Gruppe 1 und 2 ergab sich keine Korrelation zwischen R2*-Wert von Leber und Milz, auch nicht unter Einbeziehen des Leber- und/oder Milzvolumens.

In Gruppe 3 ergab sich eine Korrelation mit r = 0,690 (p < 0,001) zwischen $R2^*_{Liv}$ und $R2^*_{Milz}$, mit r = 0,446 (p = 0,006) zwischen M_{Liv} und $R2^*_{Milz}$, mit r = 0,590 (p < 0,001) zwischen $R2^*_{Liv}$ und M_{Milz} und eine Korrelation mit r = 0,684 (p < 0,001) zwischen M_{Liv} und M_{Milz}. Abbildung 26 bis Abbildung 29 zeigen die zugehörigen Punktewolken.

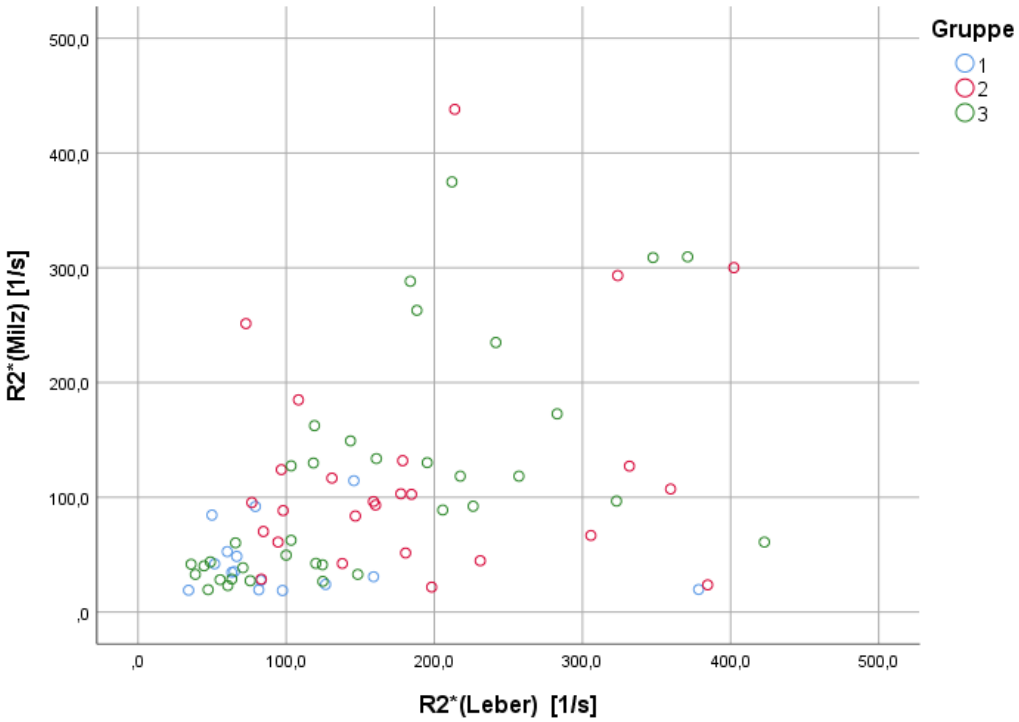


Abbildung 26: Mittlere R2*-Werte der Milz (R2*(Milz)) in Abhängigkeit der mittleren R2*-Werte der Leber (R2*(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

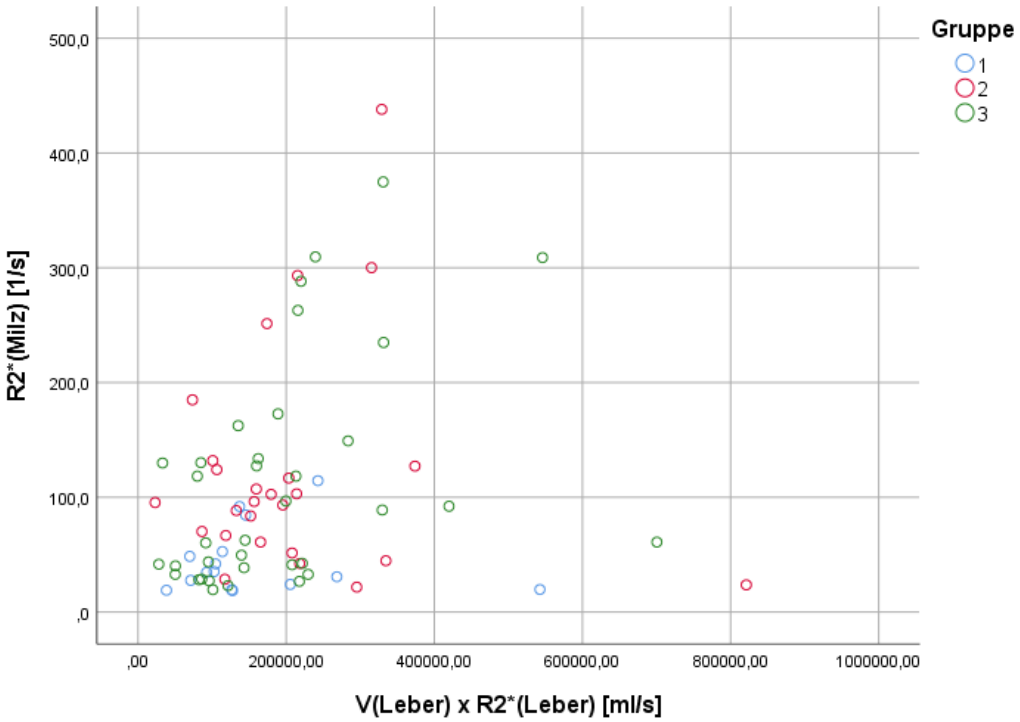


Abbildung 27: Mittlere R2*-Werte der Milz (R2*(Milz)) in Abhängigkeit des Produkts aus mittlerem Lebervolumen (V(Leber)) und mittlerem R2*-Wert der Leber (R2*(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

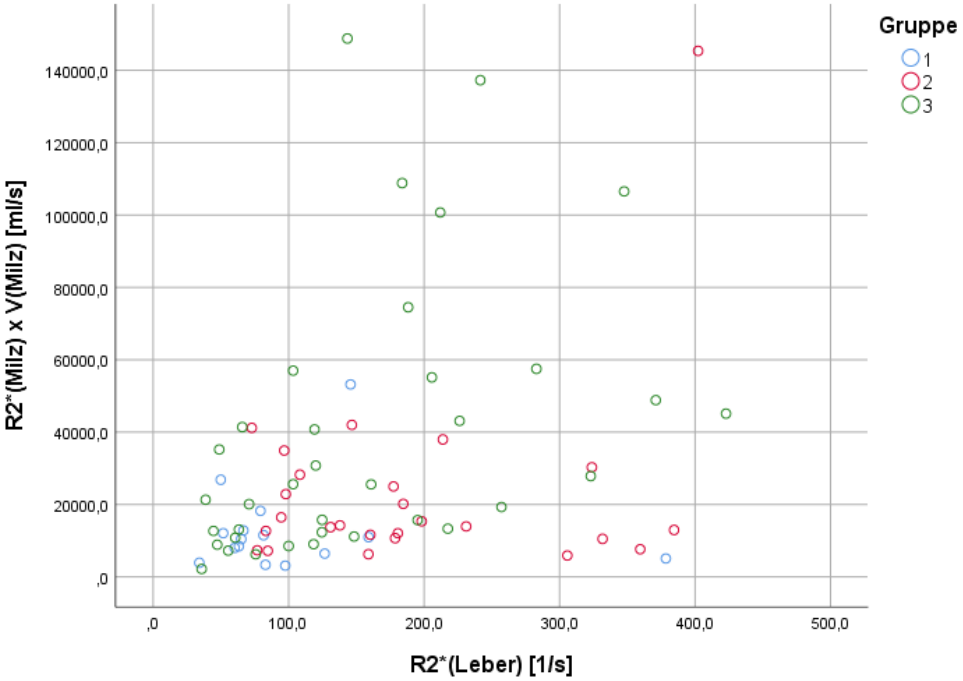


Abbildung 28: Produkt aus mittleren R2*-Werten der Milz (R2*(Milz)) und mittlerem Volumen der Milz (V(Milz)) in Abhängigkeit des mittleren R2*-Werts der Leber (R2*(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

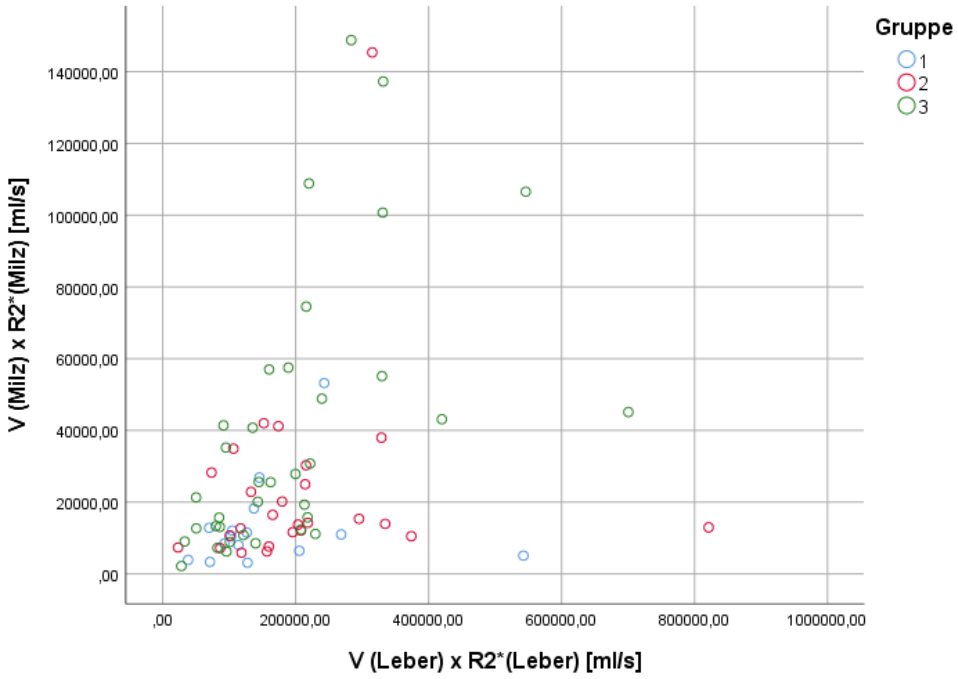


Abbildung 29: Produkt aus mittlerem Milzvolumen (V(Milz)) und mittlerem R2*-Wert der Milz (R2*(Milz)) in Abhängigkeit des Produkts aus mittlerem Lebervolumen (V(Leber)) und mittlerem R2*-Wert der Leber (R2*(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie untersuchten Patienten; Blau: Gruppe 1 (Eisenüberladung durch vermehrte Resorption), Rot: Gruppe 2 (Eisenüberladung durch wiederholte Transfusionen), Grün: Gruppe 3 (Eisenüberladung sowohl durch vermehrte Resorption als auch durch wiederholte Transfusionen)

Um einen unterschiedlichen Zusammenhang zwischen $R2^*_{Liv}$ und $R2^*_{Milz}$ zwischen den Krankheitsbildern zu prüfen, wurde der relative R2*-Wert der Milz anhand von Formel (3) bestimmt.

Bei der Analyse von $rR2^*_{Milz}$ ergab sich kein Unterschied zwischen den drei Gruppen.

3.9 Intraobserverreliabilität

Zur Analyse der Intraobserverreliabiltät zwischen zwei Messungen wurde bei 40 Messungen der Leber und 24 Messungen der Milz eine zweifache Messung durchgeführt. Es wurde die Differenz (jeweils Wert der 1. Messung - Wert der 2. Messung) sowie die Korrelation der beiden Werte errechnet. Abbildung 30 bis Abbildung 35 zeigen die graphische Darstellung der Differenzen von Volumen, Fat fraction und R2* von Leber und Milz anhand von Bland-Altman-Plots. Die Tabellen 6 bis 9 zeigen den Median, die Spannweite, den Mittelwert und die Standardabweichung der R2*-Werte, Volumina und Fat fraction von Leber, Lebersegmenten und Milz beider Messungen sowie die zugehörige Differenz und die Ergebnisse der Korrelationsanalyse.

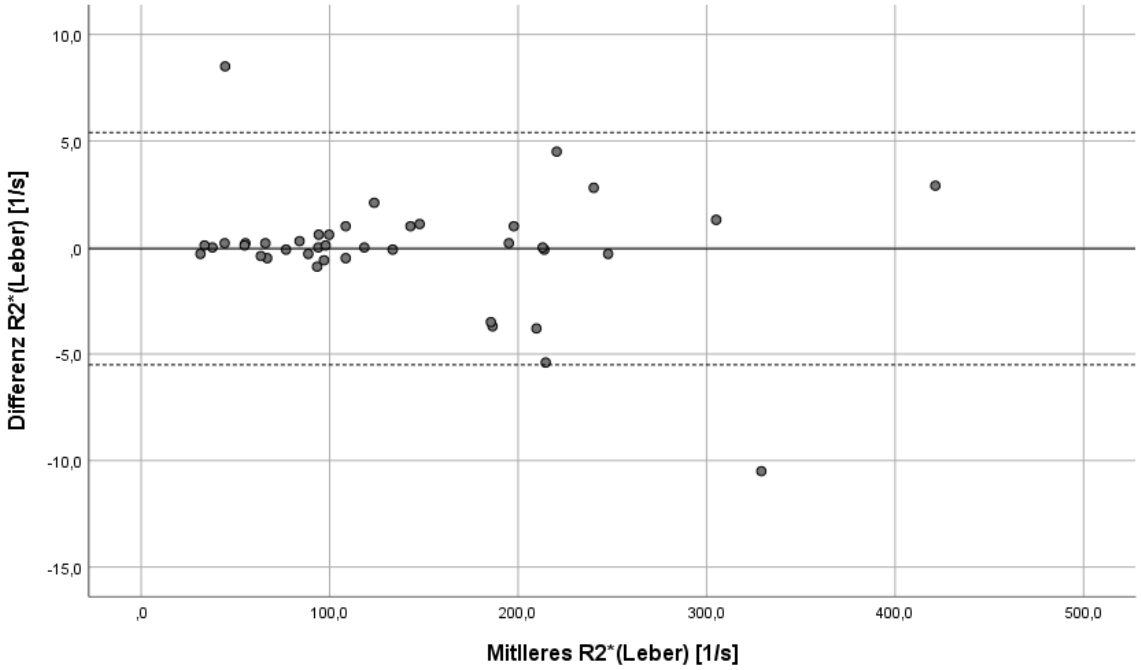


Abbildung 30: Bland-Altman-Plot zu den zwei Messungen des R2*-Werts der Leber (R2*(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie zweifach untersuchten Patienten; die durchgezogene Linie entspricht dem Mittelwert der Differenz, die gestrichelten Linien markieren den Bereich für Mittelwert ± 1,96 x Standardabweichung

