

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich der arteriellen versus portalvenösen Embolisation
zur hepatischen Hypertrophieinduktion vor
erweiterter Leberresektion
bei Patienten mit Klatskin-Tumor

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Weigelt

aus Strausberg

Gutachter/in: 1. Priv.- Doz. Dr. med. E. Lopez Hänninen
2. Prof. Dr. med. S. Jonas
3. Priv.-Doz. Dr. med. G. Schumacher

Datum der Promotion: 01.09.2009

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung.....	5
1.1 Klatskin-Tumore	6
1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Klassifikation.....	6
1.1.2 Diagnostik und Bildgebung.....	9
1.1.3 Therapie und Prognose	12
1.2 Hypertrophieinduktion der Leber	15
1.2.1 Embolisation der V. portae	15
1.2.2 Embolisation der A. hepatica	17
2 Zielstellung der Arbeit	19
3 Patienten und Methoden	20
3.1 Studiendesign	20
3.1.1 Einschlusskriterien	20
3.1.2 Ausschlusskriterien	21
3.1.3 Tumorentitäten und Stadien	22
3.1.4 Gruppierung und Randomisierung.....	22
3.2 Untersuchungen.....	23
3.2.1 Basis- und Verlaufsuntersuchung	23
3.2.2 CT-Volumetrie	23
3.2.2.1 Untersuchungsprotokoll.....	24
3.2.2.2 Volumetrische Vermessung	27
3.3 Durchführung der Embolisation	30
3.3.1 Embolisation der V. portae	30
3.3.2 Embolisation der A. hepatica	32
3.4 Datenerfassung und Auswertung	34
3.4.1 Erhobene Daten.....	35
3.4.2 Statistische Tests	36
3.5 Ethikvotum.....	37

4	Ergebnisse.....	38
4.1	Patientenkollektiv.....	38
4.2	PVE-Gruppe (portalvenöse Embolisation).....	40
4.2.1	Hypertrophie.....	40
4.2.2	Komplikationen.....	41
4.3	TAE-Gruppe (arterielle Embolisation).....	42
4.3.1	Hypertrophie.....	42
4.3.2	Komplikationen.....	43
4.4	Vergleich TAE versus PVE.....	44
4.4.1	Hypertrophie.....	44
4.4.2	Komplikationen.....	46
5	Diskussion.....	47
5.1	Ergebnisse im Kontext gegenwärtiger Forschung.....	47
5.2	Bewertung der Methoden.....	52
5.3	Schlussfolgerung.....	56
6	Zusammenfassung.....	57
7	Literaturverzeichnis.....	59
8	Abkürzungsverzeichnis.....	68
9	Danksagung.....	69
10	Liste der Publikationen.....	70
11	Anhang.....	71
11.1	Abbildungsverzeichnis.....	71
11.2	Tabellenverzeichnis.....	72
12	Lebenslauf.....	73
13	Eidesstattliche Erklärung.....	74

1 Einleitung

Tumore der Hepatikusgabel (Klatskin-Tumore) sind relativ seltene Malignome mit schlechter Prognose. Zur Zeit stellt die chirurgische En-Block-Resektion das einzige potenziell kurative Verfahren dar (Timm et al., 2007). Zur Umsetzung onkologischer Prinzipien mit weitem Tumorabstand ist eine ausgedehnte Leberteilesektion erforderlich. Bei der rechtsseitigen Trisektorektomie (erweiterte rechtseitige Hemihepatektomie mit Entfernung der Segmente 4 bis 8 und Segment 1) werden bis zu 90% des Gesamtlebervolumens entfernt. Die mögliche Radikalität einer solchen Operation wird dann durch die postoperativ verbleibende Parenchymreserve bestimmt. Ist diese zu gering, so droht nach einer derartigen erweiterten Leberresektion ein postoperatives Leberversagen mit hoher Mortalität. Daher soll mit Methoden zur präoperativen Induktion der Hypertrophie des zukünftig verbleibenden Restlebergewebes im Intervall vor der eigentlichen Leberresektion der Anteil der operablen Patienten, der dieser radikalen Operation zugeführt werden soll, vergrößert werden und die postoperative Komplikationsrate aufgrund einer zu geringen Leberparenchymreserve gesenkt werden.

Mit der Pfortaderembolisation steht ein mittlerweile anerkanntes und etabliertes Verfahren zur präoperativen Hypertrophieinduktion der Leber zur Verfügung, welches die intraoperative Sicherheit für die kurative Leberchirurgie erhöht und die postoperative Mortalität senkt. Doch auch mit der transarteriellen Embolisation ergeben sich Möglichkeiten einer Hypertrophieinduktion (Komori et al., 2004; Vogl et al., 1998).

Die vorliegende Arbeit vergleicht die rechtsseitige Pfortaderembolisation (PVE) mit der transarteriellen Embolisation über die Arteria hepatica dextra (TAE) zur Hypertrophieinduktion bei Patienten mit Klatskin-Tumoren vor geplanter, erweiterter Hemihepatektomie. Dazu werden beide Methoden hinsichtlich ihrer Effektivität, Effizienz und Sicherheit bewertet und gegenübergestellt.

1.1 Klatskin-Tumore

Cholangiokarzinome sind zumeist Adenokarzinome der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Sie gehen infolge maligner Transformation aus dem auskleidenden Epithel des rechten und linken Ductus hepaticus bzw. des Ductus hepaticus communis, des Ductus cysticus oder des Ductus choledochus hervor. Die extrahepatischen Gallengangskarzinome werden anhand ihrer Lokalisation eingeteilt in Tumore des oberen Drittels (Ductus hepaticus dexter et sinister bis zur Bifurkation), des mittleren Drittels (Ductus hepaticus communis und proximaler Ductus choledochus) und des unteren Drittels (distaler Ductus choledochus und die intrapankreatisch verlaufenden Gallengangsanteile) (Nakeeb et al., 1996). Tumore im Bereich der Bifurkation werden gesondert als Hepatikusgabeltumoren oder auch, nach ihrem Erstbeschreiber, als Klatskin-Tumoren bezeichnet (Klatskin, 1965).

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Klassifikation

Extrahepatische Cholangiokarzinome sind mit einer Inzidenz von 0,1 bis 0,8 Erkrankungen auf 100.000 Einwohner pro Jahr seltene Malignome (Levi et al., 2004). Sie treten bei Männern und bestimmten Bevölkerungsgruppen wie Juden, Indianern und Japanern häufiger auf (Shaib and El-Serag, 2004). Auch existieren gewisse Risikofaktoren für die Entwicklung eines Cholangiokarzinoms. Beispielsweise stellt die primär sklerosierende Cholangitis einen wichtigen Prädispositionsfaktor dar (Fevery et al., 2007). Etwa 10% bis 20% der Patienten mit PSC entwickeln im Verlauf ihres Lebens ein Cholangiokarzinom (Chapman, 1999). Auch Colitis ulcerosa, chronisch eitrige Cholangitiden, chronische intraduktale Gallensteine, Choledochuszysten oder biliodigestive Anastomosen sind Risikofaktoren (Welzel et al., 2007). Außerdem weisen Salmonellen-Dauerausscheider und Patienten mit Caroli-Syndrom ein erhöhtes Risiko auf. Selten treten extrahepatische Gallenwegskarzinome auch als Folge einer Karzinogenexposition auf. Hier ist an erster Stelle das Kontrastmittel Thorotrast (Lipshutz et al., 2002) zu nennen. Aber auch Asbest, Nitrosamine, Methyldopa, Isoniazid, Dioxin und polychlorierte Biphenyle können eine Tumorinduktion bewirken. Der Konsum von Alkohol und Nikotin führt zu einer weiteren Risikoerhöhung.

Eine chronische Hepatitis C (Kobayashi et al., 2000) und biliäre parasitäre Erkrankungen, beispielsweise Infektionen mit *Clonorchis sinensis* und *Opisthorchis viverrini*, können ebenfalls das Auftreten eines Cholangiokarzinoms begünstigen (Sripa et al., 2007; Tannapfel and Wittekind, 2004). Als obligate Präkanzerosen für die Entwicklung von extrahepatischen Gallengangskarzinomen gelten solitäre Adenome und eine biliäre Papillomatose.

Beim Gallengangskarzinom finden sich unter anderem Mutationen der Onkogene K-RAS und C-ERB-B2 (Endo et al., 2002; Terada et al., 1998). Auch Alterationen, welche zu einer Inaktivierung des Tumorsuppressorgens P53 (Bergquist et al., 2001; Della et al., 2000) führen, wurden nachgewiesen. Es kommt in der Folge zu Veränderungen in Zellzyklus- und Apoptoseregulation mit Verminderung der Apoptoserate und Progression des Zellzyklus. Im Rahmen einer vermehrten Produktion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6 kommt es weiterhin zu einer Induktion der NO-Synthetase mit vermehrter Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) (Jaiswal et al., 2000; Jaiswal et al., 2001). Hierdurch oder durch eines seiner Reaktionsprodukte (z.B. Peroxynitrit) können direkte Schäden der DNA verursacht werden, aber auch die Apoptose inhibiert und DNA-Reparaturproteine inaktiviert werden. In der Folge kommt es zu einer malignen Transformation und zur Tumorentwicklung.

Die Einteilung der klinischen Stadien der Cholangiokarzinome erfolgt anhand der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale contre Cancer). Hierbei handelt es sich um ein einheitliches System zur Klassifikation maligner Tumoren, welches in den Jahren 1943 bis 1952 von P. Denoix entwickelt wurde. Es beruht auf der Angabe von 3 Komponenten: Ausbreitung des Primärtumors (T), eventuelles Vorhandensein und Ausbreitung regionärer Lymphknotenmetastasen (N) und dem eventuellen Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Während intrahepatische Gallengangskarzinome mit den primären Lebertumoren in einer gemeinsamen TNM-Klassifikation zusammengefasst werden können, besitzen extrahepatische Cholangiokarzinome eine eigenständige TNM-Klassifikation. Diese ist nachstehend abgebildet und berücksichtigt neben der lokalen Ausbreitung des Tumors eine etwaige lymphogene Streuung und das Vorhandensein von Fernmetastasen.

Tabelle 1. TNM-Klassifikation der extrahepatischen Gallengangskarzinome (Wittekind et al. 2002)

T-Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in Situ
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt
T2	Tumor infiltriert jenseits des Gallengangs
T3	Tumor infiltriert Leber, Gallenblase, Pankreas oder unilaterale Äste von V. portae oder A. hepatica propria
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen (Hauptstamm V. portae oder bilaterale Äste, A. hepatica communis, Kolon, Magen, Duodenum, Abdominalwand)

N-Regionäre Lymphknotenmetastasen	
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

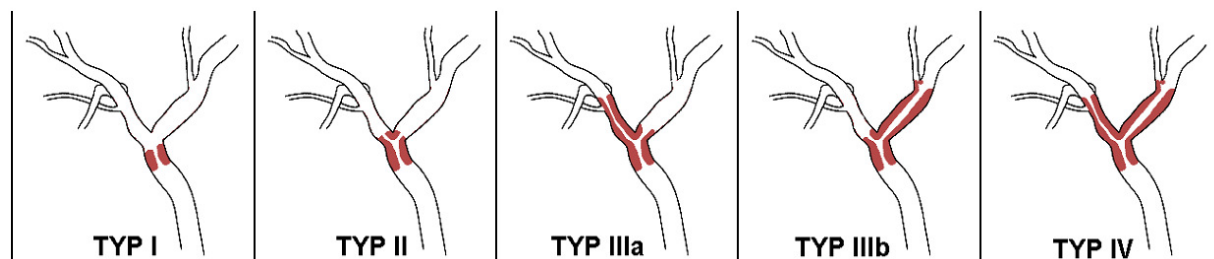
M-Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2. UICC-Stadieneinteilung der extrahepatischen Cholangiokarzinome (Wittekind et al. 2002)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium 1a	T1	N0	M0
Stadium 1b	T2	N0	M0
Stadium 2a	T3	N0	M0
Stadium 2b	T1-T3	N1	M0
Stadium 3	T4	jedes N	M0
Stadium 4	jedes T	jedes N	M1

Anhand ihrer lokalen Ausdehnung werden Hepatikusgabeltumore nach Bismuth-Corlette in 4 Gruppen eingeteilt.