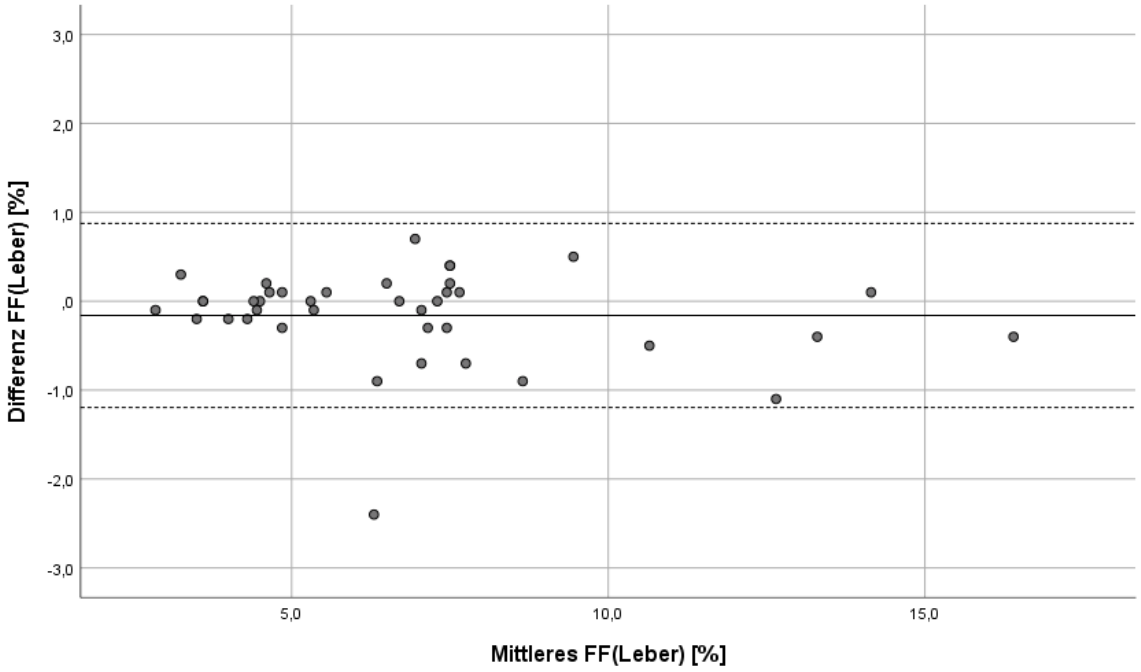


Abbildung 31: Bland-Altman-Plot zu den zwei Messungen der Fat fraction der Leber (FF(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie zweifach untersuchten Patienten; die durchgezogene Linie entspricht dem Mittelwert der Differenz, die gestrichelten Linien markieren den Bereich für Mittelwert ± 1,96 x Standardabweichung

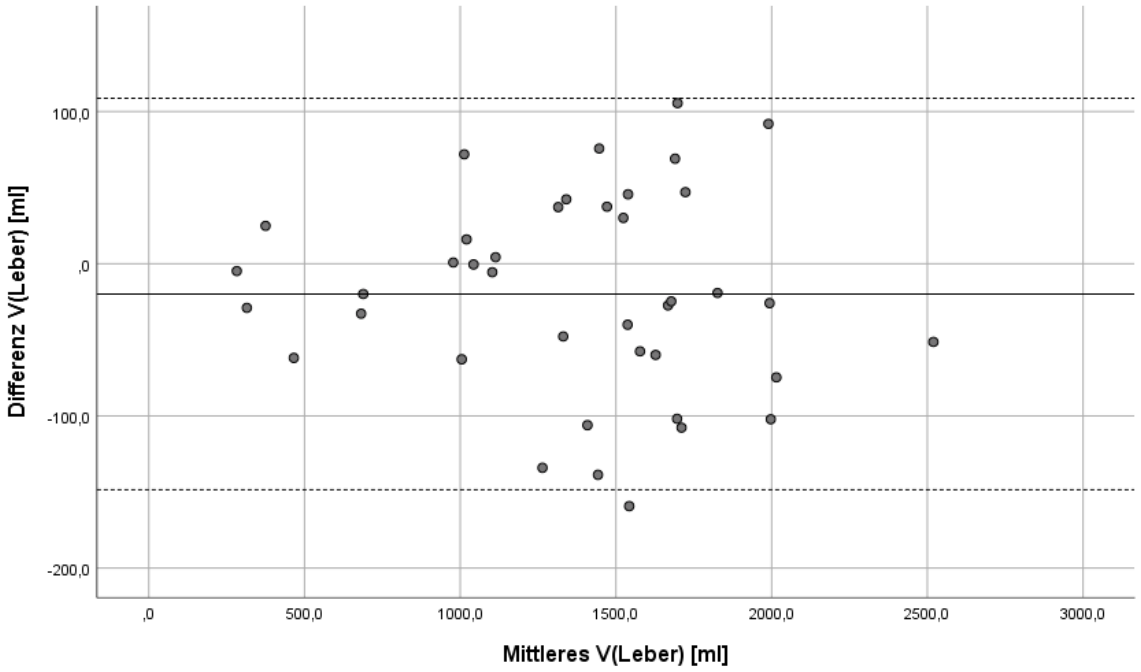


Abbildung 32: Bland-Altman-Plot zu den zwei Messungen des Volumens der Leber (V(Leber)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie zweifach untersuchten Patienten; die durchgezogene Linie entspricht dem Mittelwert der Differenz, die gestrichelten Linien markieren den Bereich für Mittelwert ± 1,96 x Standardabweichung

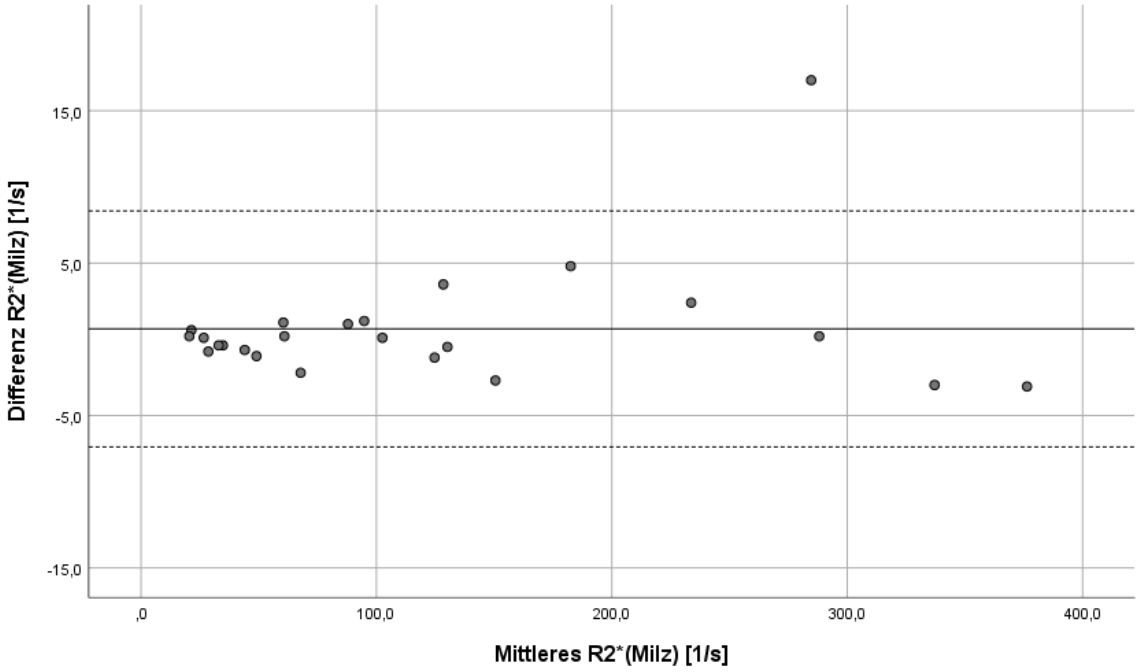


Abbildung 33: Bland-Altman-Plot zu den zwei Messungen des R2*-Werts der Milz (R2*(Milz)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie zweifach untersuchten Patienten; die durchgezogene Linie entspricht dem Mittelwert der Differenz, die gestrichelten Linien markieren den Bereich für Mittelwert ± 1,96 x Standardabweichung

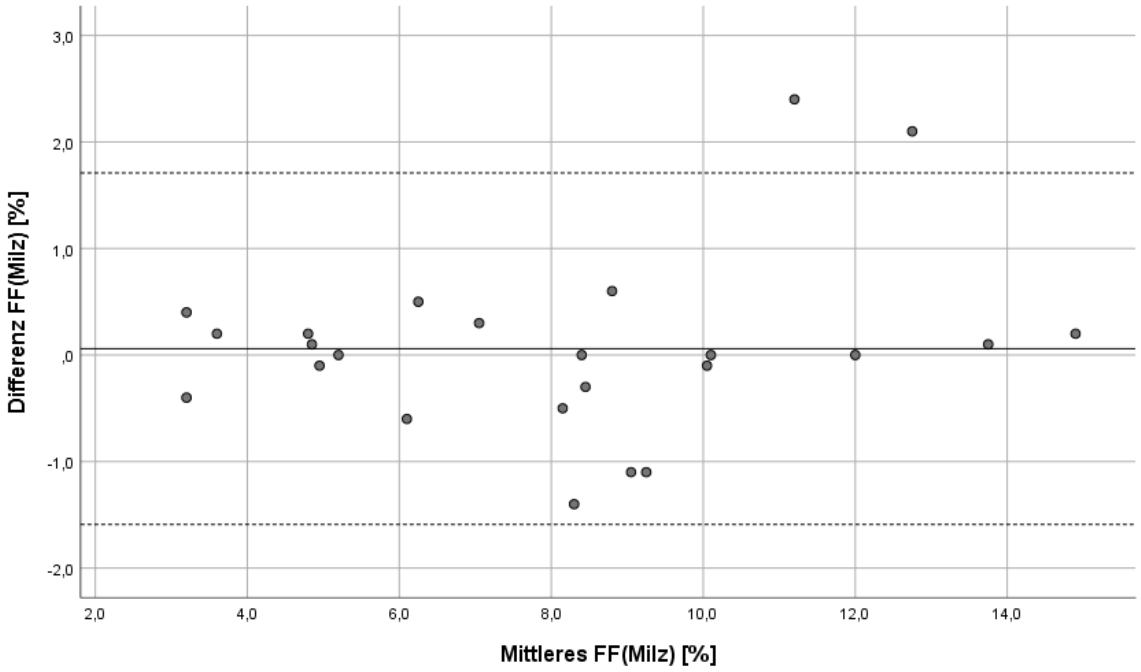


Abbildung 34: Bland-Altman-Plot zu den zwei Messungen der Fat fraction der Milz (FF(Milz)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie zweifach untersuchten Patienten; die durchgezogene Linie entspricht dem Mittelwert der Differenz, die gestrichelten Linien markieren den Bereich für Mittelwert ± 1,96 x Standardabweichung

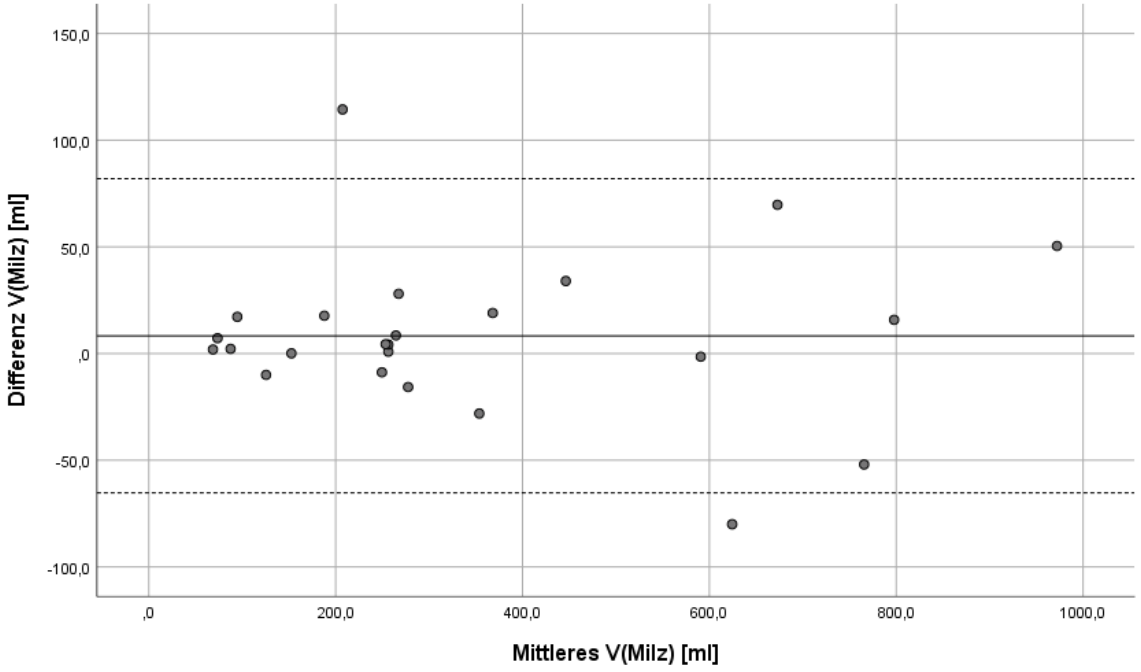


Abbildung 35: Bland-Altman-Plot zu den zwei Messungen des Volumens der Milz (V(Milz)) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie zweifach untersuchten Patienten; die durchgezogene Linie entspricht dem Mittelwert der Differenz, die gestrichelten Linien markieren den Bereich für Mittelwert ± 1,96 x Standardabweichung

Tabelle 6: Median, Spannweite, Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der mittleren R2*-Werte der Leber ($R2^*_{Liv}$), der Lebersegmente ($R2^*_{1-8}$) und der Milz ($R2^*_{Milz}$) beider Messungen sowie der Differenz zwischen erster und zweiter Messung der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie zweifach untersuchten Patienten

		1. Messung	**2. Messung**	**Differenz**
$R2^*_{Liv}$ [s^{-1}]	Median	108,65	108,40	0,05
	Spannweite	31,3; 422,8	31,6; 419,9	-10,50; 8,50
	MW ± SD	139,64 ± 88,75	139,70 ± 89,35	-0,06 ± 2,78
$R2^*_1$ [s^{-1}]	Median	101,65	100,75	0,50
	Spannweite	32,6; 410,9	32,1; 385,7	-18,60; 31,10
	MW ± SD	130,34 ± 86,27	129,33 ± 83,17	-1,01 ± 8,80
$R2^*_2$ [s^{-1}]	Median	107,20	107,90	0,45
	Spannweite	31,9; 428,4	32,9; 410,0	-9,60; 21,40
	MW ± SD	149,71 ± 99,78	139,85 ± 91,12	2,03 ± 6,64
$R2^*_3$ [s^{-1}]	Median	108,80	109,30	0,50
	Spannweite	33,5; 423,3	33,2; 402,6	-6,00; 23,70
	MW ± SD	141,77 ± 88,74	139,97 ± 87,05	1,80 ± 6,30
$R2^*_{4a}$ [s^{-1}]	Median	105,00	103,60	0,25
	Spannweite	32,4; 425,4	32,0; 441,1	-15,7; 19,00
	MW ± SD	139,48 ± 91,22	138,84 ± 91,40	0,65 ± 5,78
$R2^*_{4b}$ [s^{-1}]	Median	105,95	104,05	0,45
	Spannweite	32,4; 398,8	30,8; 378,8	-21,00; 25,40
	MW ± SD	135,92 ± 84,98	136,11 ± 85,83	-0,19 ± 7,95
$R2^*_5$ [s^{-1}]	Median	108,95	109,75	-0,05
	Spannweite	29,9; 416,5	29,7; 416,6	-7,80; 18,50
	MW ± SD	138,46 ± 87,63	138,06 ± 88,41	0,40 ± 3,83
$R2^*_6$ [s^{-1}]	Median	111,50	109,30	-0,10
	Spannweite	29,9; 453,7	28,5; 437,8	-10,00; 19,50
	MW ± SD	139,00 ± 91,02	137,85 ± 89,82	1,15 ± 5,20
$R2^*_7$ [s^{-1}]	Median	109,75	109,10	0,05
	Spannweite	31,5; 435,5	32,2; 445,7	-13,60; 5,00
	MW ± SD	142,16 ± 91,56	143,62 ± 93,08	-1,46 ± 4,11
$R2^*_8$ [s^{-1}]	Median	114,15	114,00	-0,25
	Spannweite	31,1; 409,2	31,0; 427,4	-18,20; 5,50
	MW ± SD	140,31 ± 89,01	141,62 ± 91,10	-1,30 ± 4,21
$R2^*_{Milz}$ [s^{-1}]	Median	91,9	90,8	0,10
	Spannweite	20,6; 374,8	20,4; 377,9	-3,10; 17,00
	MW ± SD	112,25 ± 110,79	121,72 ± 110,04	0,68 ± 3,95

Tabelle 7: Median, Spannweite, Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) des mittleren Fettgehalts der Leber (FF_{Liv}), der Lebersegmente (FF_{1-8}) und der Milz (FF_{Milz}) beider Messungen sowie der Differenz zwischen erster und zweiter Messung der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie zweifach untersuchten Patienten

		1. Messung	**2. Messung**	**Differenz**
FF_{Liv} [%]	Median	6,65	6,75	0,00
	Spannweite	2,8; 16,2	2,9; 16,6	-2,40; 0,70
	MW ± SD	6,75 ± 3,03	6,91 ± 3,12	-0,16 ± 0,53
FF_1 [%]	Median	8,30	8,15	-0,10
	Spannweite	3,7; 16,1	3,8; 15,7	-3,6; 5,7
	MW ± SD	8,57 ± 3,07	8,40 ± 3,15	0,16 ± 1,39
FF_2 [%]	Median	8,00	7,90	0,05
	Spannweite	3,9; 18,0	4,0; 19,2	-3,0; 2,4
	MW ± SD	8,64 ± 3,51	8,69 ± 3,55	-0,04 ± 0,88
FF_3 [%]	Median	8,30	8,25	0,00
	Spannweite	3,9; 18,3	3,8; 18,8	-3,7; 1,8
	MW ± SD	8,31 ± 3,04	8,47 ± 3,12	-0,16 ± 1,04
FF_{4a} [%]	Median	6,30	6,25	-0,15
	Spannweite	2,0; 14,6	2,6; 15,7	-4,1; 3,4
	MW ± SD	6,95 ± 3,45	7,06 ± 3,42	-0,23 ± 1,22
FF_{4b} [%]	Median	6,30	6,20	0,00
	Spannweite	2,4; 21,7	2,4; 28,5	-7,7; 1,1
	MW ± SD	7,61 ± 4,11	7,94 ± 5,20	-0,33 ± 1,59
FF_5 [%]	Median	5,30	5,55	0,00
	Spannweite	2,1; 16,7	2,4; 17,4	1,9; 0,9
	MW ± SD	6,43 ± 3,27	6,46 ± 3,29	-0,02 ± 0,49
FF_6 [%]	Median	5,20	5,30	-0,10
	Spannweite	2,5; 17,0	2,6; 17,0	-0,8; 2,5
	MW ± SD	6,29 ± 3,53	6,32± 2,27	-0,03 ± 0,55
FF_7 [%]	Median	5,15	5,35	-0,05
	Spannweite	2,5; 16,0	2,5; 16,3	-4,6; 1,8
	MW ± SD	5,75 ± 3,01	6,06 ± 3,37	-0,31 ± 1,16
FF_8 8 [%]	Median	5,35	5,60	-0,10
	Spannweite	2,4; 15,6	2,3; 16,6	-3,1; 1,1
	MW ± SD	6,03 ± 3,42	6,34 ± 3,62	-0,31; 0,93
FF_{Milz} [%]	Median	8,10	8,45	0,00
	Spannweite	3,0; 15,0	3,0; 14,8	-1,40; 2,40
	MW ± SD	8,13 ± 3,43	8,07 ± 3,24	0,06 ± 0,84

Tabelle 8: Median, Spannweite, Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der mittleren Volumina der Leber (V_{Liv}), der Lebersegmente (V_{1-8}) und der Milz (V_{Milz}) beider Messungen sowie der Differenz zwischen erster und zweiter Messung der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie zweifach untersuchten Patienten

		1. Messung	**2. Messung**	**Differenz**
V_{Liv} [ml]	Median	1473,50	1485,00	-22,30
	Spannweite	280,0; 2439,6	284,8; 2545,0	-159,30; 105,50
	MW ± SD	1355,28 ± 503,17	1376,18 ± 508,27	-19,91 ± 65,61
V_1 [ml]	Median	33,50	33,40	0,20
	Spannweite	3,0; 137,0	6,5; 109,8	-56,61; 17,20
	MW ± SD	37,19 ± 22,44	39,48 ± 22,91	-2,30 ± 15,61
V_2 [ml]	Median	176,20	175,90	-5,85
	Spannweite	21,4; 371,3	19,3; 423,6	-129,90; 71,90
	MW ± SD	171,92 ± 83,26	179,15 ± 92,79	-7,23 ± 39,29
V_3 [ml]	Median	112,15	118,00	-2,70
	Spannweite	20,1; 295,1	20,2; 246,6	-82,90; 76,00
	MW ± SD	115,26 ± 63,44	117,61 ± 61,79	-2,35 ± 30,13
V_{4a} [ml]	Median	106,50	106,60	-2,05
	Spannweite	27,4; 211,7	21,3; 238,3	-73,00; 58,50
	MW ± SD	110,91 ± 46,87	112,43 ± 50,31	-1,52 ± 27,32
V_{4b} [ml]	Median	69,80	70,25	-5,05
	Spannweite	0,4; 162,3	2,1; 172,5	-52,10; 50,90
	MW ± SD	71,80 ± 35,06	73,09 ± 39,59	-1,29 ± 23,68
V_5 [ml]	Median	243,75	235,80	-5,60
	Spannweite	44,6; 603,0	50,2; 490,3	-88,70; 112,40
	MW ± SD	250,69 ± 113,62	254,08 ± 112,44	-3,39 ± 34,41
V_6 [ml]	Median	125,35	114,05	0,85
	Spannweite	8,2; 300,3	12,9; 260,2	-41,50; 68,60
	MW ± SD	127,41 ± 71,54	123,06 ± 69,42	4,35 ± 24,43
V_7 [ml]	Median	214,55	220,85	-2,50
	Spannweite	48,3; 426,0	43,7; 446,1	-101,10; 75,60
	MW ± SD	212,66 ± 102,20	213,96 ± 101,04	-2,30 ± 32,18
V_8 [ml]	Median	254,50	251,45	-7,40
	Spannweite	43,1; 463,0	49,7; 485,6	-82,60; 107,90
	MW ± SD	258,73 ± 116,08	271,94 ± 113,35	-3,21 ± 37,22
V_{Milz} [ml]	Median	266,65	255,1	4,30
	Spannweite	69,6; 997,3	67,7; 946,9	-80,00; 114,40
	MW ± SD	371,13 ± 260,01	362,87 ± 261,12	8,31 ± 37,58

Tabelle 9: Korrelationskoeffizient nach Spearman und zugehöriger p-Wert für den Zusammenhang der beiden durch den selben Untersucher erfolgten Messungen bezüglich der mittleren R2*-Werte der Leber ($R2^*_{Liv}$), der Lebersegmente ($R2^*_{1-8}$) und der Milz ($R2^*_{Milz}$), des mittleren Fettgehalts der Leber (FF_{Liv}), der Lebersegmente (FF_{1-8}) und der Milz (FF_{Milz}) sowie der mittleren Volumina der Leber (V_{Liv}), der Lebersegmente (V_{1-8}) und der Milz (V_{Milz}) der im Zeitraum 24.02.2015 bis 22.10.2020 im Universitätsklinikum Ulm zur Leber- und Milzvolumetrie zweifach untersuchten Patienten

	Korrelationskoeffizient	**p-Wert**
$R2^*_{Liv}$	r = 0,999	p < 0,001
$R2^*_{1}$	r = 0,994	p < 0,001
$R2^*_{2}$	r = 0,997	p < 0,001
$R2^*_{3}$	r = 0,994	p < 0,001
$R2^*_{4a}$	r = 0,997	p < 0,001
$R2^*_{4b}$	r = 0,988	p < 0,001
$R2^*_{5}$	r = 0.998	p < 0,001
$R2^*_{6}$	r = 0,995	p < 0,001
$R2^*_{7}$	r = 0,998	p < 0,001
$R2^*_{8}$	r = 0,999	p < 0,001
$R2^*_{Milz}$	r = 0,998	p < 0,001
FF_{Liv}	r = 0,951	p < 0,001
FF_{1}	r = 0,906	p < 0,001
FF_{2}	r = 0,951	p < 0,001
FF_{3}	r = 0,909	p < 0,001
FF_{4a}	r = 0,924	p < 0,001
FF_{4b}	r = 0,927	p < 0,001
FF_{5}	r = 0,986	p < 0,001
FF_{6}	r = 0,979	p < 0,001
FF_{7}	r = 0,938	p < 0,001
FF_{8}	r = 0,947	p < 0,001
FF_{Milz}	r = 0,971	p < 0,001
V_{Liv}	r = 0,975	p < 0,001
V_{1}	r = 0,746	p < 0,001
V_{2}	r = 0,869	p < 0,001
V_{3}	r = 0,903	p < 0,001
V_{4a}	r = 0,875	p < 0,001
V_{4b}	r = 0,752	p < 0,001
V_{5}	r = 0,966	p < 0,001
V_{6}	r = 0,923	p < 0,001
V_{7}	r = 0,931	p < 0,001
V_{8}	r = 0,925	p < 0,001
V_{Milz}	r = 0,958	p < 0,001

3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die in dieser Arbeit angewandte Methode zur Bestimmung der Proton density fat fraction sowie des R2*-Wertes zeigte eine sehr gute Übereinstimmung mit den durch FerriScan® bestimmten LIC-Werten bei einem R^2 von 0,839.

Bezüglich der R2*-Werte zeigte Segment 1 im Median den niedrigsten Wert (Median 112,1 s^{-1}, Spannweite 35,4 s^{-1} bis 410,9 s^{-1}), Segment 7 den höchsten (Median 125,3 s^{-1}, Spannweite 31,5 s^{-1} bis 439,0 s^{-1}). Es war ein im paarweisen Vergleich zu den anderen Segmenten niedrigerer Wert in Segment 1 zu beobachten. Getrennt nach Krankheitsbildern konnte dieses Ergebnis nur in Gruppe 2 reproduziert werden. Es zeigte sich im Median eine Differenz von 6,2 s^{-1} (Spannweite 0 s^{-1} bis 136 s^{-1}) zwischen den Segmenten. Insgesamt waren höhere Differenzen bei höheren R2*-Werten der Leber zu beobachten (r = 0,786), zur Fat fraction der Leber zeigte sich nur ein schwacher Zusammenhang mit r = 0,487 und großer Streubreite in der Punktewolke.

Bei den relativen R2*-Werten der Segmente zeigte sich ein höherer Wert in Segment 2 in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 3 und in Segment 4a in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 und 3.

In Bezug auf die Fat fraction war eine heterogene Verteilung mit einer Differenz von 1,5 % im Median (Spannweite 0 % bis 15,1 %) zu beobachten mit dem niedrigsten Wert in Segment 7 (Median 5,6 %; Spannweite 2,3 % bis 18,6 %), und dem höchsten in Segment 3 (Median 9,0 %; Spannweite 3,5 % bis 21,5 %). Zwischen dem Median der Differenz und FF_{Liv} ergab sich eine schwache Korrelation mit r = 0,381, die Korrelationsanalyse zu $R2^*_{Liv}$ zeigte keinen eindeutigen Zusammenhang. Der linke Leberlappen präsentierte dabei höhere Werte als der rechte ($p < 0,001$), FF_{links} = 7,80 % (Spannweite 3,16 % bis 21,22 %), FF_{rechts} = 6,05 % (Spannweite 2,10 % bis 19,70 %). Zwischen den Krankheitsbildern konnten keine Unterschiede der relativen Fat fraction der Segmente beobachtet werden.

Bei der Korrelationsanalyse zwischen FF_{Liv} und $R2^*_{Liv}$ ergab sich ein positiver Zusammenhang mit r = 0,484, der getrennt nach Gruppen in Gruppe 2 am stärksten war. Bezüglich der Milz zeigte sich insgesamt eine stärkere Korrelation mit r = 0,665.

Zwischen BMI und FF_{Liv} zeigte sich lediglich ein schwacher Zusammenhang in Gruppe 1 (r = 0,436). Bei großer Streubreite in der Punktewolke konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen BMI und FF_{Milz} ermittelt werden. Bei einem BMI > 25 kg/m² entwickelten sich FF_{Liv} und $R2^*_{Liv}$ weitgehend unabhängig voneinander, mit teils niedrigem R2*-Wert bei hohem Fettgehalt.

Bei der Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen $R2^*_{Liv}$ und $R2^*_{Milz}$ ergab sich ein Korrelationskoeffizient von r = 0,500. Das Modell konnte unter Einbeziehen der jeweiligen Organvolumina nicht verbessert werden. Getrennt nach Krankheitsbildern ergab sich das gleiche Bild nur in Gruppe 3, in den anderen Gruppen konnte kein Zusammenhang beobachtet werden. Der relative R2*-Wert der Milz unterschied sich nicht zwischen den Krankheitsbildern.

Bei Betrachtung der Intraobserverreliabilität ergaben sich Korrelationskoeffizienten mit r > 0,9 für den Zusammenhang zwischen erster und zweiter Messung mit Ausnahme der Volumina der Segmente 1, 2, 4a und 4b.

4. Diskussion

4.1 Deskription

Das Patientenkollektiv zeigte eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung mit etwas mehr männlichen als weiblichen Patienten in den Gruppen 1 und 2.