Abbildung 1. Modifizierte Bismuth-Corlette Klassifikation der Hepatikusgabeltumoren (Bismuth and Corlette 1975; Bismuth et al. 1992)



Typ I	Tumor des proximalen Ductus hepaticus communis,
Typ II	Tumor der Hepatikusgabel
Typ III	Tumor reicht einseitig bis an die Segmentabgänge heran Typ IIIa: rechtsseitiger Befall Typ IIIb: linksseitiger Befall
Typ IV	Tumor befällt die sekundären Aufzweigungen beidseits

1.1.2 Diagnostik und Bildgebung

Klatskin-Tumore zeigen in der Regel keine eindeutigen Frühsymptome, vielmehr erfolgt das Auftreten von Beschwerden regelmäßig erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Typischerweise kommt es zu einem schmerzlosen Ikterus aufgrund einer Cholestase infolge tumorbedingter Gallenwegsobstruktion. Gewichtsverlust, unklarer Abdominalschmerz und Juckreiz können dabei ebenso auftreten wie Fieber, Hepatomegalie oder eine tastbar vergrößerte Gallenblase. Laborchemisch zeigt sich ein Anstieg der Cholestaseparameter (alkalische Phosphatase, gamma-Glutamyltransferase und direktes Bilirubin). Als Tumormarker in der Verlaufskontrolle bietet sich CA 19-9 an (Gores, 2000;Olnes and Erlich, 2004) allerdings differenziert dieser Marker nicht zwischen Cholangiokarzinomen und Malignomen des Pankreas oder Magens.

Finden sich in der klinischen Untersuchung Zeichen einer Cholestase, so sollte zur weiteren Abklärung eine Abdomensonografie erfolgen (Khan et al., 2002). Ihr Vorteil liegt in der breiten Verfügbarkeit und mangelnden Invasivität. Im Ultraschallbild sind gestaute und dilatierte intrahepatische Gallenwege gut zu detektieren. Erhebt man einen solchen Befund und fehlen gleichzeitig Zeichen einer entsprechenden Dilatation des extrahepatischen Gangsystems, so wird der Verdacht auf ein malignes Geschehen im Bereich der Hepatikusgabel gelenkt. Die tumorbedingte Kompression von Gefäßen kann mitunter auch mittels der Doppler-Sonografie detektiert werden. Die Technik kann durch eine endoskopische Sonografie (Caddy and Chen, 2007;Dietrich et al., 2007), eventuell in Verbindung mit einer Feinnadelaspiration zur Zytologiegewinnung aus suspekten Bezirken ergänzt werden.

Einer auffälligen Abdomensonografie schließt sich im diagnostischen Vorgehen zumeist eine weitere Schnittbildgebung in Form der Computertomografie an. Intrahepatische Läsionen kommen hierbei gut zur Darstellung, auch gelingt der Nachweis von lokalen Lymphknotenschwellungen und intrahepatischen Gallengangserweiterungen sowie eventueller vaskulärer Tumorinfiltrationen. Durch die Verwendung von i.v. Kontrastmittel ist weiterhin eine bessere Differenzierung von Gefäßen und gut vaskularisierten Strukturen möglich (Foley et al., 1983). Dies kann die Abgrenzung maligner Läsionen von normalem Gewebe erleichtern. Auch können CT-Angiografien erstellt werden, welche wichtige Informationen für eine Therapieplanung geben (Foley, 2002). Die CT mittels moderner Mehrzeilen-Computertomografen in Verbindung mit Kontrastmittelgabe dient somit der Klärung der Resektionsmöglichkeit (Aloia et al., 2007) und dem Auffinden bzw. Ausschluss von Fernmetastasen. Mittels zeitlich kurz aufeinanderfolgenden Messungen während der Phase von Kontrastmittelan- oder abflutung kann außerdem die Perfusion von Organen bestimmt werden (Miles et al., 1993). Eine Besonderheit stellt die computertomografische Volumenbestimmung der Leber und die Abschätzung des zukünftigen Lebervolumens (Future Liver Remnant, FLR) dar. Nach der Datenerhebung erlauben spezielle Rekonstruktionsalgorithmen eine 3-dimensionale Darstellung der abgebildeten Objekte (Calhoun et al., 1999). Eine Vermessung in allen Ebenen des Raumes ist damit ebenso möglich wie eine Bestimmung der Organvolumina. Das nach Leberresektion verbleibende Restvolumen (FLR) kann so präoperativ bestimmt werden.

Die lokale Ausdehnung des Tumor wird durch die Magnetresonanztomografie (MRT) in der Regel besser dargestellt. Die heutigen Magnetresonanztomografen bieten sehr gute, nicht-invasive Untersuchungsmöglichkeiten beim Verdacht auf Cholangiokarzinom (Lopez-Hänninen et al., 2005; Vogl et al., 2006; Yeh et al., 2000). Sie zeigen die anatomischen Gegebenheiten und die lokale Tumorausdehnung. Außerdem ermöglichen sie im Gegensatz zu den Verfahren der ERC und PTC eine nicht-invasive Darstellung der Gallenwege (Magnetresonanzcholangiografie, MRC) bzw. des Pankreasganges (Magnetresonanzcholangiopankreatikografie, MRCP).

Direkte cholangiografische Gallenwegsdarstellungen erlauben die endoskopische retrograde Cholangiografie (ERC) und die perkutan transhepatische Cholangiografie (PTC). Die ERC als direktes duktales Verfahren ermöglicht die Entnahme von Gewebeproben beispielweise mittels Bürstenbiopsie. Zusätzlich zur diagnostischen Komponente kann mittels ERC eine therapeutische Dekompression bei Cholestase oder eine Stent-Positionierung im Gallengang erfolgen (Liu et al., 1998). Diese Technik hat das Risiko der Tumor- und Keimverschleppung mit der Folge einer Cholangitis oder Pankreatitis. Auch kann es durch Manipulation mit dem Katheter zu Verletzungen von Darm oder Gallengängen kommen. Anhand der ERC kann in vielen Fällen eine Stenose oder ein Abbruch des Gangsystems nachgewiesen werden. Eine Okklusion des Gallengangs durch den Tumor verhindert jedoch die Beurteilung der proximal gelegenen Gallenwege und damit eine genaue Darstellung der Tumorausbreitung (Romaneehsen et al., 2004). Gerade die Kenntnis der maximalen Ausdehnung ist aber für die chirurgische Planung erforderlich. Diese Information kann dann gegebenenfalls mit Hilfe der MRC oder PTC erfolgen.

Die PTC bietet wie auch die ERC die Möglichkeit der Dekompression der Gallenwege (Morgan and Adam, 2001) und wird diagnostisch vor allem dann eingesetzt, wenn eine ERC nicht durchführbar ist. Dies kann der Fall sein bei endoskopisch nicht passierbaren Stenosen von Ösophagus, Magen und Duodenum oder wenn der Tumor das Gallengangslumen bereits zu stark eingeengt hat. Die PTC besitzt eine hohe Genauigkeit in der Bestimmung der Tumorausdehnung. Aufgrund des invasiven Charakters bestehen aber auch hier Komplikationsmöglichkeiten wie Blutung, Infektion oder Verletzungen. Auch die Entwicklung eines Bilioms oder einer bilioportalen oder biliovenösen Fistel können als Komplikation auftreten.

1.1.3 Therapie und Prognose

Insgesamt ist die Prognose von Patienten mit Cholangiokarzinomen schlecht (Carriaga and Henson, 1995). Patienten mit inoperablen Gallenwegstumoren versterben zumeist innerhalb von 6 bis 12 Monaten nach Diagnosestellung. Ursache ist hierbei häufig eine stenosebedingte Cholangitis oder ein Leberversagen. Alleinige adjuvante und neoadjuvante Verfahren scheinen keinen Einfluss auf die Überlebensrate zu haben (Figueras et al., 2000). Auch eine postoperative Bestrahlung verändert die Überlebenszeit nicht (Pitt et al., 1995). Bei Inoperabilität stehen verschiedene palliative Verfahren zur Verbesserung der Lebensqualität zur Verfügung (Chahal and Baron, 2006). Bei Cholestase und Ikterus durch Tumorstenosen der extrahepatischen Gallenwege kann die Gallenflüssigkeit entweder mittels ERC und Stentimplantation oder perkutan transhepatisch mit guten Ergebnissen drainiert werden (Alfke et al., 2003; Dinkel and Triller, 2001), wobei sich für den perkutanen Zugang bei höhergradigen Gallenwegsstenosen die besseren Erfolgsraten finden (Nelsen et al., 1996). Aufgrund des grundsätzlichen Cholangitis-Risikos muss bei Patienten, die nicht eindeutig als inoperabel eingestuft werden und die keine klinische Zeichen einer Cholestase aufweisen, die endoskopische Stentplatzierung sehr zurückhaltend eingesetzt werden (De Palma et al., 2007).

Eine aktuell in der Evaluierung befindliche Behandlungsform ist die fotodynamische Therapie. Hier wird ein zuvor intravenös applizierter Fotosensibilisator, welcher sich selektiv im Tumorgewebe anreichert, durch Bestrahlung mit nicht thermischem Licht aktiviert und setzt zytotoxische Reaktionsprodukte frei. Dies führt zum Untergang der Tumorzellen (Nelson et al., 1988; Wong Kee Song et al., 1998). Hierdurch sollen eventuelle Tumorausläufer zerstört und so die lokale Rezidivrate gesenkt werden. In einer prospektiven Studie kam die fotodynamische Therapie bei Patienten mit Klatskin-Tumoren vor chirurgischer Intervention zum Einsatz. Hier lag das rezidivfreie 1-Jahresüberleben bei 83 Prozent (Wiedmann et al., 2003).

Nach wie vor ist jedoch die chirurgische Tumorresektion das einzige Verfahren mit kurativem Ansatz. In den letzten Jahren kam es dabei zu einem grundlegenden Wandel. Galt vormals die alleinige hiläre Tumorresektion als ausreichend, so haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass eine En-Block Resektion von Gallenwegen und Leber zu besseren Langzeitergebnissen führt (Launois et al., 1999; Neuhaus et al., 2003; Otto et al., 2004).

Die 5-Jahresüberlebensraten nach lokaler, hilärer Resektion liegen in verschiedenen Arbeiten bei 0 bis 8% (Capussotti et al., 2002; Lee et al., 2000; Miyazaki et al., 1999). Mit Hilfe der erweiterten Hemihepatektomie können 5-Jahresüberlebensraten von 25 bis 37% erreicht werden (Capussotti et al., 2002; Jarnagin et al., 2001; Nagino et al., 1998). Über die mögliche Resektabilität des Tumors entscheidet letztlich das Krankheitsstadium. Der Allgemeinzustand des Patienten sowie die voraussichtliche Leberfunktion des verbleibenden Parenchymrests nach Resektion müssen jedoch ebenfalls berücksichtigt werden. Eine Infiltration größerer arterieller Gefäße, eine Tumorausbreitung auf die Subsegmentabgänge (Bismuth Stadium III und IV) oder der Nachweis von Fernmetastasen stellen für gewöhnlich Kontraindikationen für eine Operation unter kurativer Zielstellung dar. Übliches Vorgehen bei Cholangiokarziomen ist heutzutage die Hilusresektion mit Hemihepatektomie rechts oder links (Timm et al., 2007) - je nach Ausdehnungstyp des Tumors - und anschließender regionaler Lymphadenektomie. Die alleinige lokale Hilusresektion erzielt im Vergleich deutlich schlechtere Überlebensraten und gilt als obsolet. Beim chirurgischen Vorgehen orientiert sich die Resektionslinie an den anatomischen Lappengrenzen. Mitunter wird sie um den Lobus caudatus ergänzt. Auch die Erweiterung der Hemihepatektomie, links um die Segmente V und VIII, und rechts um die Segmente IVa und IVb (Trisektorektomie) ist möglich (Nagino et al., 2006), sofern postoperativ eine ausreichende Parenchymreserve gewährleistet werden kann.

Von all diesen Resektionsverfahren erzielt die erweiterte, rechtsseitige Hemihepatektomie als rechtsseitige Trisektorektomie die höchste Rate an R0-Resektionen (Neuhaus et al., 1999). Dies erklärt sich aus der rechtsseitigen Lage des Gallenganges im Ligamentum hepatoduodenale. Dadurch verläuft der linke Gallengang über eine große Strecke extrahepatisch. Somit kann bei einer Hilusresektion der Absetzungsrand des linken Gallenganges sehr tumorfern gelegt werden, mitunter sogar bis auf die Ebene der Segmentgallengänge. Dies ermöglicht einen großen Sicherheitsabstand zum Tumor, allerdings müssen neben dem rechten Leberlappen auch die Segmente IVa und IVb reseziert werden. In diesem Fall werden bis zu 80% des Leberparenchyms entfernt (Wiedmann et al., 2005).

Zu beachten ist hierbei die Gefahr eines postoperativen Leberversagens bei zu geringer Parenchymreserve, welches mit einer erhöhten Mortalität behaftet ist (Gerhards et al., 2000; Shirabe et al., 1999).

Eine weitere Möglichkeit, die in der onkologischen Chirurgie geforderten Parameter wie tumorfreie Schnittränder, ausreichender Sicherheitsabstand, oder „no-touch“ Technik zu erreichen, ist die Lebertransplantation. Allerdings zeigten entsprechende Studien bislang keinen Überlebensvorteil der Transplantation gegenüber der Resektion (Penn, 1991; Pichlmayr et al., 1996). Selbst die Kombination der Lebertransplantation mit einer partiellen Pankreatoduodenektomie nach Kausch-Whipple verbesserte das Outcome nicht (Neuhaus et al., 1999). Der zusätzliche Einsatz einer neoadjuvanten Radio-Chemotherapie an der Mayo-Klinik in Rochester/USA zeigte eine deutliche Verbesserung der Überlebensraten nach Transplantation. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen - bei niedrigen Tumorstadien und stark selektierten Patienten - bei 82% (Rea et al., 2005). Ob sich ein entsprechendes Therapieregime auch für fortgeschrittenere Erkrankungsfälle etablieren lässt, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Zusammenfassend bietet gegenwärtig die radikale, umfassende chirurgische Resektion den einzig kurativen Therapieansatz bei Patienten mit zentralem Cholangiokarzinom. Hierzu müssen jedoch große Teile der Leber reseziert werden. Bei geringer oder grenzwertiger Größe des verbleibenden Leberparenchyms (FLR) sollten daher präoperativ Maßnahmen zur Hypertrophieinduktion zum Einsatz kommen (Yigitler et al., 2003).

1.2 Hypertrophieinduktion der Leber

Die Leber besitzt bei intakter Funktion ein hohes Regenerationspotential. Bereits innerhalb von 2 Wochen nach einer Resektion ist die Parenchymregenerationsrate am höchsten. Ihr Ausmaß wird dabei bestimmt vom Grad der Resektion, der Körperoberfläche, einer kombinierten, portalvenösen Resektion sowie einer gegebenenfalls präoperativ durchgeführten Pfortaderembolisation (Nagino et al., 2001). Anschließend sinkt die Regenerationsrate ab. Nach 6 bis 12 Monaten ergibt sich eine Regeneration bis im Mittel auf 75% des Ausgangsvolumens. Das endgültige Regenerationsausmaß ist direkt abhängig von der Leberfunktion.

Auch im Rahmen anderer Operationen an der Leber (z.B. bei Lebermetastasen oder hepatozellulären Karzinomen) werden je nach Tumorausdehnung weite Teile der Leber reseziert. Beispielsweise machen die Segmente II und III, welche nach erweiterter rechter Hemihepatektomie verbleiben, bei 75% aller Patienten weniger als 20% des Lebervolumens aus. Für eine ausreichende postoperative Leberfunktion darf ein gewisses Maß an belassenem Gewebe jedoch nicht unterschritten werden. Bei gesunder Leber werden minimal 20% verbleibendes Gewebe als ausreichend angesehen (Madoff et al., 2005;Uhl et al., 2007). Bei Patienten mit Leberparenchymschaden erhöht sich dieser Wert auf 40% (Lee and Hwang, 2005). Ist ein Tumor also primär nur unter Mitnahme weiter Teile der Leber kurativ resezierbar, so wird das verbleibende Lebervolumen (future-liver-remnant: FLR) zum begrenzenden Faktor einer Operation. Liegt das präoperativ bestimmte FLR unterhalb der Grenzwerte für eine ausreichende Leberfunktion, so sollten die Möglichkeiten einer präoperativen Hypertrophieinduktion zum Einsatz kommen (Belghiti, 2004).

1.2.1 Embolisation der V. portae

Die präoperative Pfortaderembolisation (Portal Vein Embolization, PVE) ist ein Verfahren zur Vergrößerung des FLR vor ausgedehnter Leberteilresektion. Die Ergebnisse verschiedener tierexperimenteller Studien haben gezeigt, dass aus dem Verschluss eines Pfortaderastes eine Atrophie des jeweiligen Leberlappens resultiert. Gleichzeitig findet sich eine Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens.

Auf einen möglichen therapeutischen Nutzen dieser Tatsache verwiesen erstmals Makuuchi et al. (Makuuchi et al., 1990). Sie führten an 14 Patienten mit Cholangiokarzinom eine Embolisation eines Pfortaderastes durch. Dies sollte die Sicherheit einer nachfolgenden Leberteileresektion erhöhen. Als Embolisat wurden Gelatinepartikel verwendet. In allen 14 Fällen kam es zu einer konsekutiven Hypertrophie des nicht-embolisierten Leberlappens.

Heutzutage ist die selektive Pfortaderembolisation eine zunehmend häufiger eingesetzte Technik zur präoperativen Vergrößerung des FLR vor geplanter, erweiterter Leberresektion (Azoulay et al., 2000). Die Hypertrophie des nicht-embolisierten Gewebes beruht dabei weniger auf einer Umverteilung des portalen Blutflusses zugunsten der hypertrophierenden Lappen, als vielmehr auf dem Perfusionsausfall der embolisierten Anteile. Dies führt zu einer Freisetzung hypertrophieinduzierender Mediatoren aus dem embolisierten Parenchym, was eine Vergrößerung des restlichen Lebervolumens bewirkt (Yokoyama et al., 2007). Auf diese Weise kann bei Patienten vor einer erweiterten Hemihepatektomie mit ursprünglich zu geringem FLR doch noch eine Resektabilität erreicht werden. Allerdings ist für die Regenerationsfähigkeit der Leber eine weitgehend normale Leberfunktion von entscheidender Bedeutung. Einschränkungen, beispielsweise im Rahmen einer Leberzirrhose, bewirken eine fehlende oder verminderte Hypertrophie (Mann et al., 2001).

Zur selektiven Embolisation der Pfortader existieren 5 Zugangswege. Perkutan-transhepatisch ipsilateral oder kontralateral, transjugulär-intrahepatisch, transmesenterial (nach Laparotomie) über eine Jejunal- oder Ileozökalvene oder über die rekanalisierte V. umbilicalis. Der perkutan-transhepatische Zugang von ipsilateral hat sich dabei weitgehend durchgesetzt. Unter sterilen Bedingungen wird bildgeführt (Ultraschall, CT) eine Punktionskanüle perkutan durch die Leber bis in einen Ast der zu embolisierenden Pfortader vorgeschoben und in Seldinger-Technik auf eine 5F-Schleuse eingewechselt. Nach Bestätigung der korrekten Lage - zumeist über eine direkte, kontrastmittelgestützte Portografie - erfolgt über einen Katheter die selektive Applikation des Embolisats. Zum Einsatz kommen hierbei Gelatinepartikel, Coils oder auch kalibrierte PVA-Partikel. Der Embolisationserfolg wird anschließend über eine erneute, direkte Portografie sichtbar. Bei der ausschließlichen Verwendung von Gelatine besteht dabei die Gefahr der Rekanalisation des Gefäßbettes (Huang et al., 2006).

Obwohl es sich bei der Pfortaderembolisation um ein mittlerweile etabliertes Verfahren handelt, ergeben sich einige Einschränkungen bei der Anwendung. Vorbestehende Leberfunktionsstörungen, eine Leberzirrhose im Stadium > Child A, sowie eine manifeste portale Hypertension mit Flussumkehr im Pfortaderkreislauf gelten als absolute Kontraindikationen der PVE. Floride Hepatitiden, Leberzirrhose oder auch Speicherkrankheiten werden ebenso ausgeschlossen. Relative Kontraindikationen umfassen Gerinnungsstörungen, Niereninsuffizienz, Tumordinfiltration des Pfortaderhauptstammes oder nicht resezierbare intrahepatische Metastasen. Komplikationen können zum einen während der Embolisation, zum anderen im postinterventionellen Verlauf auftreten. Stichkanalblutungen oder Biliome und akzidentelle Verletzungen von Leberarterien sowie die Entstehung eines Pneumothorax oder Hämato-peritoneums sind seltene Komplikationen während der Punktion. Postinterventionell besteht das Risiko einer Leberinsuffizienz und Abszessbildung. Vorübergehend kann es zu einer Erhöhung der Körpertemperatur kommen.

1.2.2 Embolisation der Arteria hepatica

Eine Studie von Vogl et al. (Vogl et al., 1998) aus dem Jahr 1998 untersuchte die Möglichkeit einer gezielten Hypertrophieinduktion der kontralateralen Leber durch eine unilaterale, arterielle Embolisation des zu entfernenden Leberanteils. Dazu wurden bei 13 Patienten mit initial inoperablen Klatskin-Tumoren transarteriell mehrere Coils in die Arteria hepatica dextra platziert. Die resultierende Hypertrophie des linken Leberlappens wurde CT-volumetrisch bestimmt. Bei 7 Patienten war im Anschluss an die Embolisation eine rechtsseitige, erweiterte Hemihepatektomie möglich. Frühere Arbeiten zu diesem Thema zeigten jedoch, dass ein alleiniger Verschluss der proximalen Leberstrombahn schnell durch zahlreiche Kollateralgefäße ausgeglichen wird (Charnsangavej et al., 1982; Koehler et al., 1975; McDermott, Jr. et al., 1978; Plengvanit et al., 1972). Um eine der PVE vergleichbare Wirkung zu erzielen, ist es nach bisherigem Kenntnisstand notwendig, einen Verschluss der arteriellen Strombahn auf kapillärer Ebene zu erreichen.

In Untersuchungen am Tiermodell konnte gezeigt werden, dass transarteriell appliziertes, iodiertes Öl vermischt mit Ethanol über Shunts in großer Menge in das portalvenöse System übertritt (Kan et al., 1994; Kan and Wallace, 1997). Dies führt zu einem Rückstau des Blutflusses in die Lebersinusoiden mit nachfolgender Erhöhung des portalvenösen Druckes und der Umleitung des Pfortaderblutes in nicht embolisierte Lebersegmente. Dies entspricht letztlich dem Prinzip der direkten, portalvenösen Embolisation, so dass eine mittels transarterieller Embolisation ausgelöste Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens der selben physiologischen Endstrecke folgt wie die nach einer PVE.

Im Jahr 2005 veröffentlichten Burger et al. (Burger et al., 2005) eine Studie in welcher sie 17 Patienten mit nicht-resezierbaren Cholangiokarzinomen einer palliativen arteriellen Chemoembolisation unterzogen. Dies führte zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit (Median bei 23 Monaten). Interessanterweise kam es bei 2 Patienten zu einer Tumorverkleinerung und einer Rückbildung des Tumors von den größeren Lebervenen. Bei beiden ursprünglich inoperablen Patienten konnte so nach Embolisation eine Resektion unter kurativen Gesichtspunkten durchgeführt werden. Bereits ein Jahr zuvor berichteten Komori et al. (Komori et al., 2004) von einer „ungewöhnlichen, atrophischen Veränderung“ unter der Therapie eines hepatozellulären Karzinoms. Nach wiederholter arterieller Embolisation eines rechtsseitig gelegenen Tumors zeigte sich eine deutliche Atrophie des rechten Leberlappens mit konsekutiver Hypertrophie des linken Lappens. Aufgrund dieser Veränderungen war es auch hier möglich, eine radikale Resektion vorzunehmen. Die Autoren vermuteten einen Verschluss der rechten Pfortader aufgrund einer sich ausbreitenden Entzündung um die - nach Embolisation nekrotisierenden - Gallengänge. Für die arterielle Embolisation wird üblicherweise über einen transfemorale Gefäßzugang ein Katheter über den Truncus coeliacus bis zur Arteria hepatica propria vorgeschoben und anschließend die Arterie der zu entfernenden Leberhälfte selektiv katheterisiert und beispielsweise mit Poly-Vinyl-Alkohol (PVA) Partikeln embolisiert. Zumindest im Tierexperiment (Madoff et al., 2007) ist die transarterielle Embolisation (TAE) eine sichere und effiziente Methode zur Hypertrophieinduktion der Leber.

2 Zielstellung der Arbeit

Tumore der Hepatikusgabel (Klatskin-Tumore) sind seltene Malignome mit schlechter Prognose. Die Überlebenswahrscheinlichkeit steht in direktem Zusammenhang mit der Möglichkeit einer Tumorresektion unter kurativem Ansatz (R0-Resektion), da nichtchirurgische Verfahren keinen Überlebensvorteil zeigen. Die höchste Rate an R0-Resektionen wird durch eine En-Block-Resektion von Tumor, Gallenwegen und zugehörigen Lebersegmenten erreicht. Dabei kommt es unter Umständen zur Entfernung großer Anteile der Leber, was mit der Gefahr eines postoperativen akuten Leberversagens einhergeht. Mithilfe einer präoperativen Hypertrophieinduktion der verbleibenden Segmente kann dieses Risiko reduziert werden. Auch ermöglicht sie eine erweiterte Leberresektion bei Patienten die ansonsten eine zu geringe Parenchymreserve der zukünftigen Restleber aufweisen.