Es wurden insgesamt 69 Patienten (38,3 %) aufgrund mangelhafter Bildqualität aus der Auswertung ausgeschlossen, beispielsweise aufgrund von Bewegungsartefakten oder Fat-water-swaps, und nur 49,4 % zeigten eine Bildqualität, die mit 1 oder 2 bewertet wurde. Dies spricht für eine hohe Störanfälligkeit der hier verwendeten Methode. Jedoch ist zu beachten, dass viele Messungen, die aufgrund von Fat-water-swaps aus der Auswertung ausgeschlossen wurden, durchaus für die Bestimmung des R2*-Werts geeignet gewesen wären [88]. Um für konsistente Ergebnisse zu sorgen und eventuelle Störfaktoren und Messungenauigkeiten auszuschließen, wurden diese Messungen jedoch nicht miteinbezogen [88]. Die R2*-Werte der Leber waren für ein Patientenkollektiv mit Eisenüberladung verhältnismäßig gering mit einem Median von 124,5 s^{-1} (Spannweite 31,1 s^{-1} bis 422,8 s^{-1}). Gruppe 1 zeigte dabei niedrigere R2*-Werte als die beiden anderen Gruppen, was für eine geringere Eisenüberladung der Leber spricht. In Gruppe 2 zeigten sich insgesamt höhere R2*-Werte als in Gruppe 1 und 3. Die Fat fraction der Leber war dagegen in Gruppe 3 im Median ein wenig geringer als in den anderen beiden Gruppen. Ähnlich präsentierten sich die Werte der Milz.

Es konnten keine eindeutigen Einflussfaktoren für besonders hohe oder niedrige Werte bezüglich R2* oder FF gefunden werden.

Die Zeit für die alleinige Lebersegmentierung betrug im Median 9 Minuten (Spannweite 7 bis 14 Minuten), für Milz- und Lebersegmentierung zusammen im Median 12 Minuten (Spannweite 8 bis 17 Minuten). Die Auswertungszeit ist somit noch recht lang, durch eine weitere Automatisierung zum Beispiel mit Hilfe künstlicher Intelligenz [44] wäre eine Etablierung im klinischen Alltag jedoch durchaus denkbar [88].

4.2 Zusammenhang zwischen R2* der Leber und LIC-Referenzwert

Zunächst sollte die Vergleichbarkeit mit bereits etablierten Methoden betrachtet werden. Die hierfür durchgeführte Regressionsanalyse zwischen dem von uns bestimmten durchschnittlichen R2*-Wert der Leber und dem nach der Methode von St. Pierre et al. [78] bestimmten LIC-Referenzwert lieferte einen Wert für R^2 von 0,839, weshalb man von einem guten Vorhersagewert der R2*-Werte für die Lebereisenkonzentration ausgehen kann. Hierbei war eine breitere Streuung bei hohen R2*- bzw. Eisenwerten zu beobachten. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der unter anderem von St. Pierre et al. gemachten Beobachtung beim Vergleich zwischen R2-Werten und durch Biopsie bestimmtem LIC mit größerer Streubreite bei höheren Werten [78].

Wood et al. [86] zeigten den Zusammenhang zwischen R2* und durch Biopsie bestimmtem LIC mit r = 0,97 mit der Regressionsgleichung

$$LIC_{R2*} = 0.202 + 0.0254 \times R2*$$

wobei LIC_{R2*} den durch R2* berechneten Eisenwert der Leber bezeichnet. Verglichen mit der von uns bestimmten Gleichung $LIC_{Ref} = 0{,}242 + 0{,}032 \times R2^*_{Liv}$ zeigte sich bei Wood et al. [86] eine etwas geringere Steigung und ein etwas kleinerer y-Achsenabschnitt.

Ähnliche Abweichung zeigte sich auch bei Hankins et al. [35], welche R2*-Werte mit durch Biopsie bestimmten LIC-Werten verglichen und ebenfalls von einer etwas größeren Geradensteigung als Wood et al. [86] berichteten. Die Patientenpopulation bei Wood et al. [86] erstreckte sich dabei ebenfalls über diverse Erkrankungen mit unter anderem Beta-Thalassämia, hämolytischen und aplastischen Anämien sowie Hämochromatose, ist also durchaus mit der hier untersuchten Patientenpopulation vergleichbar. Jedoch wurden bei Wood et al. [86] auch Patienten mit einem höheren Lebereisengehalt über 30 mg/g Trockengewicht einbezogen. Zudem unterscheidet sich das MRT-Protokoll unter anderem hinsichtlich des Anregungswinkels, der Echozeiten und der Repetitionszeiten. Ebenso handelte es sich bei uns um eine Multiecho-3D-Sequenz, wohingegen in der

Studie von Wood et al. [86] eine Singleecho-2D-Sequenz mit Erfassung einer Schicht innerhalb der Leber angewandt wurde. Henninger et al. [37] zeigten eine gute Korrelation der 3D-Multiechosequenz mit R2*-Werten, die sich bei Messung mittels bereits etablierter 2D-Gradientenechosequenz ergaben, jedoch mit systematisch niedrigeren Werten durch die 3D-Sequenz. Hier konnte die Geradengleichung

$$LIC = 0{,}294 + 0{,}0312 \times R2^*$$

ermittelt werden, wobei LIC der errechneten Lebereisenkonzentration und R2* dem durch die 3D-Sequenz ermittelten R2*-Wert entspricht. Diese Ergebnisse stimmen sehr gut mit der von uns ermittelten Gleichung und unseren Beobachtungen im Vergleich zu bereits etablierten Methoden überein.

Insgesamt kann man also von einer guten Übereinstimmung zwischen den durch unsere Methode bestimmten R2*-Werten und dem Eisenwert der Leber sowie bereits etablierten Methoden ausgehen. Für die klinische Anwendung der 3D-Sequenz sollte jedoch eine neue Kalibrierungskurve ermittelt werden.

4.3 Unterschiede der mittleren und relativen R2*-Werte

Um auf die Interpretation der segmentalen R2*-Werte einzugehen, sei zunächst eine bereits erfolgte Analyse derselben aufgezeigt.

Meloni et al. [58] untersuchten die segmentale Eisenverteilung mittels R2* anhand von manuell platzierten ROIs in jedem Segment nach Akquisition von Daten für 5 Schichten der Leber durch eine 2D-Gradientenechosequenz. Es wurde ein höherer R2*-Wert bei eisenüberladenen Thallasämia-major-Patienten in den Segmenten VII und VIII nach Couinaud festgestellt. Ein ähnlicher Zusammenhang konnte bei der gesunden Kontrollgruppe beobachtet werden. Jedoch wird dieses Ergebnis auf eine Veränderung der Suszeptibilität und die Zunahme der Magnetfeldinhomogenität der Segmente VII und VIII aufgrund ihrer Nähe zur Lunge zurückgeführt. Dieses Ergebnis konnte in unserer Arbeit nicht reproduziert werden. Die Segmente VII und VIII zeigten zwar auch in dieser Arbeit im Median etwas höhere R2*-Werte, im

paarweisen Vergleich sprach die Varianzanalyse auf Friedman jedoch nicht darauf an.

Demgegenüber konnte bei uns ein Unterschied des R2*-Werts von Segment 1 im Vergleich zu den anderen Segmenten beobachtet werden, wobei $R2^*_1$ dabei niedriger war als die anderen segmentalen R2*-Werte. Diese Beobachtung kann weniger aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten durch angrenzendes Gewebe erklärt werden. Eine mögliche Ursache könnte die etwas andere Blutversorgung des Lobus caudatus im Vergleich zur restlichen Leber sein [88]. Der portalvenöse Einstrom erfolgt zum einen durch direkte Äste der Vena porta, zum anderen über Venen aus den segmentalen Pfortaderästen [7]. Ähnlich verhält es sich mit dem venösen Blutabfluss, welcher sowohl über Verbindungen zur linken, rechten und mittleren Lebervene als auch über die sogenannten Spieghel-Venen direkt zur Vena cava erfolgt [7]. Der arterielle Zufluss kann sowohl über die rechte oder über die linke als auch über beide Leberarterien erfolgen [18, 91]. Da das Eisen über die Pfortader zur Leber transportiert wird, entweder aus dem Intestinaltrakt bei verstärkter Resorption oder aus der Milz bei starker Hämolyse, könnte die gute arterielle Perfusion eine geringere portalvenöse Perfusion und somit eine geringere Eisenaufnahme nach sich ziehen [88]. Dies stellt jedoch lediglich eine Vermutung dar und sollte durch weitere Studien überprüft werden. Zu beachten ist auch, dass die Diagramme (s. Abbildung 6 bis Abbildung 8) kein einheitliches Bild über alle Patienten zeigten, weshalb eine Pauschalaussage sehr schwierig zu treffen ist.

Getrennt nach Krankheitsbildern ergab sich das gleiche Bild nur in Gruppe 2, sprich bei Eisenüberladung durch häufige Transfusionen. Da $R2^*_1$ der anderen Gruppen, deren Eisenüberladung zumindest zum Teil durch verstärkte Eisenresorption zustande kommt, mehr im Einklang mit den R2*-Werten der anderen Segmente stand, könnte man davon ausgehen, dass der Lobus caudatus vor allem bei erhöhter Resorption und weniger bei verstärkter Hämolyse von Eisenüberladung betroffen ist. Hier ist jedoch zu beachten, dass getrennt nach Untergruppen die Patientenzahl teilweise recht klein war, wodurch vorhandene Unterschiede leichter übersehen werden. Zudem sprach die Analyse der relativen R2*-Werte nicht auf Unterschiede

des ersten Lebersegments zwischen den Krankheitsbildern an, was gegen eine unterschiedliche Beladung des Lobus caudatus durch Resorption oder Transfusion spricht. Demgegenüber war ein höherer rR2*-Wert in Segment 2 in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 3 zu beobachten. Gleichermaßen war der rR2*-Wert in Segment 4a in Gruppe 1 höher als in den Gruppen 2 und 3. Möglicherweise liegen dieser Beobachtung bis jetzt unbekannte anatomische oder funktionelle Unterschiede der einzelnen Lebersegmente zugrunde [88].

Insgesamt konnte eine höhere Differenz zwischen den segmentalen R2*-Werten bei höherem R2*-Wert der Leber beobachtet werden (r = 0,786). Abgesehen davon konnte bis auf einen schwachen Zusammenhang mit dem Fettgehalt der Leber (r = 0,487), der in der Punktewolke nicht klar nachvollziehbar war (s. Abbildung 11), kein gemeinsamer Faktor bei besonders hohen Differenzen ermittelt werden.

Bezogen auf die beobachteten Unterschiede stellt sich die Frage der klinischen Relevanz. Der Median der Differenz der segmentalen R2*-Werte betrug 6,2 s^{-1} (Spannweite 0 s^{-1} bis 136 s^{-1}). Nach der von uns bestimmten Gleichung (4) entspräche das einer Eisenkonzentration von 0,44 mg/g Trockengewicht im Median, maximal jedoch 4,59 mg/g Trockengewicht. Wenn man von einer Therapieschwelle von 4,5 mg/g Trockengewicht ausgeht [12], spielen 0,44 mg/g eine untergeordnete Rolle, 4,59 mg/g können jedoch eine therapeutische Konsequenz nach sich ziehen. Wenn dementsprechend im klinischen Alltag nicht der R2*-Wert der gesamten Leber, sondern der von einzelnen ROIs bestimmt wird und diese zufällig genau an Stellen mit stark erniedrigtem R2* gesetzt werden, könnte dies zu einer relevanten Unterschätzung der Lebereisenkonzentration und unter Umständen auch zu einer fehlerhaften Therapieentscheidung führen. Meist traten besonders hohe Differenzen zwar bei hohen $R2^*_{Liv}$-Werten auf, sodass bei diesen Patienten selbst in den Segmenten mit niedrigeren R2*-Werten die Therapieschwelle überschritten war, bei manchen Patienten mit Messergebnissen nahe an der Therapieschwelle können jedoch auch kleinere Abweichungen einen entscheidenden Unterschied machen. Diese Konstellation trat für einzelne Segmente auch in unserem Patientenkollektiv auf.

Hierbei ist anzumerken, dass die Therapieschwelle für die Messung anhand einzelner ROIs bestimmt wurde und im Rahmen dieser Arbeit für eine volumetrische beziehungsweise segmentale Herangehensweise nicht überprüft werden konnte. Deshalb wurde davon ausgegangen, dass sie im Hinblick auf die gute Übereinstimmung mit bereits etablierten Methoden auf unsere Messungen übertragen werden kann.

Insgesamt lässt sich daraus für den klinischen Alltag die Empfehlung ableiten, dass eine Messung mittels ROI in Segment 1 wegen tendenzieller Unterschätzung des Eisengehalts vermieden werden sollte. Um dies zu bestätigen sollten jedoch weitere Studien durchgeführt werden. Eine komplette Volumetrie mit Berechnung des mittleren R2*-Werts der gesamten Leber bietet die Perspektive einer sicheren Bestimmung der Lebereisenkonzentration trotz bestehender Inhomogenitäten [88]. Dies zeigt auch eine Studie von Positano et al. [66], in der sich geringere Variationskoeffizienten bezüglich Intra- und Interobserverreliabilität bei Erfassung des T2*-Werts der gesamten Leber im Vergleich zur schichtweisen Messung mittels ROIs ergaben.

4.4 Unterschiede der mittleren und relativen Fat fraction

Ähnlich wie bei den R2*-Werten sollte auch die Verteilung der Fat fraction über die Leber begutachtet werden.

Segment 7 wies die niedrigste Fat fraction auf (Median 5,6 %; Spannweite 2,3 % bis 18,6 %), Segment 3 die höchste (Median 9,0 %; Spannweite 3,5 % bis 21,5 %).

Insgesamt sprach die Varianzanalyse nach Friedman auf die Unterschiede zwischen den Segmenten an, wobei eine Differenz zwischen 0 % und 15,1 % (Median 1,5 %) zwischen zwei Segmenten zu beobachten war. Bei höherem Fettgehalt konnten auch höhere Differenzen der segmentalen Fat fraction beobachtet werden, wobei dieser Zusammenhang als schwach einzustufen ist (r = 0,381). Ansonsten war keine eindeutige Einflussvariable für besonders hohe Differenzen erkennbar. Es fiel auf, dass die Fat fraction des linken Leberlappens mit Ausnahme von 8 Patienten höher

war als die des rechten Leberlappens mit einer Differenz von 1,58 % im Median (Spannweite -1,04 % bis 5,15 %). Die Spannweite der Fat fraction der gesamten Leber der genannten 8 Patienten reichte von 4,3 % bis 19,7 % (Median 12,85 %), weshalb nicht davon ausgegangen wurde, dass diese Verteilung nur bei besonders hohen oder niedrigen Werten für FF_{Liv} auftraten. Auch anhand von Alter, BMI, Krankheitsbild oder $R2^*_{Liv}$ konnte kein eindeutiger Einflussfaktor identifiziert werden.

Die Schwelle, ab der eine Hepatosteatose diagnostiziert werden kann, liegt bei Messung mittels MRT oder MRS bei 5,6 % PDFF [25]. Im graphischen Vergleich der beiden Leberlappen fiel auf, dass bei einigen Patienten diese im linken Leberlappen über- im rechten jedoch unterschritten wurde (s. Abbildung 16 bis Abbildung 18). Hierbei ist anzumerken, dass die diagnostische Schwelle für Messungen anhand von ROIs festgesetzt und im Rahmen dieser Arbeit nicht für eine volumetrische Herangehensweise überprüft wurde. Dennoch sprechen die hier beobachteten Ergebnisse für eine Ortsabhängigkeit der Werte mit der Gefahr der Fehleinschätzung bezüglich einer Hepatosteatose bei einer Messung mittels einzelner ROIs [89].