Zielstellung dieser Arbeit war es, die Embolisation der V. portae und der A. hepatica hinsichtlich Effektivität, Effizienz und Komplikationsträchtigkeit gegenüberzustellen. Zu diesem Zweck wurde im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie bei Patienten vor geplanter rechtsseitiger Trisektorektomie entweder die rechte A. hepatica oder die rechte V. portae embolisiert. Das Lebervolumen wurde CT-volumetrisch vor der Embolisation und nach einem Intervall von 3-4 Wochen unmittelbar vor der Leberresektion bestimmt und aus diesen Daten das Regenerationsausmaß ermittelt. Auftretende Komplikationen wurden ebenfalls erfasst und in die Auswertung einbezogen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

In der Zeit vom 05.10.2003 bis zum 09.10.2006 wurden insgesamt 50 Patienten (35 Männer, 15 Frauen, im Alter von 37 bis 80 Jahren, Mittelwert 62 Jahre) mit Hepatikusgabel- (Klatskin-) Tumoren in die Studie eingeschlossen.

Primäres Studienziel war die Erfassung der regenerativen Volumenzunahme der links-lateralen Lebersegmente (II und III) absolut und im Vergleich zur Gesamtleber in den beiden Studienarmen bei Patienten mit Klatskin-Tumoren vor geplanter rechtsseitiger Trisektorektomie. Die Evaluation von unerwünschten Wirkungen und Komplikationen wurde als sekundäres Studienziel formuliert.

3.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit Klatskin-Tumoren zur geplanten rechtsseitigen Trisektorektomie ohne Hinweise auf Einschränkung der Leberfunktionsleistung, die nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben hatten. Im Rahmen dieser Aufklärung wurde jeder Patient vor Aufnahme in die Studie (Randomisation) vom behandelnden Arzt über Wesen, Ziele, erwartete Vorteile und mögliche Risiken der Studie informiert. Vor der schriftlichen Einwilligung wurde jedem Patienten ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben, über seine Teilnahme an der Studie zu entscheiden und offene Fragen zu klären. Die Einwilligungserklärung wurde vom Patienten und vom behandelnden Arzt unterzeichnet. War ein Patient nicht in der Lage, eigenhändig zu unterschreiben, bestätigte ein Zeuge die erfolgte mündliche Einwilligung durch seine Unterschrift. Patienteninformation und Einwilligungserklärung lagen in zweifacher Ausfertigung vor. Ein Exemplar verblieb beim Prüfarzt, das andere wurde dem Patienten ausgehändigt.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Zum Ausschluss führte die Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien sowie das Vorliegen von Kriterien, welche mit der protokollgerechte Durchführung des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens interferierten.

Dazu zählten: Schwangerschaft und Stillzeit; nicht substituierbare Störung der Blutgerinnung; aktive Infektion oder eine andere bestehende, gravierende medizinische Beeinträchtigung; psychiatrische Erkrankungen oder Störungen, welche die Fähigkeit zur Abgabe einer gültigen Einverständniserklärung zur Teilnahme an dieser Studie beeinflussten; andere maligne Begleiterkrankungen, welche die Gesamtprognose beeinträchtigen und Begleiterkrankungen, die nach Meinung des Studienleiters die Studienbehandlung als nicht durchführbar erscheinen ließen.

Es wurden keine Patienten mit zirrhotischen Leberveränderungen eingeschlossen.

3.1.3 Tumorentitäten und Stadien

Bei allen Patienten, sowohl denen der TAE-Gruppe, als auch denen der PVE-Gruppe, lagen Klatskintumoren in fortgeschrittenen Stadien (II, IIIa und IIIb, IV) vor. Wichtig war die Tumorfreiheit der linksseitigen Gallenwegs-Subsegmentabgänge, so dass eine rechtsseitige Trisektorektomie zur R0-Tumorresektion noch erfolgreich durchgeführt werden konnte.

3.1.4 Gruppierung und Randomisierung

Alle 50 Patienten wurden in zwei Gruppen zu je 25 Patienten randomisiert. Dies geschah über 50 versiegelte Briefumschläge mit Angabe des Therapiearms noch vor Erhebung der Basisdaten. Eine Gruppe wurde mittels Embolisation der Pfortader behandelt (PVE-Gruppe), die andere wurde einer transarteriellen Embolisation unterzogen (TAE-Gruppe).

TAE-Gruppe

Diese Gruppe umfasste insgesamt 25 Patienten (17 Männer und 8 Frauen). Das Alter erstreckte sich von 47 bis 77 Jahren (Mittelwert 63 Jahre).

PVE-Gruppe

In dieser Gruppe fanden sich ebenfalls 25 Patienten (18 Männer und 7 Frauen) im Alter von 37 bis 80 Jahren (Mittelwert 61 Jahre).

3.2 Untersuchungen

3.2.1 Basis- und Verlaufsuntersuchung

Präinterventionell wurde eine Erhebung von Basisdaten vorgenommen. Hierzu zählten:

- allgemeine klinische Untersuchung und Anamnese;
- Labor (Bilirubin, AP, γ -GT, PCHE, GOT, GPT, NH₃, Albumin, Hb, CRP, Elektrolyte, Kreatinin, TSH, Blutbild, TPZ, PTT);
- Röntgen-Thorax, EKG, Magnetresonanztomografie einschließlich MRCP, Computertomografie zur Volumenbestimmung der Leber;

Mittels Magnetresonanztomografie und MRCP wurde bei Patienten mit Klatskin-Tumoren eine Darstellung von Tumorausdehnung und Gallengangsverhältnissen durchgeführt. Anhand dieser Untersuchung erfolgte die Planung einer präoperativen unilateralen Gallenwegsdekompression der zu erhaltenden Lebersegmente. Diese wurde regelhaft in der TAE-Gruppe vorgenommen. Je nach anatomischen Gegebenheiten geschah dies mittels ERC oder PTC und Stentimplatation. Zwei und vier Tage nach Embolisation wurden beide Gruppen einer Verlaufsuntersuchung mit erneuter klinischer Untersuchung und Laborkontrolle unterzogen. Unmittelbar präoperativ wurde eine postinterventionelle Computertomografie durchgeführt.

3.2.2 CT-Volumetrie

Im Rahmen des präoperativen Stagings erhielten alle Patienten eine kontrastmittelgestützte, mehrphasische Computertomografie zur Beurteilung der Tumoralage, Ausdehnung, Operabilität und Lebervolumina. Zum Einsatz kamen Mehrzeilen-Computertomografen (16 Zeilen; LightSpeed 16™, General Electrics Medical Systems, Milwaukee, USA).

3.2.2.1 Untersuchungsprotokoll

Das Protokoll der computertomografischen Darstellung der Leber umfasste eine Übersichtsdarstellung, und eine sich daran anschließende, triphasische, kontrastmittel-verstärkte Untersuchung.

Der erste Abschnitt bestand aus einer nativen - also ohne Kontrastmittel durchgeführten - Abdomenübersichtsaufnahme in reduzierter Dosis und Auflösung. Diese sogenannte Scout-Aufnahme diente zur Festlegung der Scannerposition für die nachfolgende Hauptuntersuchung. Anhand des Scouts wurden die Anfangs- und Endpunkte des Scans so platziert, dass das geplante Untersuchungsfeld die Leber vollständig abbildete. Anschließend wurde eine ROI (region of interest) innerhalb der Aorta vor Abgang des Truncus coeliacus platziert. Innerhalb der ROI wurde bei Untersuchungsbeginn kontinuierlich die Dichte des Blutes gemessen. Durch intravaskulär anflutendes KM stiegen die Messwerte an und triggerten die Auslösung der ersten Scanphase.

Die erste Scanphase wurde eingeleitet nach Injektion von 100 ml jodhaltigem Kontrastmittel (Ultravist® 370, Schering AG, Berlin) mit einer Flussrate von 4 ml pro Sekunde über eine periphere Vene. Sobald das KM über das rechte Herz, den Lungenkreislauf und anschließend das linke Herz in die Aorta gelangt war, erhöhten sich die innerhalb der ROI gemessenen Dichtewerte (KM-Verstärkung). Die erste Scanserie wurde automatisch ausgelöst. Sie erhielt die Bezeichnung „Leber-arterielle Phase (LAP)“.

Im Anschluss an diese erste Serie wurde eine zweite Serie zum Zeitpunkt des KM-Verstärkung in der V. portae aufgenommen und als „portal-venöse Phase (PVP)“ bezeichnet.

Die dritte und letzte Serie wurde zum Zeitpunkt der KM-Verstärkung im venösen System durchgeführt und entsprechend als lebervenöse Phase (LVP) bezeichnet und als gesamtes Abdomen einschließlich Unterbauch untersucht.

Leberarterielle Kontrastierungsphase (LAP):

Röhrenspannung: 120 kV

Röhrenstromstärke: Röhrenstrommodulation (AutomA®, GE)

Minimum-Maximum: 100-350 mA

Rotationszeit: 0,7 s

Detektorkollimation: 16 x 0,625 mm

Tischvorschub 9,37 mm/Gantry-Rotation

Primäre Bildrekonstruktion: Schichtdicke 0,625 mm/Inkrement 0,625 mm

Sekundäre Bildrekonstruktion: Schichtdicke 3,75 mm/Inkrement 3,75 mm

Scandauer: 14,9 s pro 20 cm Scanlänge

Portalvenöse Kontrastierungsphase (PVP):

Röhrenstromstärke: Röhrenstrommodulation (AutomA®, GE)

Minimum-Maximum: 100-350 mA

Rotationszeit: 0,7 s

Detektorkollimation: 16 x 1,25 mm

Tischvorschub: 27,5 mm/Gantry-Rotation

Primäre Bildrekonstruktion: Schichtdicke 1,25 mm/Inkrement 1,25 mm

Sekundäre Bildrekonstruktion: 3,75mm/Inkrement 3,75 mm

Scandauer: 5,1 s pro 20 cm Scanlänge

Native und venöse Kontrastierungsphase (LVP):

Röhrenspannung: 120 kV

Röhrenstromstärke: Röhrenstrommodulation (AutomA®, GE)

Minimum-Maximum: 100-350 mA

Rotationszeit: 0,7 s

Detektorkollimation: 16 x 1,25 mm

Tischvorschub 35 mm/Gantry-Rotation

Primäre Bildrekonstruktion: Schichtdicke 1,25 mm/Inkrement 1,25 mm

Sekundäre Bildrekonstruktion: Schichtdicke 5 mm/Inkrement 5 mm

Scandauer: 4 s auf 20 cm Scanlänge

Die erhobenen Bilddaten dienen zum einen der präoperativen Lokalisations- und Ausbreitungsdiagnostik sowie der Planung des operativen Vorgehens. Zum anderen wurden aus den gewonnenen Datensätzen Lebervolumen und FLR berechnet und eine mehrdimensionale Gefäßrekonstruktion erstellt.

3.2.2.2 Volumetrische Vermessung

Die manuelle, CT-gestützte, präoperative Volumetrie der Gesamtleber beruhend auf einer Software-assistierten Bildnachbearbeitung beider Leberlappen ist ein klinisch etabliertes Verfahren. Sie kommt unter anderem bei der Organevaluation vor Leberlebenspenden zur Anwendung.

Grundlage der Volumetrie ist die Summation von Partialvolumina (Prinzip der „summation of areas“). Das Gesamtvolumen eines in mehrere Teile gegliederten Objektes entspricht damit der Summe der Volumina der Teilobjekte. Bei der CT wird ein Objekt virtuell in mehrere parallele Schichten identischer Dicke segmentiert. Abhängig vom Pitch-Faktor liegen die Schichtgrenzen einander an, überlappen sich oder stehen in einem bestimmten Abstand zueinander. Nach Definition der Organgrenzen in einer Schicht wird die markierte Fläche in Partialvolumina zerlegt, deren Größe von Schichtdicke und Voxelgröße bestimmt werden. Die Summation aller Partialvolumina ergibt das Organvolumen innerhalb einer Schicht. Werden diese Schritte mit jeder Schicht wiederholt, in welcher das zu vermessene Organ abgebildet ist, und die einzelnen Schichtvolumina letztlich addiert, so erhält man das Gesamtvolumen als Summe der einzelnen Partialvolumina.

In dieser Arbeit wurde für die Vermessung der Lebervolumina eine nichtkommerzielle Bildbearbeitungs-Software verwendet (Medical Image Editor 2.3: Thomas Lange, Deutsches Herzzentrum, Berlin).

Zu Beginn einer Studienuntersuchung wurde für jeden Patientendatensatz eine neue Studie angelegt, welche nur die für die Volumetrie relevanten Bilder enthielt. Verwendet wurden alle Bilddaten, welche in der LVP akquiriert worden waren und Schnittbilder der Leber enthielten. Diese axialen Bilder hatten eine Schichtdicke von 5 mm. Bild für Bild wurden die Organgrenzen definiert, hierzu wurden die Leberkonturen von einem Untersucher nachgezeichnet und punktuell markiert. Anhand dieser Markierungen wurde durch das Programm eine Konturlinie interpoliert, welche mit den Organgrenzen der Leber deckungsgleich war. Angrenzende Strukturen wie V. cava inferior oder Lig. teres hepatis, wie auch der extrahepatische Anteil der V. portae oder etwaige, größere Fissuren wurden von der manuellen Markierung ausgeschlossen, da sie keine lebermetabolischen Funktionen wahrnehmen und nicht zum Volumen des Leberparenchyms gerechnet wurden.

Die Abgrenzung der Segmente II und III von der Restleber wurde entsprechend der Couinaud-Segmenteinteilung vorgenommen. Sie orientierte sich am Verlauf der linken Lebervene bzw. einer gedachten Verbindungslinie zwischen Ligamentum falciforme und Venenkonfluenz. Die so in jeder axialen Schicht gezogene, 2-dimensionale Trennlinie ergibt letztendlich eine virtuelle, 3-dimensionale Trennfläche zwischen beiden Leberlappen.

Abbildung 2 stellt ein Schema der Lebersegmente in axialen Schichten dar, die Abbildung 3 zeigt das praktische Vorgehen der Segmentselektion im Medical Image Editor.

Abbildung 2. Lebersegmente im CT-Schnittbild

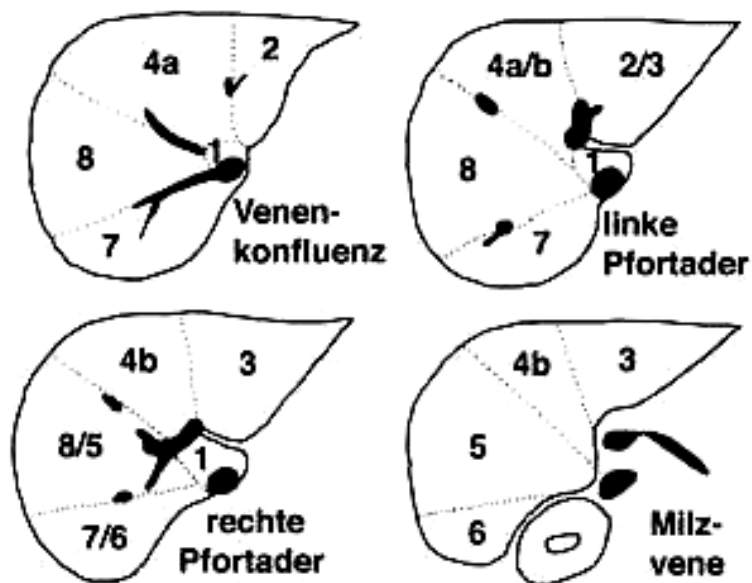


Abbildung 3. Screenshot Medical Image Editor; Die Abbildung zeigt eine Serie von axialen Schnittbildern durch die Leber. Rot umrandet stellt sich der rechte Leberlappen dar, grün der linke Leberlappen und gelb die Segmente II und III (FLR). Nach entsprechender Markierung durch den Untersucher errechnet der Medical Image Editor die Fläche der umrandeten Gebiete für jede Schicht. Zur Bestimmung des Gesamtvolumens wird in Abhängigkeit von der Schichtdicke für jede Fläche ein Teilvolumen errechnet und diese Teilvolumina zu einem Gesamtvolumen aufsummiert.



Abschließend musste eine Kalibrierung der Software anhand der Bilddaten der Untersuchung vorgenommen werden. Das Programm errechnete dann aus der Fläche der markierten Areale, der Schichtdicke und der Pixelgröße der Aufnahmen das Volumen der Gesamtleber sowie die Teilvolumina des rechten Leberlappens und des linken Leberlappens sowie das FLR. Die Volumenangabe durch das Programm erfolgte in Milliliter. Diese Untersuchung wurde jeweils einmal unmittelbar vor Embolisation und vor der geplanten Operation durchgeführt.

3.3 Durchführung der Embolisation

In Abhängigkeit vom jeweils zugelosten Therapiearm wurde bei allen Patienten präoperativ eine unilaterale Embolisation der A. hepatica oder der V. portae durchgeführt.

3.3.1 Embolisation der Pfortader

Die Embolisation der V. portae (PVE) erfolgte als CT-gesteuerte, perkutane Punktion über einen Ast der rechten V. portae zur Schleusenplatzierung. Anhand einer CT-Darstellung der anatomischen Verhältnisse wurde der Zugangsweg geplant. Der Eingriff wurde in Lokalanästhesie unter Monitoring der Vitalparameter durchgeführt.

Nach steriler Abdeckung des Punktionsgebietes im rechten Oberbauch erfolgte eine Lokalanästhetikagabe an der vorgesehenen Punktionsstelle. Der Punktionsort lag zumeist im Bereich der rechten mittleren Axillarlinie. Eine Punktionskanüle wurde perkutan-transhepatisch in einen Pfortaderast des rechten Leberlappens vorgeschoben. Die korrekte Lage wurde mittels einer computertomografischen Darstellung verifiziert.

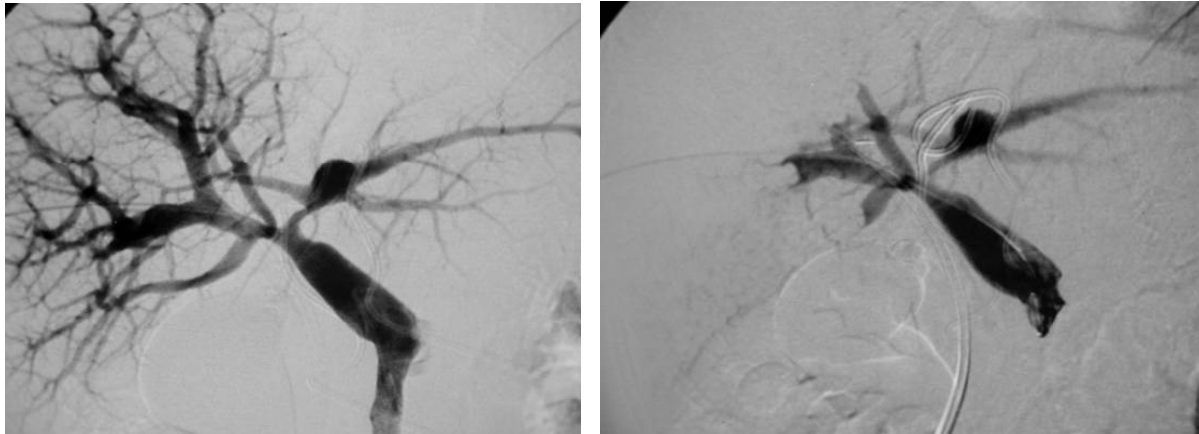
Abbildung 4. CT-gesteuerte Punktion des rechten Astes der V. portae



Es wurde dann ein steuerbarer Führungsdraht über die Pfortader vorgeschoben und in Seldinger-Technik eine 4F-Schleuse platziert. Im Anschluss wurde der Patient umgelagert und die weitere Therapie unter Röntgen-Kontrolle (Digitale Subtraktions-Angiographie, DSA) fortgesetzt. Hier erfolgte zunächst eine direkte Portografie über einen 4F-Pigtail-Katheter (Cordis Corporation, Warren, USA) zur Darstellung der anatomischen Verhältnisse. Anschließend wurde der Pigtail-Katheter durch einen Sidewinder-Katheter (Sidewinder 1 Cordis Corporation, Warren, USA) ersetzt. Über diesen erfolgte dann die selektive Applikation von PVA-Partikeln (Boston Scientific, Natick, USA) mit einer Größe von 250 bis 1000 μm in die zu embolisierenden Pfortaderäste der Segmente V bis VIII.

Nach Partikelapplikation erfolgte eine abschließende Portografie zur Darstellung des Embolisationsergebnisses. Anschließend wurde der Katheter zurückgezogen, die Schleuse entfernt und der Stichkanal mit Fibrinkleber verschlossen. Die nachstehenden Abbildungen zeigen die direkte Portografie vor und nach Embolisation des rechten Pfortaderastes.

Abbildung 5. Direkte Portografie links vor Embolisation, rechts nach Embolisation



Eine Dekompression der linksseitigen Gallenwege wurde mittels PTCD oder der Einlage von Stents durchgeführt, welche bis zum Operationszeitpunkt belassen wurden.

3.3.2 Embolisation der A. hepatica

Zur Embolisation der A. hepatica wurde die A. femoralis - zumeist rechtsseitig - in der Leiste nach Lokalanästhesie punktiert.

Nach Punktion wurde zunächst eine 5-F-Schleuse in die A. femoralis eingeführt, welche erst am Ende der Untersuchung wieder entfernt wurde. Diese diente als flexible Führungsschiene, über die unterschiedliche Katheter in das Blutgefäß eingewechselt werden können. Gleichzeitig dichtete die Schleuse die Einstichstelle ab.

Es wurde dann über einen Führungsdraht unter DSA-Kontrolle ein Katheter bis in die A. hepatica dextra vorgeschoben. Anschließend erfolgte die Platzierung eines 4 F Cobra-Katheters (Cordis Corporation, Warren, USA) und eine angiografische Darstellung des arteriellen Lebergefäßsystems. Im weiteren wurde die rechte A. hepatica über den liegenden Cobra-Katheter bzw. ggfs. über kleinere Tracker-Katheter (Cook Inc. Bloomington, USA) sondiert.

Die selektive Embolisation der rechten A. hepatica geschah nun durch die Applikation von PVA-Partikeln (Contour, Boston Scientific, Natick, USA) mit einer Größe von 250 bis 1000 µm bis zur Stase des Blutflusses in der A. hepatica dextra.

Abschließend erfolgte der Rückzug des Katheters. Im Bereich der zentralen A. hepatica dextra wurden 1-3 Metall-Coils (Cook Inc. Bloomington, USA) platziert. Anschließend wurden Katheter und Schleuse entfernt und die Einstichstelle mit einem Druckverband über 24 Stunden versorgt. Die nachstehenden Abbildung 6 zeigt eine Angiografie der Leberarterien vor und nach Embolisation der rechten A. hepatica.

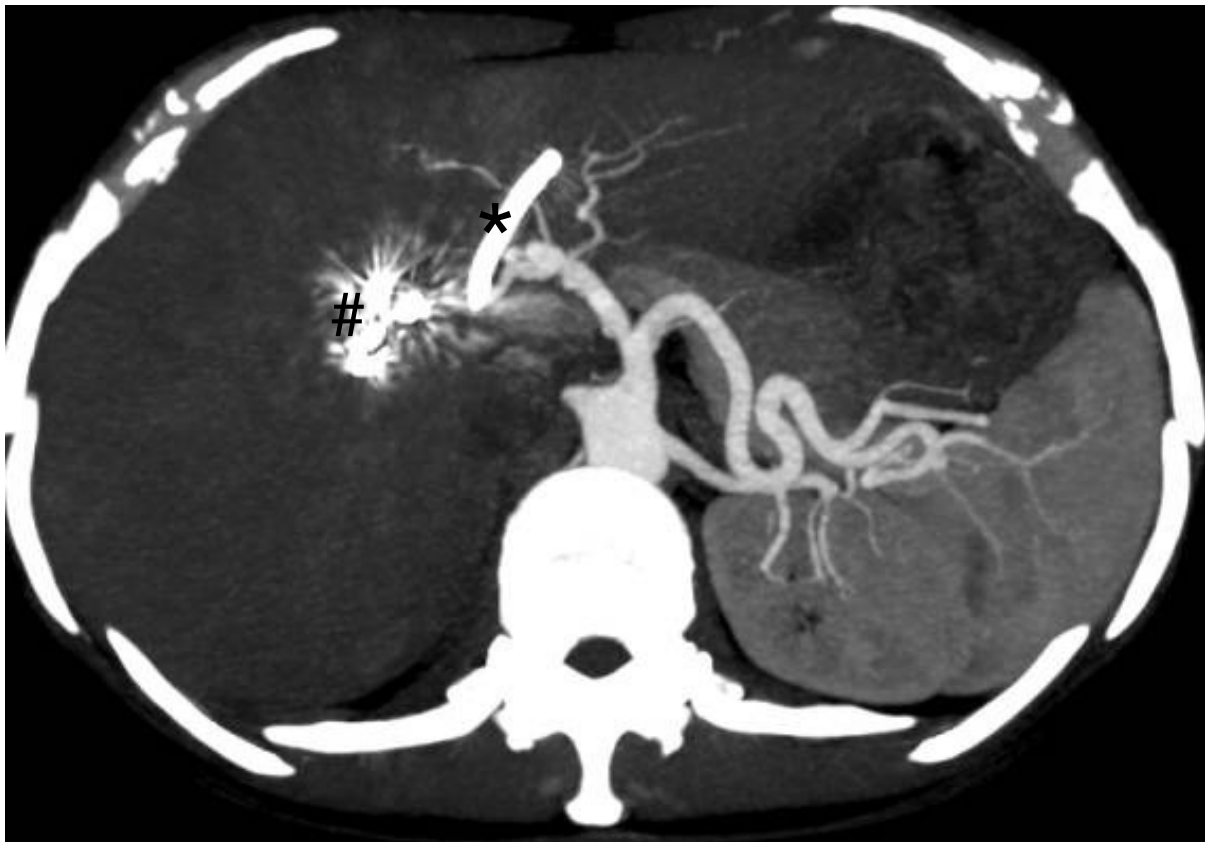
Abbildung 6. Selektive Angiografie der A. hepatica; links vor Embolisation, rechts nach Embolisation der rechten A. hepatica.