Ein Unterschied des relativen Fettgehalts der einzelnen Segmente zwischen Krankheitsbildern konnte nicht beobachtet werden.

Diese Ergebnisse stehen insofern im Einklang mit Ergebnissen aus früheren Studien, als dass auch in diesen die Fettverteilung als inhomogen mit Unterschieden zwischen den einzelnen Segmenten eingestuft wird [8, 19, 45]. Zudem wurden auch hier größere Differenzen bei höherem Fettgehalt beobachtet [19]. Jedoch kommen einige Studien zu dem entgegengesetzten Ergebnis, dass der Fettgehalt des rechten Leberlappens größer ist als der des linken [8, 45]. Ein Grund für diese Diskrepanz könnte sein, dass die in den genannten Studien betrachteten Patienten mit einer mittleren Fat fraction von 14,3 % beziehungsweise 16,1 % (im Vergleich zu einem Median von 6,7 % in unserer Arbeit) insgesamt einen höheren Fettgehalt aufwiesen. Zudem wurden nur einzelne ROIs in die Segmente gelegt, um den Fettgehalt zu bestimmen, wodurch Randgebiete nicht miteinbezogen wurden. Zwar wurden nicht

nur Patienten mit NAFLD eingeschlossen, sondern auch welche mit anderen Krankheitsbildern, die mit einem erhöhten Fettgehalt der Leber einhergehen, wie zum Beispiel die Autoimmunhepatitis, die virale Hepatitis und die Leberzirrhose, jedoch keine Patienten mit bekannter Eisenüberladung. Wahrscheinlich spielt daher auch die Pathogenese der Leberverfettung eine Rolle bei der Verteilung [89].

Die Ergebnisse von Choi et al. [19] stehen dagegen gut im Einklang mit den hier gemachten Beobachtungen. Neben einem Unterschied zwischen einzelnen Segmenten zeigten sich etwas höhere Werte der Fat fraction in den Segmenten 1 bis 3, auch wenn nicht auf signifikante Unterschiede zwischen linkem und rechtem Leberlappen getestet wurde. In dieser Studie war der Fettgehalt der Leber insgesamt ebenfalls recht gering, da es sich um gesunde Lebern von Organspendern ohne Pathologien handelte, die zu einem erhöhten Leber-Fettgehalt führen. In Zusammenschau der eben erwähnten Punkte spielen somit möglicherweise die Höhe der Fat fraction sowie das Krankheitsbild bzw. der Mechanismus der Verfettung eine Rolle in der Verteilungsform [89]. Hierfür wäre eine größer angelegte Studie mit einem Vergleich unterschiedlicher Krankheitsbilder richtungsweisend.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Messung an einem einzelnen Punkt den Fettgehalt der Leber unter- oder überschätzen kann, auch wenn noch nicht abschließend geklärt ist, welche Faktoren die Verteilung beeinflussen. Wahrscheinlich spielen Pathogenese und Grad der Verfettung dabei eine Rolle. Es wurden daher schon verschiedene Methoden propagiert, welche trotz der inhomogenen Verteilung der Fat fraction ein zuverlässiges Ergebnis liefern. Sie beinhalten unter anderem multiple Messungen in jedem Segment und Messungen in nur den Segmenten, die am ehesten mit dem Fettgehalt der gesamten Leber übereinstimmen [19, 49]. Unsere beschriebene Methode mit einer kompletten Volumetrie und automatischer Berechnung des gesamten Fettgehalts bietet einen weiteren vielversprechenden Ansatz, wie die Verfettung der Leber trotz bestehender Inhomogenitäten sicher bestimmt werden kann [89].

4.5 Zusammenhang zwischen R2* und Fat fraction

Neben der Analyse der Verteilung von FF und Eisen über die Leber war ein weiteres Ziel der Arbeit, einen Zusammenhang zwischen den beiden Werten zu untersuchen. Hierfür wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt.

Zwar konnte zwischen $R2^*_{Liv}$ und FF_{Liv} eine Korrelation mit r = 0,484 beobachtet werden, jedoch zeigte die Punktewolke (s. Abbildung 20) kein eindeutiges Bild. Betrachtet man nur Patienten der Gruppen 2 und 3, zeigte die graphische Darstellung zwar auch keinen eindeutigen Zusammenhang, aber einen besseren. Ebenso waren hier die Korrelationskoeffizienten (r = 0,776 und r = 0,554) höher. Insgesamt war somit mit Ausnahme der Patienten aus Gruppe 1 durchaus der R2*-Wert und somit der Eisengehalt bei höherem Fettgehalt höher. Es gab aber auch Fälle, in denen sich die beiden Werte unabhängig voneinander entwickelten und bei niedrigem R2*-Wert eine hohe Fat fraction aufwiesen. Diese Patienten hatten mit einer Ausnahme alle einen BMI > 25 kg/m². Folgende Ursache wäre dafür denkbar: Möglicherweise handelt es sich bei genannten Patienten mit unabhängiger Entwicklung von R2*-Wert und FF um die Patienten mit guter Therapieeinstellung und/oder geringerer Krankheitslast, die infolgedessen eine geringere Eisenüberladung aufweisen. Durch eventuell niedrigere Medikation und geringere Krankheitsfolgen ist die Nahrungsaufnahme bzw. der Appetit weniger gestört, was eine Erhöhung des BMIs begünstigt. Diese Patienten hätten dementsprechend eine Hepatosteatose aufgrund des erhöhten Körpergewichts, während bei den von der Eisenüberladung stärker betroffenen Patienten die Beeinflussung zwischen Eisen- und Fettspeicherung eine stärkere Rolle spielt.

Eine Korrelation zwischen dem BMI der Patienten und der Fat fraction der Leber konnte nur in Gruppe 1 beobachtet werden (r = 0,436). Dies bestätigt eben aufgestellte These insofern, als dass in Gruppe 1 der R2*-Wert insgesamt niedriger war, was für eine geringere Krankheitslast mit geringerer Eisenüberladung spricht. Dies hat zur Folge, dass die Beeinflussung zwischen R2* und FF sinkt, wohingegen der Einfluss des BMIs auf die Fat fraction steigt.

Um weitere Einflussfaktoren auf den Zusammenhang zwischen $R2^*_{Liv}$ und FF_{Liv} beurteilen zu können, sollen zunächst bereits bestehende Studien zu diesem Thema betrachtet werden.

Bei Patienten mit Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) wurden in histologischen Untersuchungen gehäuft Eisenablagerungen in der Leber beobachtet [11, 60].

Beobachtungen diesbezüglich gibt es auch bei anderen Krankheitsbildern: Bei dialysepflichtigen Patienten, die zur Vermeidung einer renalen Anämie oftmals Erythropoetin und Eisenpräparate erhalten, wurde ein ähnlicher Zusammenhang beobachtet [72]. Hier zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von r = -0,2818 zwischen T2* und PDFF [72]. Ebenso wird diskutiert, dass bei Patienten mit Eisenüberladung eine sekundäre Hepatosteatose das Fortschreiten einer Leberfibrose vorantreiben könnte [67]. Jedoch gibt es auch gegensätzliche Studienergebnisse, die bei Patienten mit NAFLD keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung beziehungsweise dem Auftreten von Fibrose und hepatischer Eisenüberladung finden konnten [10, 92]. Gleichermaßen sind einige Studien zum Ergebnis gekommen, dass bei Patienten mit Hämochromatose Fibrosegrad und Hepatosteatose voneinander unabhängig sind [1].

Insgesamt steht diese Arbeit im Einklang mit denjenigen Ergebnissen, die einen Zusammenhang zwischen Verfettung und Eisenüberladung propagieren. Dennoch scheint es Patienten zu geben, bei denen dieser Zusammenhang nicht besteht. Aufgrund der von uns beobachteten Differenzen zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern könnte neben der oben diskutierten Krankheitslast auch die Ursache der Eisenüberladung eine entscheidende Rolle dabei spielen. Hierfür sprechen auch Studienergebnisse, die den Zusammenhang von der Verteilung der Eisenüberladung abhängig machen. Nelson et al. [60] kamen auf das Ergebnis, dass bei NAFLD-Patienten die Ausbildung von Fibrose, NASH und portaler Inflammation bei einer Eisenüberladung der retikuloendothelialen Zellen der Leber häufiger vorkommt als bei einer Überladung der Hepatozyten oder einer Mischform aus beiden erstgenannten. In einer neueren Studie von Buzetti et al. [11] zeigte vor allem die Mischform eine Assoziation mit der Ausbildung einer NASH. Diese

Ergebnisse beziehen sich zwar auf ein anderes Patientenkollektiv als das hier untersuchte, stehen jedoch gut im Einklang mit unseren Beobachtungen.

Die Korrelation zwischen FF und R2* in den Gruppen 2 und 3, die eine Eisenüberladung aufgrund von häufigen Transfusionen beziehungsweise einer Mischung aus häufigen Transfusionen und erhöhter Resorption aufweisen, war stärker als in Gruppe 1. Während bei chronischen Anämien das Eisen nach Abbau der Erythrozyten vor allem in retikuloendothelialen Zellen der Leber, der Milz und des Knochenmarks eingelagert wird, sind bei Krankheiten der vermehrten Eisenresorption zuerst Parenchymzellen von Leber, Herz, Hypophysenvorderlappen und Pankreas betroffen [2, 40, 76]. Demnach müsste die Eisenüberladung bei Patienten aus Gruppe 2 vor allem in den retikuloendothelialen Zellen zu finden sein, bei Gruppe 3 sowohl in retikuloendothelialen Zellen als auch in Hepatozyten. Möglicherweise verstärken insbesondere diese Verteilungsformen nicht nur, wie oben dargelegt, die Entstehung einer Fibrose oder Inflammation bei bestehender NAFLD [11, 60] sondern auch die Beeinflussung hepatischer Fett- und Eiseneinlagerung, sodass vor allem in den Gruppen 2 und 3 ein positiver Zusammenhang zwischen $R2^*_{Liv}$ und FF_{Liv} erkennbar war.

Die Kenntnis eines möglichen Zusammenhangs sagt indessen noch nichts über dessen Zustandekommen aus. Insgesamt scheint eine erhöhte Lebereisenkonzentration eine Akkumulation von Fett zu begünstigen und zu einem stärkeren Leberschaden bei Hepatosteatose zu führen [17, 60, 72, 85]. Als Gründe hierfür werden unter anderem ein erhöhter oxidativer Stress, veränderte Genexpression, verstärkte Apoptose und inflammatorische Prozesse diskutiert [34, 54, 75, 85]. Ebenso muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass nicht nur eine Eisenüberladung die Verfettung verstärkt, sondern auch andersherum die Verfettung eine Eisenüberladung induziert oder aggraviert. Ein Mechanismus könnte eine verstärkte Hepcidinsynthese mit folgender verminderter Abgabe des Eisens durch Kupfferzellen sein [17].

Ähnlich wie bei der Leber wurde auch der Zusammenhang zwischen FF_{Milz} und $R2^*_{Milz}$ untersucht. Es ergab sich eine Korrelation mit r = 0,665 zwischen FF_{Milz} und

$R2^*_{Milz}$ (Gruppe 1: r = 0,581, Gruppe 2: r = 0,687, Gruppe 3: r = 0,694). Hier ergab sich nicht nur ein höherer Korrelationskoeffizient als bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen FF_{Liv} und $R2^*_{Liv}$, auch die Punktewolke (s. Abbildung 21) legte einen deutlicheren Zusammenhang nahe. Möglicherweise spielen hier die für die Leber bereits diskutierten Beeinflussungen zwischen Fettgehalt und Eisenüberladung eine noch stärkere Rolle.

Bei der Milz scheint es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Fettgehalt und BMI zu geben. Getrennt nach Krankheitsbildern ergab sich lediglich eine Korrelation mit r = -0,412 in Gruppe 3, welche allerdings in der Punktewolke (s. Abbildung 23) nicht nachvollzogen werden konnte.

Betrachtet man diese Ergebnisse zusammenfassend, scheint die Annahme naheliegend, dass ein erhöhter Lebereisengehalt nur bei einer Eisenüberladung aufgrund von häufigen Transfusionen oder aufgrund einer Mischung aus Transfusionen und erhöhter Resorption mit dem Fettgehalt der Leber zusammenhängt. In der Milz scheint der Zusammenhang zwischen einer Eisenüberladung und einer Verfettung stärker zu sein als in der Leber und im Gegensatz zur Leber auch bei resorptionsbedingter Eisenüberladung zu bestehen.

Eine geringere Krankheitslast scheint zudem die gegenseitige Beeinflussung von $R2^*_{Liv}$ und FF_{Liv} zu verringern, die Beeinflussung von BMI auf die Verfettung der Leber jedoch zu steigern. Eine Korrelation zwischen BMI und Fat fraction der Leber konnte nur in Gruppe 1, der Gruppe mit geringeren R2*-Werten und somit geringerer Eisenüberladung beobachtet werden. Pathophysiologische Zusammenhänge und funktionelle Auswirkungen dieses Zusammenhangs sollten in Hinblick auf eine Therapiemodifikation noch genauer geklärt werden.

4.6 Zusammenhang zwischen R2* der Leber und der Milz

Neben der Eisenverteilung innerhalb der Leber ist die Verteilung über Organgrenzen hinaus von Interesse, weshalb in dieser Studie zudem der R2*-Wert der Milz betrachtet wurde.

Die Relaxometrie zur Bestimmung der Eisenkonzentration der Milz ist bis jetzt wenig erforscht. In einer Studie von Brewer et al. [9] wird R2* jedoch als besserer Prädiktor als R2 für die Eisenkonzentration der Milz angesehen. Dies beruht auf dem Ergebnis, dass R2 durch stärkere Klumpeneffekte in der Milz bei gleichem R2* geringer ist als in der Leber, was zu einer tendenziellen Unterschätzung des Eisengehalts der Milz führen würde [9, 20, 82, 83]. Somit wurde in dieser Arbeit davon ausgegangen, dass $R2^*_{Milz}$ ähnlich wie $R2^*_{Liv}$ linear mit dem Eisengehalt des Organs zusammenhängt, sodass Korrelationen der beiden Werte als Korrelationen der Eisengehalte angesehen werden können.

Zwischen $R2^*_{Liv}$ und $R2^*_{Milz}$ konnte eine Korrelation mit r = 0,500 ermittelt werden, wobei das Einbeziehen von Leber- und/oder Milzvolumen keine Verbesserung des Modells mit sich brachte. Die Subgruppenanalyse ergab alleinig in Gruppe 3, sprich bei einer Eisenüberladung aufgrund von häufigen Transfusionen und erhöhter Resorption, einen Zusammenhang (r = 0,690). Auch hier verbesserte das Einbeziehen der Organvolumina das Ergebnis nicht. Hier ist zudem anzumerken, dass die Punktewolke (s. Abbildung 26) insbesondere für hohe Werte von $R2^*_{Milz}$ und $R2^*_{Liv}$ eine große Streubreite zeigte.