Zusätzlich wurden - analog zur PVE-Gruppe - die aufgestauten Gallenwege im zu erhaltenden linksseitigen Leberlappen mittels PTCD oder ERC mit Stenteinlage dekomprimiert. Dieser Stent verblieb bis zum Operationszeitpunkt zur Sicherung ausreichender Abflussverhältnisse und wurde anschließend während der Operation wieder entfernt.

Abbildung 7 zeigt eine kontrastmittelgestützte Computertomografie nach erfolgreicher Embolisation der rechten Arterie hepatica. Erkennbar ist die arterielle Gefäßversorgung der linken Lebersegmente, sowie die fehlende arterielle Gefäßdarstellung der rechten Leber. Weiterhin kommen 3 zentral platzierte Coils(#)
in der A. hepatica dextra zur Darstellung. Auch der zur Drainage der linksseitigen Gallenwege eingesetzte Stent (*) kommt zur Darstellung.

Abbildung 7. axiale CT-Darstellung bei Z.n. Embolisation der A. hepatica dextra



3.4 Datenerfassung und Auswertung

Die im Rahmen dieser klinischen Studie erhobenen personenbezogenen Informationen und Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten sowie die Ergebnisse der erfolgten Untersuchungen und Behandlung wurden wie folgt verarbeitet:

Persönliche Daten: Name, Vorname, Geschlecht und Geburtsdatum wurden durch den aufklärenden Prüfarzt erhoben und von diesem auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Aus diesen Angaben wurde ein Kennwort gebildet. Die Einwilligungserklärung mit den unverschlüsselten Daten verblieb beim Studienarzt.

Die erhobenen und gewonnenen Gesundheits- bzw. Krankheitsdaten und die Ergebnisse der klinischen Studie wurden zusammen mit dem zuvor gebildeten Kennwort verschlüsselt (anonymisiert) elektronisch gespeichert. Der Schlüssel, der gebraucht wurde um diese Daten den persönlichen Daten zuzuordnen, wurde getrennt vom Studienarzt gespeichert und war nur für diesen zugänglich. Die Ergebnisse der Studie werden jetzt anonym veröffentlicht. Die Daten werden gemäß der gesetzlichen Aufbewahrungsfrist archiviert und danach vernichtet bzw. gelöscht.

3.4.1 Erhobene Daten

Folgende Daten wurden im Rahmen der Studie vom Patienten erhoben:

- Alter und Geschlecht des Patienten;
- Zeitraum zwischen beiden CT-Untersuchungen sowie die Zeit zwischen Embolisation und Nachuntersuchung;
- Volumen von Gesamtleber und FLR (Segmente II und III) vor und nach Embolisation,

Anhand der erhobenen Volumenwerte wurden das FLR prozentual vom Gesamtlebervolumen, die (absolute und prozentuale) Zunahme des FLR nach Embolisation und die relative, normierte Zunahme des FLR (die absoluten FLR-Zunahme bezogen auf das Ausgangs-FLR) errechnet. Außerdem wurden eventuell auftretende Komplikationen erfasst.

3.4.2 Statistische Tests

Es liegt eine prospektive, randomisierte Studie vor. Erhoben wurden sowohl voneinander unabhängige Variablen, wie einzelne Volumina in beiden Studienarmen, als auch von einander abhängige Größen, wie beispielsweise das Lebergesamtvolumen in einer Gruppe vor und nach Embolisation. Bei den erhobenen Volumenwerten handelt es sich um metrisch skalierte Messwerte. Untersuchungsintervall und Patientenalter sind ordinal skalierte Daten. Das Patientengeschlecht ist nominal skaliert.

Zunächst wurden alle Daten auf Normalverteilung untersucht. Dazu wurde die tatsächliche Stichprobe mit einer theoretischen, normal-verteilten Stichprobe hinsichtlich der Messwertverteilung unter Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests verglichen. Ferner wurde die Verteilung in Stem-and-Leaf Plots und Histogrammen graphisch analysiert. Normal-verteilte Daten zeigen hierbei das Bild einer Gauß'schen Glockenkurve mit einem Gipfel der Messwerte und einer symmetrischen Verteilung. Anhand dieser Verfahren konnte für alle erhobenen Daten eine Normalverteilung ausgeschlossen werden.

Die weitere Aufarbeitung erfolgte daher mit nicht-parametrischen Tests. Zur Testung der Daten wurde für unabhängige Stichproben der Mann-Whitney-Test, sowie für verbundene Stichproben der Wilcoxon-Test verwendet. Nominal skalierte Variablen wurden mit Hilfe von Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert kleiner-gleich 0,05 angenommen.

Die deskriptiven Parameter wurden aufgrund der nicht-parametrischen Verteilung als Median und 25. sowie 75. Perzentile dargestellt. Entsprechend wurden für die graphische Darstellung Boxplots verwendet.

Zur Auswertung kam das Programm SPSS (Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.) zur Anwendung.

3.5 Ethikvotum

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie erhoben. Diese trug den Titel: „Vergleichsstudie zur Beurteilung der Leber-Hypertrophie nach arterieller oder portalvenöser Lebergefäßembolisation vor erweiterten Leber-Resektionen bei Klatskin-Tumoren oder Lebermalignomen“ und wurde von Enrique Lopez Hänninen, Piotr Podrabsky und Jens Ricke an der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum initiiert und durchgeführt.

Für die Durchführung dieser Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin vor. Die Empfehlungen der „good clinical practice“ (GCP), gültig seit dem 17.1.97, wurden berücksichtigt. Die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30.12.1987), die Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG 1976, zuletzt geändert 1998) und die Arzneimittelprüfrichtlinien (1999) wurden eingehalten. Die Durchführung der Studie geschah in Übereinstimmung mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Tabelle 3 zeigt eine tabellarische, Abbildung 8 eine graphische Darstellung des Patientenkollektivs, gruppiert nach beiden Therapiearmen.

Tabelle 3. Patientenkollektiv und Untersuchungsintervall

	PVE-Gruppe (n=25)	TAE-Gruppe (n=25)	p-Wert
Patientenalter (Jahre)			
Median	61	65	0,26
(25 / 75. Perzentile)	(55,5 / 66,5)	(58,5 / 69,5)	
Range [min / max]	[37 / 80]	[47 / 77]	
Geschlecht			
Männlich	18	17	0,76
Weiblich	7	8	
Untersuchungsintervall (Tage)			
Median	33	36	0,11
(25 / 75. Perzentile)	(27 / 38)	(29,5 / 44,5)	

Für die initiale Verteilung der Messwerte in der portalvenösen (PVE) und transarteriellen (TAE) Embolisationsgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Testung der Parameter Patientenalter und Untersuchungsintervall erfolgte hierbei mit dem Mann-Whitney-U Test. Der Parameter Patientengeschlecht wurde anhand des Chi-Quadrat-Test überprüft. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung.

Abbildung 8. Untersuchungsintervall und Patientenalter der TAE und PVE-Gruppe vor Embolisation

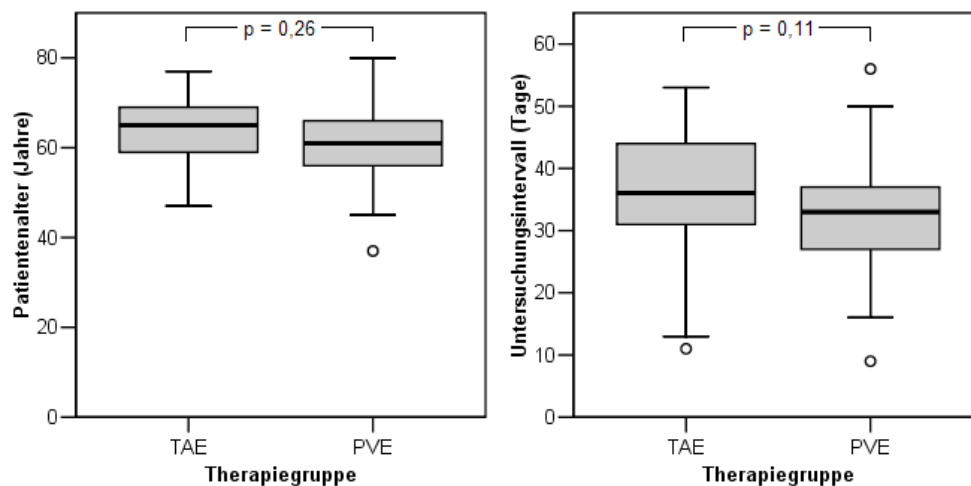
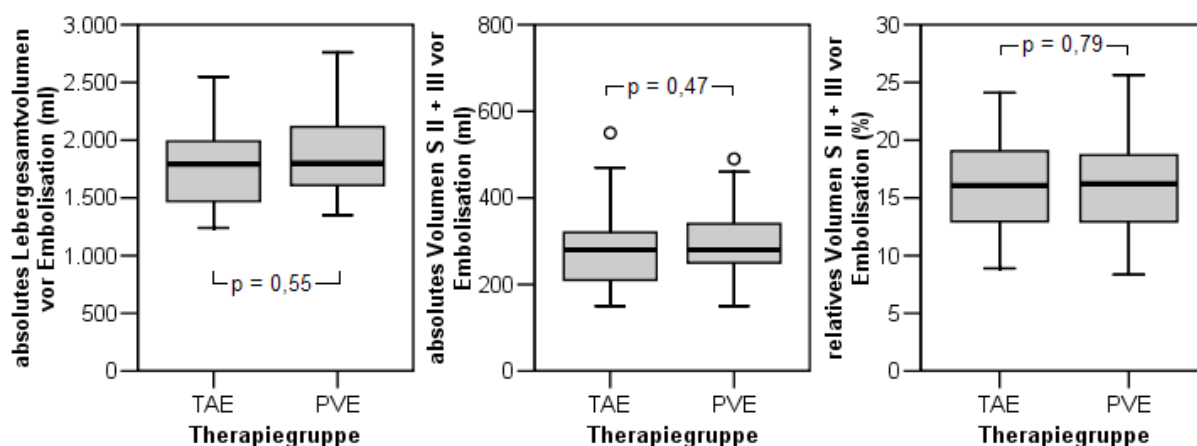


Tabelle 4 und Abbildung 9 führen die vor Embolisation erhobenen Volumina in beiden Therapiegruppen auf.

Tabelle 4. Lebervolumina vor Embolisation

	PVE-Gruppe (n=25)	TAE-Gruppe (n=25)	p-Wert
Lebergesamtvolumen vor Embolisation (ml)			
Median	1800	1790	0,55
(25 / 75. Perzentile)	(1605 / 2148)	(1445 / 2010)	
Volumen S II und III vor Embolisation (ml)			
Median	280	280	0,47
(25 / 75 Perzentile)	(245 / 345)	(210 / 320)	
relatives FLR (%)			
Median	16,23	16,09	0,79
(25 / 75 Perzentile)	(12,83 / 19,28)	(12,81 / 19,27)	

Abbildung 9. Boxplots: Lebergesamtvolumen, absolutes sowie relatives Volumen der Segmente II und III (FLR) der TAE und PVE-Gruppe vor Embolisation



Auch für die initiale Verteilung der erfassten Volumina in portalvenöser (PVE) und transarterieller (TAE) Embolisationsgruppe konnten im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung festgestellt werden.

4.2 PVE-Gruppe

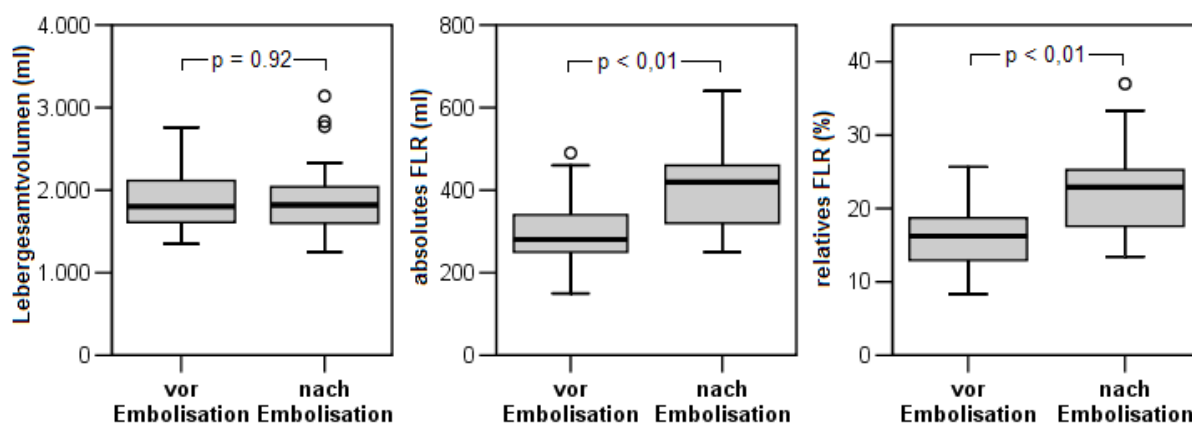
4.2.1 Hypertrophie

Es wurden die Veränderungen im Gesamtvolumen, FLR und der relativen Volumenverteilung erfasst. Die graphische Darstellung ist aus Abbildung 10 zu entnehmen. Mithilfe des Wilcoxon-Tests wurden die Ergebnisse anschließend auf Signifikanz geprüft (Tabelle 5).

Tabelle 5. Lebervolumina vor und nach Embolisation in der PVE-Gruppe (n=25)

	vor Embolisation	nach Embolisation	Δ absolut	p-Wert
Gesamtlebervolumen (ml)				
Median	1800	1820	10	0,92
(25 / 75 Perzentile)	(1605 / 2148)	(1560 / 2110)	(-160 / 135)	
Volumen S II und III (FLR) (ml)				
Median	280	420	110	< 0,01**
(25 / 75 Perzentile)	(245 / 345)	(320 / 470)	(40 / 170)	
relatives FLR (%)				
Median	16,23	22,96	5,24	< 0,01**
(25 / 75 Perzentile)	(12,83 / 19,28)	(17,47 / 25,44)	(3,24 / 9,42)	

Abbildung 10. Boxplots: absolutes Lebergesamtvolumen sowie absolutes und prozentuales FLR der PVE-Gruppe vor Embolisation



Das Gesamtlebervolumen innerhalb der PVE-Gruppe betrug im Median initial 1800ml und erhöhte sich nach Embolisation nicht signifikant auf 1820ml ($p=0,92$). Die absolute Zunahme des Gesamtlebervolumens lag im Median bei 10 ml. Die portalvenöse Embolisation führte jedoch zu einem statistisch hochsignifikanten Anstieg des FLR, ausgehend von im Median 280 ml vor Embolisation auf 420 ml nach Embolisation ($p<0,01$). Im Median betrug die absolute Zunahme 110 ml.

Im Sinne einer Verschiebung der Volumenverhältnisse zugunsten der nicht-embolisierten Segmente erhöhte sich der prozentuale Anteil des FLR am Gesamtlebervolumen ebenfalls hochsignifikant und stieg im Median von 16,23 Prozent auf 22,96 Prozent (p-Wert < 0,01).

4.2.2 Komplikationen

Im Verlauf der Studie entwickelte sich bei einem Patienten der V. portae Gruppe ein subkapsuläres, gallig-tingiertes Serom. Dieses war lediglich ein sonografischer Zufallsbefund, nicht therapiebedürftig und beeinflusste die Operabilität des Patienten nicht. Ansonsten traten keine Major-Komplikationen auf.

4.3 TAE-Gruppe

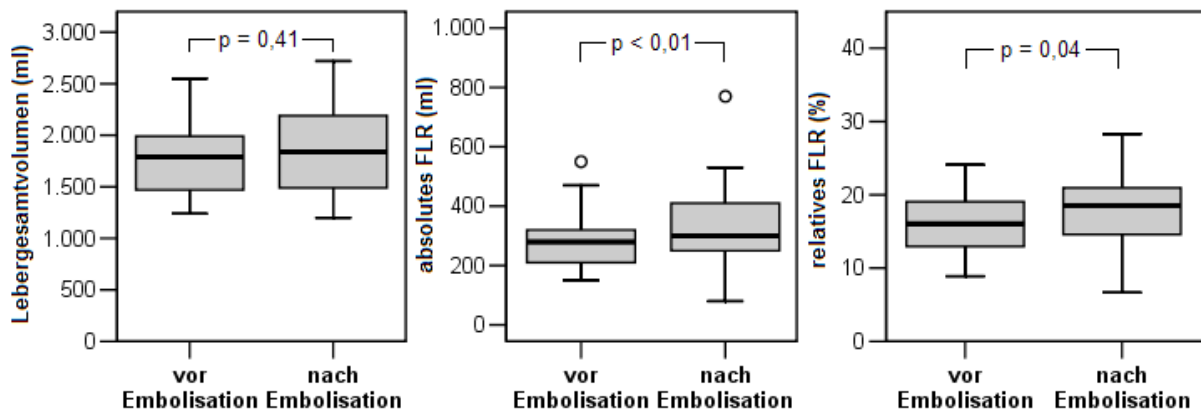
4.3.1 Hypertrophie

Mittels Wilcoxon-Test wurden Gesamtlebervolumen, FLR und prozentualer Anteil des FLR am Gesamtlebervolumen vor und nach Embolisation miteinander verglichen. Tabelle 6 zeigt die errechneten p-Werte, Abbildung 11 die Veränderungen der erfassten Parameter anhand von Boxplots.

Tabelle 6. Lebervolumina vor und nach Embolisation in der TAE-Gruppe (n=25)

	vor Embolisation	nach Embolisation	Δ absolut	p-Wert
Gesamtlebervolumen (ml)				
Median	1790	1840	-10	0,41
(25 / 75 Perzentile)	(1445 / 2010)	(1480 / 2195)	(-115 / 270)	
Volumen S II und III (FLR) (ml)				
Median	280	300	40	< 0,01**
(25 / 75 Perzentile)	(210 / 320)	(250 / 430)	(-5 / 80)	
relatives FLR (%)				
Median	16,09	18,56	1,63	0,04*
(25 / 75 Perzentile)	(12,81 / 19,27)	(14,11 / 20,96)	(0,03 / 3,53)	

Abbildung 11. Boxplots: absolutes Lebergesamtvolumen sowie absolutes und prozentuales FLR der TAE-Gruppe vor Embolisation



Der Median des Gesamtlebervolumens lag zum ersten Untersuchungszeitpunkt bei 1790 ml und stieg nach Embolisation auf 1840 ml an ohne statistische Signifikanz zu erreichen ($p=0,41$). Die absolute Änderung des Gesamtvolumens betrug im Median -10 ml. Der Median des Teilvolumens der Segmente II und III (FLR) stieg dagegen nach Embolisation signifikant von 280 ml auf 300 ml an, wobei der Median der absoluten Volumenzunahme 40 ml betrug ($p<0.01$)

Dies führte, wie bereits in der PVE-Gruppe beobachtet, zu einer Verschiebung der Volumenverhältnisse zugunsten des FLR. Der Median des prozentualen Anteils des FLR vom Gesamtlebervolumen stieg von 16,08 auf 18,56 Prozent. Dieser Anstieg war mit einem p-Wert von 0,04 statistisch signifikant.

4.3.2 Komplikationen

Im Beobachtungszeitraum kam es bei zwei der 25 Patienten dieser Therapiegruppe zu Komplikationen (8%) in Form von Abszessen im rechten Leberlappen. Klinische Symptome waren Schmerzen und Fieber. Es bestand in beiden Fällen die Indikation zur Punktion und Drainage, was eine vorzeitige, erneute Hospitalisierung der betroffenen Patienten notwendig machte. Die Operationsfähigkeit wurde nach adäquater Therapie allerdings nicht negativ beeinflusst.

4.4 Vergleich TAE versus PVE

PVE und TAE-Gruppe wurden hinsichtlich der erreichten Hypertrophierate und der Anzahl und Schwere auftretender Komplikationen miteinander verglichen. Initial unterschied sich das Patientenkollektiv beider Gruppen weder in der Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten, noch im Gesamtvolumen und FLR vor Embolisation signifikant voneinander. Auch die Beobachtungsintervalle in beiden Gruppen waren nicht signifikant verschieden. (siehe Punkt 4.1; Tabellen 3 und 4).

4.4.1 Hypertrophie

Zum Vergleich der erzielten Hypertrophieraten wurde der Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben angewandt auf die Variablen:

- Gesamtlebervolumen nach Embolisation;
- absolutes FLR nach Embolisation;
- absolute Zunahme des FLR;
- Zunahme des FLR normiert auf das Ausgangsvolumen

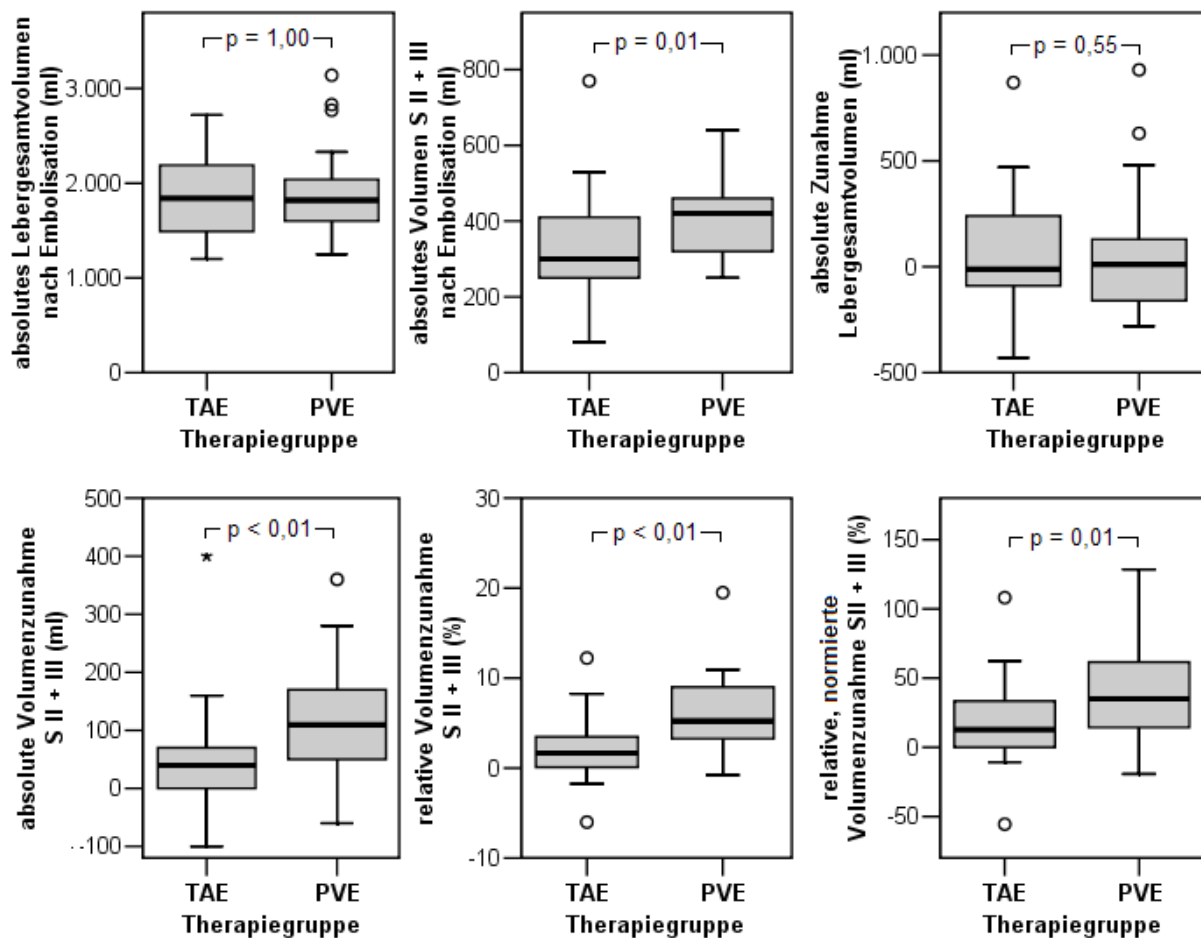
Weder für das Gesamtlebervolumen nach Embolisation noch dessen absolute Zunahme fand sich dabei ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Mediane für die Volumenwerte beider Gruppen lagen bei 1840 ml vs. 1820 ml. Auch zeigten weder die TAE-Gruppe, noch die PVE-Gruppe einen signifikanten Anstieg oder Abfall des Gesamtlebervolumens (siehe Punkte 4.2.1 und 4.3.1).