Betrachtet man weitere Studien zu diesem Thema, fällt eine starke Diskrepanz der Ergebnisse auf.

Schwenzer et al. [74] bestimmten die T2*-Werte von Milz, Pankreas und Leber von 129 gesunden Studienteilnehmern und konnten eine positive Korrelation der Werte von Leber und Milz mit einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,73 beobachten. Zusätzlich wurde in genannter Studie auch ein Zusammenhang zwischen dem Eisengehalt von Pankreas und Leber bzw. Milz untersucht, wobei keine Korrelation festgestellt werden konnte. Im Gegensatz dazu beobachteten İdilman et al. [41]

keine Korrelation der R2*-Werte von Leber und Milz, zwischen Leber und Pankreas hingegen schon (r = 0,747). Jedoch wurde diese Studie an einer sehr kleinen Stichprobe von nur 9 Teilnehmern, davon 8 Thalassämia-Patienten und einem mit Non-Hodgkin-Lymphom, durchgeführt. In Übereinstimmung mit Schwenzer et al. [74] ermittelten Papakonstantinou et al. [63] keine Korrelation zwischen Pankreas und Leber, jedoch eine positive Korrelation des R2-Werts von Milz und Leber bei Beta-Thalassämia-Patienten (r = 0,63). Auch in dieser Studie ergab sich, ähnlich wie in unserer Arbeit, eine recht große Streubreite der Ergebnisse.

Die Mechanismen zwischen einem existenten oder nicht existenten Zusammenhang sind noch nicht ausreichend untersucht, lassen sich aber durch verschiedene Theorien erklären. Der Zusammenhang zwischen R2* der Leber und des Herzens ist weit besser erforscht. Die Hintergründe davon könnten zum Teil auch auf die Milz übertragen werden. Wie bei der Milz gibt es zum Bestehen einer Korrelation zwischen R2* von Leber und Herz entgegengesetzte Ergebnisse [3, 16]. Hierfür gibt es mehrere Erklärungsansätze:

Jensen et al. [43] postulierten eine Schwelle der hepatischen Eisenkonzentration von 350 µmol/g Trockengewicht der Leber (was ca. 19,5 mg/g Trockengewicht entspricht [22]), bis zu der keine oder kaum eine Eisenüberladung des Herzens auftritt, darüber allerdings durch eine Übersättigung der Eisenspeicher schon. Ein weiterer Erklärungsansatz ist eine zeitliche Verzögerung der Be- und Entladung des Herzens gegenüber der Leber [61]. Erstgenannte Theorie ist für die Beziehung des R2*-Werts zwischen Leber und Milz schwer anwendbar, da Zusammenhänge sowohl bei Thalassämia-Patienten mit hohen R2*-Werten als auch bei gesunden Probanden mit niedrigem R2*-Werten beobachtet wurde [63, 74]. Dass die zweite Theorie auch auf die Milz zutrifft, ist durchaus denkbar. Dies sollte jedoch durch Langzeitstudien überprüft werden.

Mit dem Hintergedanken, dass R2* die Eisenkonzentration widerspiegelt und das Produkt aus Konzentration und Volumen die Menge ergibt, wurde zudem untersucht, ob das Einbeziehen des Volumens den Zusammenhang zwischen R2*

der Leber und Milz verstärkt. Diese Hypothese konnte, wie oben dargelegt, nicht bestätigt werden.

Ein vergleichbarer Gedanke liegt auch einer Studie von Brewer et al. [9] zugrunde, in welcher die Eisenmenge von Leber und Milz von Patienten mit Sichelzellanämie eine stärkere Korrelation aufwies als die jeweilige Eisenkonzentration. Zudem kam die Studie zu dem Ergebnis, dass bei Thalassämia-Patienten zwischen dem R2*-Wert des Herzens beziehungsweise des Pankreas und der Lebereisenmenge eine stärkere Korrelation besteht als zwischen dem R2*-Wert des Herzens bzw. des Pankreas und der Lebereisenkonzentration, weshalb in dieser Studie die Lebereisenmenge als besserer Vorhersagewert für extrahepatisches Eisen angesehen wird [9]. Diese Theorie konnte in unserer Arbeit nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zu unserem Patientenkollektiv war das von Brewer et al. [9] jünger (MW 11,6 Jahre für die Patienten mit Sichelzellanämie und 16,4 Jahre für Thalassämia-Patienten) und wies einen höheren Lebereisengehalt auf, was ein Grund für die Abweichung der Ergebnisse sein könnte. Zudem waren in unserem Patientenkollektiv keine Patienten mit Sichelzellanämie vertreten.

Eine weitere Fragestellung war die unterschiedliche Beladung der Milz im Vergleich zur Leber zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern.

In eben genannter Studie von Brewer et al. [9] konnte eine stärkere Eisenüberladung der Milz im Vergleich zur Leber bei Patienten mit Sichelzellanämie im Gegensatz zu Thalassämia-Patienten beobachtet werden. In unserer Eingruppierung der Krankheitsbilder wäre Sichelzellanämie in Gruppe 2 eingeordnet worden. In Übereinstimmung dazu wird von Siegelman et al. [76] von einer geringeren Eiseneinlagerung in der Milz bei verstärkter Eisenresorption im Vergleich zu häufiger Transfusion berichtet. Dies ist pathophysiologisch gut nachvollziehbar. Während bei chronischen Anämien das Eisen nach Abbau der Erythrozyten vor allem in retikuloendothelialen Zellen der Leber, Milz und des Knochenmarks eingelagert wird, sind bei Krankheiten der vermehrten Eisenresorption zuerst Parenchymzellen von Leber, Herz, Hypophysenvorderlappen und Pankreas betroffen [2, 40, 76]. In dieser Arbeit konnte im Gegensatz dazu kein Unterschied zwischen den Gruppen

bezüglich der relativen R2*-Werte der Milz beobachtet werden. Um diese Diskrepanz zu erklären, ist ein Blick auf das Studiendesign zielführend. Genannte Studie von Siegelman et al. [76] betrachtete den Eisengehalt beziehungsweise die Relaxationsrate nicht quantitativ, sondern lediglich die Signalintensität semiquantitativ im Vergleich zum Muskelsignal. Somit zeigte sich nur eine Tendenz zu geringeren R2*-Werten in der Milz bei resorptiver Eisenüberladung, welche in absoluten Werten auch in dieser Arbeit auftrat. Eine Aussage über den relativen Zusammenhang zur Leber ist indes nur sehr begrenzt möglich. Bei erstgenannter Studie von Brewer et al. [9] mit Unterschieden zwischen Patienten mit Thalassämia und Sichelzellerkrankung spielen möglicherweise die schon vorher genannten Faktoren der unterschiedlichen Alterszusammensetzung, höheren Eisenkonzentration und anderen Krankheitsbilder eine Rolle.

Insgesamt ist zu sagen, dass bei einer starken Divergenz der Studienergebnisse keine pauschale Aussage getroffen werden kann, wie stark bei bestimmten Krankheitsbildern die Milz im Vergleich zur Leber betroffen ist und welches die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge dahinter sind.

4.7 Intraobserverreliabilität

Um zu überprüfen, ob die in dieser Arbeit angewandte Methode zur Messung der R2*-Werte und Fat fraction von Leber und Milz eine gute Wiederholbarkeit zeigt, wurden die Differenzen der beiden durch einen Untersucher doppelt durchgeführten Messungen sowie die zugehörigen Bland-Altman-Plots betrachtet. Für die R2*-Werte der Leber betrug die Differenz im Mittel -0,06 s^{-1} (SD 2,78 s^{-1}), für die Milz 0,68 s^{-1} (SD 3,95 s^{-1}). Der Bereich von ± 1,96 x Standardabweichung lag für $R2^*_{Liv}$ bei -5,51 s^{-1} bis 5,40 s^{-1}, was nach der von uns bestimmten Gleichung (4) einer Lebereisenkonzentration von -0,42 mg/g bis 0,41 mg/g Trockengewicht entspräche. Wenn man eine Therapieschwelle von 4,5 mg/g Trockengewicht annimmt [12], kann man somit davon ausgehen, dass die meisten Werte in einem Bereich liegen, in der die Abweichung keine klinische Relevanz hat. Für die einzelnen Segmente war die

Differenz zwischen zwei Messungen teilweise höher, mit einer maximalen Abweichung von 31,10 s^{-1} für $R2^*_1$. Nach der von uns ermittelten Gleichung (4) entspräche das einer Lebereisenkonzentration von 1,24 mg/g Trockengewicht. Im Vergleich zur Schwankung zwischen den Segmenten (Median 6,2 s^{-1}; Spannweite 0 s^{-1} bis 136 s^{-1}) ist dies jedoch vernachlässigbar. Auch der Bias ist sehr gering und klinisch nicht relevant. Ebenso zeigte die Korrelationsanalyse durchgehend Werte für $r > 0,9$.

Für FF_{Liv} ergab sich ein Mittelwert der Differenz von -0,16 % (SD 0,53 %), für FF_{Milz} von 0,06 % (SD 0,84 %). Der Bereich von ± 1,96 x Standardabweichung reichte für die Leber von -1,20 % bis 0,88 %. Die Diagnose einer Verfettung kann ab 5,6% Fat fraction erfolgen [25], bei grenzwertigen Werten könnte dies also durchaus einen Unterschied machen. Die Abweichungen zwischen zwei Messungen bei volumetrischer Bestimmung des Fettgehalts der Leber erscheinen im Vergleich zu Abweichungen zwischen den Segmenten (Median 1,5 %; Spannweite 0 % bis 15,1 %), welche bei Bestimmung mittels ROI zu tragen kommen, jedoch eine untergeordnete Rolle zu spielen. Ähnlich wie bei den R2*-Werten ist der aufgetretene Bias klinisch zu vernachlässigen und die Korrelation zwischen den beiden Messungen sehr stark.

Für das Volumen ergaben sich etwas größere Abweichungen: für V_{Liv} im Mittel -19,91 ml (SD 65,61 ml), für V_{Milz} 8,31 ml (SD 37,58 ml). Der Bland-Altman-Plot für V_{Liv} zeigte eine relativ große Streubreite. Ebenso zeigten die Segmentvolumina teilweise relativ große Abweichungen, was durch eine manuelle Positionierung der Landmarken bei teils nur mäßiger Bildqualität und suboptimaler Auflösung erklärbar ist. Da das Volumen in dieser Arbeit kaum Betrachtung fand, ist es allerdings schwierig abzuleiten, wie relevant diese Schwankungen sind.

In Betrachtung der Hauptziele der Messung, der Bestimmung der FF- und R2*-Werte, scheint die hier verwendete Methode insgesamt eine sehr gute Intraobserverreliabilität mit Schwankungen innerhalb eines klinisch tolerablen Bereichs zu gewährleisten.

4.8 Limitationen

Die hier verwendete Software Liver Health von Philips wurde ursprünglich zur Auswertung von CT-Bildern entwickelt. Zur Auswertung von MRT-Bildern wird vom Hersteller eine T1-gewichtete Kontrastmittelaufnahme in der hepatobiliären Phase empfohlen [88]. Da die Sequenzen zur Bestimmung des Lebereisengehalts jedoch keine Kontrastmittelgabe vorsehen, wurde dieser Empfehlung nicht nachgekommen [88]. Der langwierigen Nachjustierung der Organgrenzen könnten Schwierigkeiten der Software zugrunde liegen, aufgrund einer Aufnahme ohne Kontrastmittel die Lebergrenzen automatisch zu erkennen.

Auch die manuelle Positionierung der Landmarken zur Abgrenzung der Lebersegmente stellt vor allem bei mäßiger Bildqualität einen Störfaktor dieser Methode da, was sich in teilweise hohen Abweichungen der Segmentvolumina zwischen zwei Messungen bemerkbar machte [88]. Zudem ist durch die begrenzte Auflösung, welche für eine kurze Akquisitionszeit in Kauf genommen wurde, nur eine Positionierung auf ca. 3 mm genau möglich.

Ein großer limitierender Faktor dieser Arbeit ist die Begrenzung auf relativ niedrige Eisenkonzentrationen der Leber ($R2^*_{Liv}$ bis 422,8 s^{-1}). Somit konnten Zusammenhänge nur in einem recht geringen Spektrum untersucht werden. Zudem fehlt ein Vergleich mit einer Gruppe gesunder Probanden, welcher ebenfalls interessant wäre, um ein umfassendes Bild zu erhalten [88, 89].

Bei der Verteilung der R2*- und FF-Werte über die Leber wurde lediglich eine segmentale Analyse durchgeführt, mögliche andere Verteilungsmuster, beispielsweise entlang größerer Gefäße oder Fissuren, wurden nicht berücksichtigt [88, 89].

Um verschiedene Mechanismen der Eisenüberladung zu unterscheiden, wurde die Stichprobe in drei Gruppen unterteilt. Dabei ergab sich eine teilweise sehr geringe Patientenzahl, sodass möglicherweise bestehende Zusammenhänge übersehen wurden [88]. Hier wäre eine Studie mit größerem Patientenkollektiv von Vorteil.

Zu beachten ist außerdem die hohe Zahl an ausgeschlossenen Patienten aufgrund unzureichender Bildqualität (69 Patienten, 38,3 %). Ein Teil davon kam durch Atem- und Bewegungsartefakte zustande, die auch mit anderen Methoden beziehungsweise Sequenzen für die Eisenbestimmung mittels MRT auftreten können. Jedoch zeigte sich auch ein häufiges Auftreten von Fat-water-swaps und somit eine hohe Störanfälligkeit unserer Verfahrensweise. Teilweise wären Messungen, die aufgrund von Fat-water-swaps aus der Auswertung ausgeschlossen wurden, durchaus für die Bestimmung des R2*-Werts geeignet gewesen [88]. In dieser Studie wurden diese Messungen für die Gewährleistung einer möglichst starken Konsistenz der Ergebnisse jedoch nicht miteinbezogen [88].

Neben der Intraobserverreliabilität wäre zudem ebenso die Interobserverreliabilität von Interesse, um eine valide Aussage über die Wiederholbarkeit treffen zu können.

4.9 Fazit

Betrachtet man alle Ergebnisse im Überblick, so ist das hier angewandte Verfahren mit den Verfahren anderer Studien vergleichbar und zeigt vor allem bezüglich Fat fraction und R2* eine gute Intraobserverreliabilität.

Ein Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse der Verteilung von R2* und Fettgehalt innerhalb der Leber. Aus den Unterschieden zwischen den segmentalen R2*-Werten lässt sich die Empfehlung ableiten, dass eine Messung mittels ROI in Segment 1 wegen tendenzieller Unterschätzung des Eisengehalts vermieden werden sollte. Um dies zu bestätigen sollten jedoch weitere Studien durchgeführt werden. Eine volumetrische Bestimmung des mittleren R2*-Werts der gesamten Leber bietet eine Möglichkeit, die Lebereisenkonzentration trotz bestehender Inhomogenitäten sicher zu bestimmen.

Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der relativen R2*-Werte in Segment 2 und 4a könnten bislang unbekannte pathophysiologische Hintergründe haben, welche weiter untersucht werden sollten.

Ähnlich dazu können die Unterschiede der segmentalen Fat fraction zu starker Über- oder Unterschätzung bei der Messung der Fat fraction anhand einzelner ROIs führen. Die automatische Berechnung des mittleren Fettgehalts der Leber bietet hierbei einen weiteren Ansatzpunkt, wie die Verfettung der Leber trotz der bestehenden heterogenen Verteilung sicher bestimmt werden kann.

Was den Zusammenhang zwischen $R2^*_{Liv}$ und FF_{Liv} betrifft scheint dieser zwar zu bestehen, jedoch mit einer großen Streubreite der Ergebnisse. Er trat vor allem bei Eisenablagerungen in retikuloendothelialen Zellen oder bei einer Mischform aus Ablagerung in retikuloendothelialen Zellen und Hepatozyten, sprich einer Eisenüberladung aufgrund von häufigen Transfusionen oder einer Mischform aus häufigen Transfusionen und erhöhter Resorption, auf. Der BMI scheint vor allem bei Patienten mit geringer Krankheitslast und damit einhergehender geringer Eisenüberladung einen Einfluss auf den Fettgehalt der Leber zu haben.

Der Zusammenhang zwischen $R2^*_{Milz}$ und FF_{Milz} war etwas stärker. Der pathophysiologische Hintergrund dieses Zusammenhangs sowie dessen Auswirkungen sollten bezüglich einer eventuellen Therapiemodifikation bei gleichzeitiger Eisenüberladung und Verfettung noch genauer untersucht werden.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Analyse des Zusammenhangs von $R2^*_{Liv}$ und $R2^*_{Milz}$. Getrennt nach Krankheitsbildern konnte ein solcher nur in Gruppe 3 beobachtet werden. Mit Betrachtung vorheriger Studienergebnisse, welche teils stark divergieren, kann hier keine pauschale Aussage getroffen werden. Eine Analyse weiterer Einflussfaktoren könnte hier richtungsweisend sein.

Auch das Einbeziehen des Volumens scheint in dieser Studie keinen besseren Prädiktor für die Eisenüberladung anderer Organe zu liefern. Somit kann durch alleinige Bestimmung der Lebereisenkonzentration oder -menge weiterhin nicht auf Einschränkungen anderer Organsysteme geschlossen werden.

Die Volumetrie der Leber bietet somit keinen Vorteil durch die Volumetrie per se. Durch die zur Verfügung stehende Erfassung der mittleren Werte von FF und R2* über die gesamte Leber bietet sie jedoch eine größere Sicherheit und Verlässlichkeit

der Messung bei bestehenden Inhomogenitäten. Zudem können durch Anwendung einer 3D-Sequenz mit Erfassung der kompletten Leber sowie angrenzender Organe innerhalb eines Atemstillstands auch andere Bauchorgane wie in diesem Fall die Milz mitevaluiert werden. Dies im Gegensatz zu etablierten 2D-Sequenzen, welche häufig in der Lebereisenmessung Verwendung finden. Dennoch zeigt die Methode noch einen gewissen Verbesserungsbedarf, da eine Vermeidung von hier recht häufig aufgetretenen Fat-water-swaps für die klinische Anwendung von Nöten wäre. Momentan ist diese Methode zudem noch zeitaufwändig und somit für den klinischen Alltag wenig attraktiv, jedoch könnte dieses Problem durch weitere Automatisierung des Vorgangs behoben werden, unter anderem durch moderne Techniken wie künstliche Intelligenz. Bezüglich einer an die 3D-Sequenz angepassten Kalibrationskurve sowie eines klinischen Vorteils mit stärkerer Inter- und Intraobserverreliabilität im Verglich zu schon etablierten Methoden wären weitere Studien sinnvoll.

5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war eine Analyse der Verteilung von Eisen und Fett innerhalb der Leber sowie ein Vergleich zwischen verschiedenen Mechanismen der Eisenüberladung.

Außerdem sollte auf einem Zusammenhang zwischen R2*(Summe aus der reversiblen und nicht-reversiblen Relaxationsrate) der Leber und Fat fraction der Leber auf im Vergleich zu vorhergehenden Studien höhere R2*-Werte und andere Krankheitsbilder ausgeweitet werden und ebendieser Vergleich auch bei der Milz durchgeführt werden.

Ein weiteres Ziel war zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem R2*-Wert der Leber und der Milz besteht und ob sich dieser Zusammenhang unter Einbezug der jeweiligen Organvolumina verbessert.

Das Patientenkollektiv umfasste 180 Patienten, bei denen zwischen dem 24.02.2015 und dem 22.10.2020 MRT-Untersuchungen an einem 1,5 T Scanner mittels einer 3D-Gradientencho-Sequenz zur Lebereisenbestimmung durchgeführt wurden. Es konnten nach Ausschluss von MRT-Bildern unzureichender Bildqualität 111 Datensätze ausgewertet werden, davon 77 mit Milz. Die Ursachen der Eisenüberladung umfassten erhöhte Resorption, verstärkte Hämolyse mit häufigen Transfusionen und eine Mischform aus beidem. Es wurde eine Volumetrie der Milz und Leber mit Abgrenzung der einzelnen Segmente und Berechnung von Volumen, Fat fraction und R2*-Wert für das komplette Organ sowie bei der Leber für die einzelnen Segmente durchgeführt.

Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit bereits etablierten Methoden sowie eine gute Intraobserverreliabilität.

Segmental war ein niedrigerer R2*-Wert in Segment 1 im Vergleich zu den anderen Segmenten zu beobachten. Zwischen den Krankheitsbildern, unterteilt in drei Gruppen nach Ursache der Eisenüberladung, konnte ein Unterschied der relativen R2*-Werte (in Bezug auf den R2*-Wert der gesamten Leber) von Segment 2 und 4a ermittelt werden.

Die Fat fraction unterschied sich ebenfalls zwischen den Segmenten, mit höheren Werten im linken Leberlappen (im Median 7,80 % links und 6,05 % rechts). Hier fielen keine Unterschiede zwischen den Krankheitsbildern auf.

Es bestand nur ein Zusammenhang zwischen dem R2*-Wert und der Fat fraction der Leber in den Patientengruppen mit häufiger Transfusion (r = 0,776) und einer Mischform aus häufiger Transfusion und erhöhter Resorption (r = 0,554). Bei Patienten mit einem BMI > 25 kg/m² entwickelten sich R2*-Wert und Fat fraction der Leber weitgehend unabhängig voneinander. In der Milz zeigte sich ein etwas stärkerer Zusammenhang zwischen R2*-Wert und Fat fraction über alle Krankheitsbilder (r = 0,665).

Zwischen R2*-Wert der Leber und der Milz konnte ein Zusammenhang mit r = 0,5 mit großer Streubreite in der Punktwolke beobachtet werden, welcher getrennt nach Krankheitsbildern nur in der Gruppe mit einer Mischform aus resorptionsbedingter Eisenüberladung und häufigen Transfusionen reproduziert werden konnte. Unter Einbeziehen der Organvolumina verbesserte sich das Ergebnis nicht. Die relativen R2*-Werte der Milz im Vergleich zur Leber unterschieden sich nicht zwischen den Krankheitsbildern.

Zusammenfassend suggeriert die Inhomogenität der Eisen- und Fettverteilung die Notwendigkeit der Erfassung von R2*-Werten und Fat fraction über das gesamte Organ oder andere Konzepte, wie den Ausschluss des ersten Lebersegments bei der Bestimmung des R2*-Werts mittels ROIs (Region of interest). Eine weitere Automatisierung der Volumetrie wäre hier wünschenswert. R2*-Wert und Fat fraction scheinen sich je nach Krankheitsbild gegenseitig zumindest leicht zu beeinflussen, wobei pathophysiologische Zusammenhänge und funktionelle Auswirkungen dieses Zusammenhangs in Hinblick auf eine eventuelle Therapiemodifikation bei gleichzeitiger Eisenüberladung und Verfettung noch genauer geklärt werden sollten. Ein Rückschluss von R2*-Werten der Leber auf R2*-Werte der Milz bleibt auch unter Einbezug der Organvolumina sehr unsicher.

6. Literaturverzeichnis

1. Adams L A, Angulo P, Abraham S C, Torgerson H, Brandhagen D: The effect of the metabolic syndrome, hepatic steatosis and steatohepatitis on liver fibrosis in hereditary hemochromatosis. Liver International, 26: 298-304 (2006)

2. Alústiza J M, Castiella A, De Juan M D, Emparanza J I, Artetxe J, Uranga M: Iron overload in the liver diagnostic and quantification. European Journal of Radiology, 61: 499-506 (2007)

3. Anderson L J, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier C C, Bunce N H, Firmin D N, Wonke B, Porter J, Walker J M, Pennell D J: Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. European Heart Journal, 22: 2171-2179 (2001)

4. Andrews P A: Disorders of iron metabolism. New England Journal of Medicine, 341: 1986-1995 (1999)

5. Angelucci E, Brittenham G M, McLaren C E, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, Galimberti M, Polchi P, Lucarelli G: Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. New England Journal of Medicine, 343: 327-331 (2000)

6. Bacon B R, Tavill A S, Brittenham G M, Park C H, Recknagel R O: Hepatic lipid peroxidation in vivo in rats with chronic iron overload. Journal of Clinical Investigation, 71: 429-439 (1983)

7. Benkö T, Sgourakis G, Molmenti E P, Peitgen H O, Paul A, Nadalin S, Schroeder T, Radtke A: Portal Supply and Venous Drainage of the Caudate Lobe in the Healthy Human Liver: Virtual Three-Dimensional Computed Tomography Volume Study. World Journal of Surgery, 41: 817-824 (2017)

8. Bonekamp S, Tang A, Mashhood A, Wolfson T, Changchien C, Middleton M S, Clark L, Gamst A, Loomba R, Sirlin C B: Spatial distribution of MRI-Determined hepatic proton density fat fraction in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 39: 1525-1532 (2014)

9. Brewer C J, Coates T D, Wood J C: Spleen R2 and R2* in iron-overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia major. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 29: 357-364 (2009)

10. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, Massarenti P, Piga A, Marchesini G, Rizzetto M: Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. Hepatology, 39: 179-187 (2004)

11. Buzzetti E, Petta S, Manuguerra R, Luong T V, Cabibi D, Corradini E, Craxì A, Pinzani M, Tsochatzis E, Pietrangelo A: Evaluating the association of serum ferritin and hepatic iron with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. Liver International, 39: 1325-1334 (2019)

12. Cario H, Grosse R, Janssen G, Jarisch A, Meerpohl J, Strauss G, German hematology societies (GPOH and DGHO): S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundaren Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anamien. Klinische Pädiatrie, 222: 399-406 (2010)

13. Carroll G J, Breidahl W H, Bulsara M K, Olynyk J K: Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. Arthritis & Rheumatism, 63: 286-294 (2011)

14. Castéra L, Nègre I, Samii K, Buffet C: Pain experienced during percutaneous liver biopsy. Hepatology, 30: 1529-1530 (1999)

15. Chappell K E, Patel N, Gatehouse P D, Main J, Puri B K, Taylor-Robinson S D, Bydder G M: Magnetic resonance imaging of the liver with ultrashort TE (UTE) pulse sequences. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 18: 709-713 (2003)

16. Chen X, Zhang H, Yang Q, Luo Z, Zhang Z, Cheng Z, Mao J, Chan Q, Xu H, Liang B, Guo H: Value of severe liver iron overload for assessing heart iron levels in thalassemia major patients. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 44: 880-889 (2016)

17. Choi J S, Koh I, Lee H J, Kim W H, Song J: Effects of excess dietary iron and fat on glucose and lipid metabolism. The Journal of Nutritional Biochemistry, 24: 1634-1644 (2013)

18. Choi W S, Kim H, Hur S, Choi J W, Lee J, Yu S J, Chung J W: Role of C-arm CT in identifying caudate arteries supplying hepatocellular carcinoma. Journal of Vascular & Interventional Radiology, 25: 1380-1388 (2014)

19. Choi Y, Lee J M, Yi N, Kim H, Park M, Hong G, Yoo T, Suh S, Lee H W, Lee K, Suh K: Heterogeneous living donor hepatic fat distribution on MRI chemical shift imaging. Annals of Surgical Treatment and Research, 89: 37-42 (2015)

20. Chua-anusorn W, Macey D J, Webb J, de la Motte Hall P, St Pierre T G: Effects of prolonged iron loading in the rat using both parenteral and dietary routes. BioMetals, 12: 103-113 (1999)

21. Cook S F: The structure and composition of hemosiderin. The Journal of Biological Chemistry, 82: 595-609 (1929)

22. De Laeter J R, Böhlke J K, De Bièvre P, Hidaka H, Peiser H S, Rosman K J R, Taylor P D P: Atomic weights of the elements. Review 2000 (IUPAC Technical Report). Pure and Applied Chemistry, 75: 683-800 (2003)

23. Emond M J, Bronner M P, Carlson T H, Lin M, Labbe R F, Kowdley K V: Quantitative study of the variability of hepatic iron concentrations. Clinical Chemistry, 45: 340-346 (1999)

24. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. Journal of Hepatology, 53: 3-22 (2010)

25. European Association for the Study of the Liver, (EASL), European Association for the Study of Diabetes, (EASD), European Association for the Study of Obesity, (EASO): EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology, 64: 1388-1402 (2016)

26. Feder J N, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy D A, Basava A, Dormishian F, Domingo R, Ellis M C, Fullan A, Hinton L M, Jones N L, Kimmel B E, Kronmal G S, Lauer P, Lee V K, Loeb D B, Mapa F A, McClelland E, Meyer N C, Mintier G A, Moeller N, Moore T, Morikang E, Prass C E, Quintana L, Starnes S M, Schatzman R C, Brunke K J, Drayna D T, Risch N J, Bacon B R, Wolff R K: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nature Genetics, 13: 399-408 (1996)

27. Fernández-Seara M A, Wehrli F W: Postprocessing technique to correct for background gradients in image-based R^*_2 measurements. Magnetic Resonance in Medicine, 44: 358-366 (2000)

28. Flögel U, Jacoby C: Kernspinresonanz; Theorie (I). https://www.nmr.uni-duesseldorf.de/sets/theorie.html (26.01.2022)

29. Flögel U, Jacoby C: Kernspinresonanz; Theorie (II). https://www.nmr.uni-duesseldorf.de/sets/theorie2.html (26.01.2022)

30. Flögel U, Jacoby C: Kernspinresonanz; Theorie (III). https://www.nmr.uni-duesseldorf.de/sets/theorie3.html (26.01.2022)

31. Fracanzani A L, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, Fargion S: Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. Hepatology, 33: 647-651 (2001)

32. Gandon Y, Olivié D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, Deugnier Y: Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. The Lancet, 363: 357-362 (2004)

33. Granick S: Iron Metabolism and Hemochromatosis. Bulletin of the New York Academy of Medicine, 25: 403-428 (1949)

34. Handa P, Morgan-Stevenson V, Maliken B D, Nelson J E, Washington S, Westerman M, Yeh M M, Kowdley K V: Iron overload results in hepatic oxidative stress, immune cell activation, and hepatocellular ballooning injury, leading to nonalcoholic steatohepatitis in genetically obese mice. American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, 310: G117-G127 (2015)

35. Hankins J S, McCarville M B, Loeffler R B, Smeltzer M P, Onciu M, Hoffer F A, Li C, Wang W C, Ware R E, Hillenbrand C M: R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. Blood, 113: 4853-4855 (2009)

36. Hatta T, Fujinaga Y, Kadoya M, Ueda H, Murayama H, Kurozumi M, Ueda K, Komatsu M, Nagaya T, Joshita S, Kodama R, Tanaka E, Uehara T, Sano K, Tanaka N: Accurate and simple method for quantification of hepatic fat content using magnetic resonance imaging: a prospective study in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. Journal of Gastroenterology, 45: 1263-1271 (2010)

37. Henninger B, Zoller H, Kannengiesser S, Zhong X, Jaschke W, Kremser C: 3D Multiecho Dixon for the Evaluation of Hepatic Iron and Fat in a Clinical Setting. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 46: 793-800 (2017)

38. Hernando D, Cook R J, Diamond C, Reeder S B: Magnetic susceptibility as a B0 field strength independent MRI biomarker of liver iron overload. Magnetic Resonance in Medicine, 70: 648-656 (2013)

39. Hernando D, Kramer J H, Reeder S B: Multipeak fat-corrected complex R2* relaxometry: theory, optimization, and clinical validation. Magnetic Resonance in Medicine, 70: 1319-1331 (2013)

40. Hernando D, Levin Y S, Sirlin C B, Reeder S B: Quantification of liver iron with MRI: State of the art and remaining challenges. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 40: 1003-1021 (2014)

41. İdilman İ S, Gümrük F, Haliloğlu M, Karçaaltıncaba M: The Feasibility of Magnetic Resonance Imaging for Quantification of Liver, Pancreas, Spleen, Vertebral Bone Marrow, and Renal Cortex R2* and Proton Density Fat Fraction in Transfusion-Related Iron Overload. Turkish Journal of Haematology, 33: 21-27 (2016)

42. Janes C H, Lindor K D: Outcome of Patients Hospitalized for Complications After Outpatient Liver-Biopsy. Annals of Internal Medicine, 118: 96-98 (1993)

43. Jensen P D, Jensen F T, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielsen J L: Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation

therapy with deferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. Blood, 101: 4632-4639 (2003)

44. Jimenez-Pastor A, Alberich-Bayarri A, Lopez-Gonzalez R, Marti-Aguado D, Franca M, Bachmann R S M, Mazzucco J, Marti-Bonmati L: Precise whole liver automatic segmentation and quantification of PDFF and R2* on MR images. European radiology, 31: 7876-7887 (2021)

45. Kang B, Kim M, Song S, Jun D W, Jang K: Feasibility of modified Dixon MRI techniques for hepatic fat quantification in hepatic disorders: validation with MRS and histology. British Journal of Radiology, 91: 20170378 (2018)

46. Kirk P, He T, Anderson L J, Roughton M, Tanner M A, Lam W W M, Au W Y, Chu W C W, Chan G, Galanello R, Matta G, Fogel M, Cohen A R, Tan R S, Chen K, Ng I, Lai A, Fucharoen S, Laothamata J, Chuncharunee S, Jongjirasiri S, Firmin D N, Smith G C, Pennell D J: International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 32: 315-319 (2010)

47. Kowdley K V, Brown K E, Ahn J, Sundaram V: ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. The American Journal of Gastroenterology, 114: 1202–1218 (2019)

48. Kreeftenberg H G, Koopman B J, Huizenga J R, van Vilsteren T, Wolthers B G, Gips C H: Measurement of iron in liver biopsies — a comparison of three analytical methods. Clinica Chimica Acta, 144: 255-262 (1984)

49. Lee H, Jun D W, Kang B, Nam E, Chang M, Kim M, Song S, Yoon B C, Lee H L, Lee O Y, Choi H S, Lee K N: Estimating of hepatic fat amount using MRI proton density fat fraction in a real practice setting. Medicine, 96: e7778 (2017)

50. Li C K, Luk C W, Ling S C, Chik K W, Yuen H L, Li C K, Shing M M K, Chang K O, Yuen P M P: Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: retrospective study. Hong Kong Medical Journal, 8: 255-260 (2002)

51. Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam B J, Bercich L, Croce L S, Grigolato P, Paoletti S, de Bernard B, Tiribelli C, Dalla Palma L: Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 5: 281-285 (1995)

52. Luo X F, Xie X Q, Cheng S, Yang Y, Yan J, Zhang H, Chai W M, Schmidt B, Yan F H: Dual-Energy CT for Patients Suspected of Having Liver Iron Overload: Can Virtual Iron Content Imaging Accurately Quantify Liver Iron Content?. Radiology, 277: 95-103 (2015)

53. Lutz K, von Komorowski G, Dürken M, Engelhardt R, Dinter D J: Myocardial iron overload in transfusion-dependent pediatric patients with acute leukemia. Pediatric Blood & Cancer, 51: 691-693 (2008)

54. Maliken B D, Nelson J E, Klintworth H M, Beauchamp M, Yeh M M, Kowdley K V: Hepatic reticuloendothelial system cell iron deposition is associated with increased apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 57: 1806-1813 (2013)

55. Marsman H A, van Werven J R, Nederveen A J, Ten Kate F J, Heger M, Stoker J, van Gulik T M: Noninvasive quantification of hepatic steatosis in rats using 3.0 T 1H-magnetic resonance spectroscopy. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 32: 148-154 (2010)

56. McLaren G D, McLaren C E, Adams P C, Barton J C, Reboussin D M, Gordeuk V R, Acton R T, Harris E L, Speechley M R, Sholinsky P, Dawkins F W, Snively B M, Vogt T M, Eckfeldt J H, Hemochromatosis and Iron Overload Screen (HEIRS) Study Research Investigators: Clinical manifestations of hemochromatosis in HFE C282Y homozygotes identified by screening. Canadian Journal of Gastroenterology, 22: 923-930 (2008)

57. McNeil L W, McKee L C, Lorber D, Rabin D: The endocrine manifestations of hemochromatosis. The American Journal of the Medical Sciences, 285: 7-13 (1983)

58. Meloni A, Luciani A, Positano V, De Marchi D, Valeri G, Restaino G, Cracolici E, Caruso V, Dell'amico M C, Favilli B, Lombardi M, Pepe A: Single region of interest versus multislice T2* MRI approach for the quantification of hepatic iron overload. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 33: 348-355 (2011)

59. Mohr P J, Taylor B N, Newell D B: CODATA recommended values of the fundamental physical constants: 2010. Reviews of Modern Physics, 84: 1527-1605 (2012)

60. Nelson J E, Wilson L, Brunt E M, Yeh M M, Kleiner D E, Unalp-Arida A, Kowdley K V, Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network: Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 53: 448-457 (2011)

61. Noetzli L J, Carson S M, Nord A S, Coates T D, Wood J C: Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. Blood, 112: 2973-2978 (2008)

62. O'Hara R, Cavanagh N, Cassidy M, Cullina M: The role of transferrin saturation as a screening test for hereditary haemochromatosis in an Irish population seeking medical care. Annals of Clinical Biochemistry, 40: 169-174 (2003)

63. Papakonstantinou O, Alexopoulou E, Economopoulos N, Benekos O, Kattamis A, Kostaridou S, Ladis V, Efstathopoulos E, Gouliamos A, Kelekis N L: Assessment of iron distribution between liver, spleen, pancreas, bone marrow, and myocardium by means of R2 relaxometry with MRI in patients with beta-thalassemia major. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 29: 853-859 (2009)

64. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis J I, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, Goldberg Y P, Sakellaropoulos N, Ganz T, Nemeth E: Hepcidin in iron overload disorders. Blood, 105: 4103-4105 (2005)

65. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G: Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. Journal of Hepatology, 2: 165-173 (1986)

66. Positano V, Salani B, Pepe A, Santarelli M F, De Marchi D, Ramazzotti A, Favilli B, Cracolici E, Midiri M, Cianciulli P, Lombardi M, Landini L: Improved T2* assessment in liver iron overload by magnetic resonance imaging. Magnetic Resonance Imaging, 27: 188-197 (2009)

67. Powell E E, Ali A, Clouston A D, Dixon J L, Lincoln D J, Purdie D M, Fletcher L M, Powell L W, Jonsson J R: Steatosis is a cofactor in liver injury in hemochromatosis. Gastroenterology, 129: 1937-1943 (2005)

68. Powell L W, Dixon J L, Ramm G A, Purdie D M, Lincoln D J, Anderson G J, Subramaniam V N, Hewett D G, Searle J W, Fletcher L M, Crawford D H, Rodgers H, Allen K J, Cavanaugh J A, Bassett M L: Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. Archives of Internal Medicine, 166: 294-301 (2006)

69. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T, LIDO Study Group: Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology, 128: 1898-1906 (2005)

70. Reeder S B, Hu H H, Sirlin C B: Proton density fat-fraction: a standardized MR-based biomarker of tissue fat concentration. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 36: 1011-1014 (2012)

71. Roeb E, Steffen H, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebber U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C, Pathil-Warth A, Schattenberg J M, Schramm C, Seitz H K, Stefan N, Tacke F, Tannapfel A, Lynen Jansen P, Bojunga J: S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. Zeitschrift für Gastroenterologie, 53: 668-723 (2015)

72. Rostoker G, Loridon C, Griuncelli M, Rabaté C, Lepeytre F, Ureña-Torres P, Issad B, Ghali N, Cohen Y: Liver Iron Load Influences Hepatic Fat Fraction in End-Stage

Renal Disease Patients on Dialysis: A Proof of Concept Study. EBioMedicine, 39: 461-471 (2019)

73. Schafer F Q, Qian S Y, Buettner G R: Iron and free radical oxidations in cell membranes. Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France), 46: 657-662 (2000)

74. Schwenzer N F, Machann J, Haap M M, Martirosian P, Schraml C, Liebig G, Stefan N, Haring H, Claussen C D, Fritsche A, Schick F: T2* relaxometry in liver, pancreas, and spleen in a healthy cohort of one hundred twenty-nine subjects-correlation with age, gender, and serum ferritin. Investigative Radiology, 43: 854-860 (2008)

75. Seki S, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Nakatani K, Wakasa K: In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases. Journal of Hepatology, 37: 56-62 (2002)

76. Siegelman E S, Mitchell D G, Rubin R, Hann H W, Kaplan K R, Steiner R M, Rao V M, Schuster S J, Burk D L, Rifkin M D: Parenchymal versus reticuloendothelial iron overload in the liver: distinction with MR imaging. Radiology, 179: 361-366 (1991)

77. Siemens Healthiniers: Magnete, Spins und Resonanzen. https://cdn0.scrvt.com/39b415fb07de4d9656c7b516d8e2d907/556e230019b94e16/5fbf7570e29f/siemens-healthineers-Magnete_Spins_Resonanzen_german.pdf (26.01.2022)

78. St Pierre T G, Clark P R, Chua-anusorn W, Fleming A J, Jeffrey G P, Olynyk J K, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R: Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood, 105: 855-861 (2005)

79. Stål P, Glaumann H, Hultcrantz R: Liver cell damage and lysosomal iron storage in patients with idiopathic hemochromatosis: A light and electron microscopic study. Journal of Hepatology, 11: 172-180 (1990)

80. Stark D D, Moseley M E, Bacon B R, Moss A A, Goldberg H I, Bass N M, James T L: Magnetic resonance imaging and spectroscopy of hepatic iron overload. Radiology, 154: 137-142 (1985)

81. Tang A, Desai A, Hamilton G, Wolfson T, Gamst A, Lam J, Clark L, Hooker J, Chavez T, Ang B D, Middleton M S, Peterson M, Loomba R, Sirlin C B: Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. Radiology, 274: 416-425 (2015)

82. Tanimoto A, Oshio K, Suematsu M, Pouliquen D, Stark D D: Relaxation effects of clustered particles. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 14: 72-77 (2001)

83. Tanimoto A, Pouliquen D, Kreft B P, Stark D D: Effects of spatial distribution on proton relaxation enhancement by particulate iron oxide. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 4: 653-657 (1994)

84. Verlhac S, Morel M, Bernaudin F, Béchet S, Jung C, Vasile M: Liver iron overload assessment by MRI R2* relaxometry in highly transfused pediatric patients: An agreement and reproducibility study. Diagnostic and Interventional Imaging, 96: 259-264 (2015)

85. Wang H, Jiang X, Wu J, Zhang L, Huang J, Zhang Y, Zou X, Liang B: Iron Overload Coordinately Promotes Ferritin Expression and Fat Accumulation in Caenorhabditis elegans. Genetics, 203: 241-253 (2016)

86. Wood J C, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka J M, Carson S, Nelson M D, Coates T D: MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. Blood, 106: 1460-1465 (2005)

87. Wunderlich A P, Cario H, Juchems M S, Beer M, Schmidt S A: Nicht invasive MRT-basierte Bestimmung des Leber-Eisen-Gehalts: Methodische Ansätze, Anwendbarkeit in der Praxis und Aussagekraft. Röfo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 188: 1031-1036 (2016)

88. Wunderlich AP, Cario H, Kannengießer S, Grunau V, Hering L, Götz M, Beer M, Schmidt SA: Volumetric Evaluation of 3D Multi-Gradient-Echo MRI Data to Assess Whole Live Iron Distribution by Segmental R2* Analysis: First Experience. Röfo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren, 195: 224-233 (2023)

89. Wunderlich AP, Cario H, Kannengießer S, Grunau V, Götz M, Hüttner F, Backhus J, Beer M, Schmidt SA: Segmental quantification of hepatic lipid content based on volumetric MRI data in patients with suspected iron overload. Röfo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren, 196: 463-470 (2024)

90. Yang X, Sammet S, Schmalbrock P, Knopp M V: Postprocessing correction for distortions in T2* decay caused by quadratic cross-slice B0 inhomogeneity. Magnetic Resonance in Medicine, 63: 1258-1268 (2010)

91. Yoon C J, Chung J W, Cho B H, Jae H J, Kang S, Kim H, Choi Y H, Jeon U B, Park J H: Hepatocellular carcinoma in the caudate lobe of the liver: angiographic analysis of tumor-feeding arteries according to subsegmental location. Journal of Vascular & Interventional Radiology, 19: 1543-1550 (2008)

92. Younossi Z M, Gramlich T, Bacon B R, Matteoni C A, Boparai N, O'Neill R, McCullough A J: Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 30: 847-850 (1999)

93. Zhong X, Nickel M D, Kannengiesser S A R, Dale B M, Kiefer B, Bashir M R: Liver fat quantification using a multi-step adaptive fitting approach with multi-echo GRE imaging. Magnetic Resonance in Medicine, 72: 1353-1365 (2014)

94. Zuyderhoudt F M, Sindram J W, Marx J J, Jörning G G, van Gool J: The amount of ferritin and hemosiderin in the livers of patients with iron-loading diseases. Hepatology, 3: 232-235 (1983)

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.