Hingegen war das Volumen der Lebersegmente II und III nach Embolisation in der PVE-Gruppe signifikant höher, als in der TAE-Gruppe ($p < 0.01$). Dementsprechend ergaben sich auch für die absolute Zunahme des FLR, sowie für das normierte FLR signifikant höhere Werte in der Pfortadergruppe. Die Darstellung dieser Werte ist in den folgenden Boxplots ersichtlich (Abb. 12).

Tabelle 7. relative, normierte Zunahme des FLR in der PVE und TAE-Gruppe (n=50)

	PVE-Gruppe (n=25)	TAE-Gruppe (n=25)	p-Wert
relative, normierte Zunahme FLR (%)			
Median	34,78	12,77	0,01**
(25 / 75. Perzentile)	(13,14 / 65,95)	(0 / 33,33)	

Abbildung 12. Boxplots: Lebergesamtvolumen und FLR nach Embolisation, absolute Zunahme des Lebergesamtvolumen, sowie absolute und relative / relative, normierte Zunahme des FLR gruppiert nach TAE und PVE-Gruppe



Sowohl das absolute FLR nach Embolisation, als auch die absolute, sowie relative, normierte Zunahme des FLR fielen in der PVE-Gruppe höher aus, als in der TAE-Gruppe. Für das absolute FLR wurden in der PVE-Gruppe nach Embolisation im Median 420 ml erreicht. Dieser Wert unterschied sich statistisch hochsignifikant von den erreichten Volumenwerten der TAE-Gruppe, welche im Median bei 300 ml lagen ($p = 0,01$). Die absolute Zunahme des FLR betrug in der PVE-Gruppe im Median 110 (40 / 170) ml, in der TAE-Gruppe lediglich 40 (-5 / 80) ml.

Auch dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$). Das entsprach für die PVE-Gruppe einer hochsignifikant stärkeren, relativen Zunahme des FLR um 5,24 (3,24 / 9,42) Prozentpunkte; als in der TAE-Gruppe, in welcher die prozentuale FLR-Zunahme 1,63 (0,03 / 3,53) Prozentpunkte betrug ($p < 0,01$). Normiert auf die Ausgangswerte bedeutet dies eine Zunahme des FLR um 34,78 % in der PVE-Gruppe. Dem entgegen steht eine Erhöhung des FLR um 12,77 % in der TAE-Gruppe. Auch dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch hochsignifikant ($p = 0,01$).

4.4.2 Komplikationen

In der PVE-Gruppe kam es therapiebedingt bei einem Patienten zur Ausbildung eines subkapsulären gallig-tingierten Seroms. Dem standen in der TAE-Gruppe 2 Abszesse des rechten Leberlappens gegenüber. Eine statistische Auswertung wurde bei der geringen Fallzahl nicht durchgeführt.

Tabelle 8. Komplikationen in beiden Gruppen (n=50)

	PVE-Gruppe	TAE-Gruppe
Abszess	0	2
Serom	1	0

5 Diskussion

5.1 Ergebnisse im Kontext gegenwärtiger Forschung

Die Embolisation der Pfortader zur Hypertrophieinduktion der zu erhaltenden Leber vor ausgedehnten Leberresektionen ist ein etabliertes klinisches Verfahren und wurde bereits in zahlreichen Studien und Meta-Analysen evaluiert (Abdalla et al., 2001; Abulkhir et al., 2008). Die transarterielle Embolisation ist in diesem Zusammenhang hingegen kein übliches Verfahren. Es existieren zwar auch hier Hinweise auf die Möglichkeit eine entsprechende Leberhypertrophie zu induzieren (Vogl et al., 1998), allerdings zeigten frühere Arbeiten, dass eine alleinige zentrale Unterbindung der arteriellen Blutzufuhr, etwa durch chirurgische Ligatur der A. hepatica, nicht ausreichend ist. Vielmehr kommt es rasch zur Ausbildung von arteriellen Kollateralen, die das embolisierte Gewebe weiterhin versorgen. Auch bleibt durch den weiter bestehenden Pfortaderzufluss der Großteil der hepatischen Blutversorgung erhalten. Vetelainen et al. zeigten an einem Rattenmodell, dass die alleinige Unterbindung der A. hepatica dextra zu keinem signifikanten Anstieg des Volumens des kontralateralen Leberlappens führte und auch eine Unterbindung der A. hepatica - zusätzlich zur PVE - keinen additiven Effekt in der Hypertrophierate des nicht-embolisierten Leberlappens aufwies (Vetelainen et al., 2006).

Die alleinige Embolisation der zentralen arteriellen Strombahn erzeugt somit keinen adäquaten Stimulus zur Hypertrophieinduktion. Komori et al. beschrieben 2004 jedoch einen 45-jährigen Patienten mit HCC des rechten Leberlappens, bei welchem es nach mehreren arteriellen, peripheren Chemoembolisationen des Tumors zu einer Atrophie des rechten Leberlappens mit konsekutiver Hypertrophie des linken Lappens kam (Komori et al., 2004). Sie erklärten dies mit einer Obstruktion der rechten Portalvene infolge lokaler Entzündungsvorgänge im Bereich der Gallengangsnekrosen. Bereits vier Jahre zuvor zeigten Nagino et al., dass auch eine arterielle Embolisation zu einer Hypertrophieinduktion führen kann. In zwei Fallberichten schilderten sie den ausbleibenden Effekt nach PVE bei zwei Patienten mit HCC (Nagino et al., 2000). Aufgrund einer deutlich eingeschränkten Leberfunktion kam es zu keiner nennenswerten Hypertrophie der Restleber. Beide Patienten wurden daraufhin einer selektiven, arteriellen Ethanol-Embolisation unterzogen.

Im Unterschied zu vorherigen Versuchen, eine Hypertrophie durch Ligatur zentraler, arterieller Gefäße zu induzieren, bedienten sich Nagino et al. einer Vorgehensweise die zu einer Embolisation der peripheren, arteriellen Strombahn führte. Bereits Kan et al. demonstrierten im Tiermodell, dass ein transarteriell appliziertes Embolisat retrograd in das portalvenöse System gelangen und dort eine der PVE vergleichbare Wirkung erzielen kann (Kan and Wallace, 1997). In den Fallberichten von Nagino et al. führte diese periphere Embolisation zu einer Zunahme des FLR um 215 cm³ bzw. 140 cm³. Im Vergleich mit unserer Arbeit liegt diese deutlich höher, als der von uns erreichte Effekt (Median: 40ml). Die erzielten Hypertrophieraten in diesen zwei Fallbeispielen sind jedoch aufgrund eines gänzlich unterschiedlichen Ansatzes nicht auf unsere Studie übertragbar. Zum einen verwendeten Nagino et al. ein anderes Embolisat (Ethanol), zum anderen wurden beide arteriellen Embolisationen nach bereits erfolgter PVE durchgeführt. Durch den Verschluss der sowohl portalvenösen als auch arteriellen Strombahn ist ein weit größerer Hypertrophiestimulus zu erwarten, als es in unserer Studie der Fall gewesen sein dürfte. Andererseits wird bei der Tumorembolisation ein selektiver Zugang gewählt und zumeist nur das tumorversorgende Gefäß embolisiert. In unserer Arbeit umfasste die Embolisation jedoch den kompletten rechten Leberlappen. Beide Ergebnisse sind somit nicht ohne weiteres aufeinander übertragbar, beruhen jedoch auf dem gleichen physiologischen Prinzip. Sie sind somit nur methodisch, nicht aber quantitativ vergleichbar.

Im Gegensatz zur TAE stimmen die von uns erhobenen Daten bezüglich der Zunahme des FLR nach PVE weitgehend mit denen anderer Autoren überein. So führten Madoff et al. eine Studie an 26 Patienten mit verschiedenen Lebermalignomen (Metastasen, Cholangiokarzinom, Gallenblasen-Karzinom oder hepatozelluläres Karzinom) durch. Eine perkutane Pfortaderembolisation wurde dann durchgeführt, wenn das präoperativ ermittelte FLR - bestehend aus den Lebersegmenten I - III, sowie in fünf Fällen zusätzlich dem Segment IV - weniger als 25% betrug. Zur Embolisation des rechten Pfortadersystems wurden PVA-Partikel, sowie zentral platzierte Coils verwendet. Die volumetrische Messung der Leber erfolgte jeweils direkt vor, sowie zwei bis vier Wochen nach Embolisation anhand computertomografischer Untersuchungen. Weiterhin erfassten sie auftretende Komplikationen. In dieser Arbeit wurde eine mittlere Zunahme des FLR von 113 cm³ (von im Mittel 325 cm³ auf 458,06 cm³) erreicht (Madoff et al., 2003). Dies entsprach einer Zunahme um 41,1%. Komplikationen nach PVE traten bei zwei Patienten auf.

Bei einem Patienten kam es zur Ausbildung einer beidseitigen Pfortaderthrombose, welche mit r-TPA-Infusionen (rekombinanter Gewebs-Plasminogen-Aktivator) erfolgreich therapiert werden konnte. Ein weiterer Patient entwickelte ein subkapsuläres Hämatom. In beiden Fällen beeinflussten die Komplikationen die planmäßige Durchführung der Resektion nicht.

Eine andere prospektive Studie zur Vergrößerung des FLR nach Embolisation wurde von Farges et al. publiziert. Sie führten an 27 Patienten, welche für eine rechtsseitige Hemihepatektomie aufgrund maligner Lebererkrankungen (primäre Lebermalignome oder Metastasen) geplant waren, eine präoperative Pfortaderembolisation über einen kontralateralen, transhepatischen Zugang durch (Farges et al., 2003). Das nach Embolisation verbleibende Lebervolumen entsprach somit dem linken Leberlappen. Weiterhin unterteilten sie das Patientenkollektiv entsprechend der Leberfunktion in Patienten mit oder ohne Einschränkung der Leberfunktion. Bei Patienten mit normaler Leberfunktion stieg das FLR nach Embolisation im Median um 44%, entsprechend einer Zunahme um 184 ml (von 442 ml auf 626 ml). Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erreichten lediglich eine Zunahme des FLR im Median um 35%, beziehungsweise um 117 ml (von 488 ml auf 605 ml). Bei zwei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion blieb eine Hypertrophieinduktion nach PVE aus.

Mit im Median 110 ml Volumenzunahme des FLR wurden in unserer Untersuchung im Vergleich zur Studie von Madoff et al. ähnliche Ergebnisse nach Embolisation der Pfortader erreicht. Auch die prozentuale, normierte Volumenzunahme von 34% liegt nur geringfügig unterhalb der Werte dieser Arbeit. Im Vergleich zur Studie von Farges et al. erreichte unsere Arbeitsgruppe jedoch deutlich geringere Werte, sowohl was die absolute, als auch die relative Volumenzunahme des FLR betrifft. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass in unserem Patientenkollektiv das FLR lediglich die Segmente II und III umfasst, während Madoff et al. regelhaft das Segment I sowie in fünf Fällen zusätzlich das Segment IV mit einbezogen. Farges et al. bestimmten als FLR sogar den gesamten linken Leberlappen. Somit wurden hier unterschiedliche Leberanteile verglichen. Folgerichtig ist bei einem anatomisch geringerem FLR auch nur eine geringere, absolute Hypertrophie zu erreichen. Weiterhin setzte sich das Studienkollektiv der beiden Vergleichsarbeiten aus Patienten mit anderen malignen Grunderkrankungen als Cholangiokarzinomen zusammen. Die in unserem Patientenkollektiv regelhaft vorhandene Cholestase im Rahmen einer tumorbedingten Gallenwegsstenose führt zu einer Einschränkung der Leberfunktion,

so dass bei einem Vergleich mit der Arbeit von Farges et al. die Patientengruppe mit eingeschränkter Leberfunktion eher unseren Voraussetzungen entspricht. Beschränkt man sich auf diese Untergruppierung, so zeigt sich, dass die von uns erzielten, prozentualen Volumenzunahmen denen der Arbeit von Farges et al. gleichwertig sind.

Im Rahmen der Durchführung der portalvenösen Embolisation trat bei einem der 25 Patienten unseres Kollektives ein subkapsuläres Serom auf. Dieses war die einzige beobachtete Komplikation während des Untersuchungszeitraumes und entspricht einer Häufigkeit von 4%. In anderen Arbeiten zur Erfassung der Komplikationsraten der portalvenösen Embolisation wurden wechselnde Häufigkeiten ermittelt. Kodama et al. veröffentlichten eine Studie, die an 46 Patienten, bei denen eine PVE durchgeführt worden war, die Komplikationsrate untersuchte (Kodama et al., 2002). In dieser Studie traten bei 14,9% der Prozeduren (7 von 47 Embolisationen) Komplikationen auf. Diese umfassten zwei Pneumothoraces, zwei subkapsuläre Hämatomate, arterielle Fehlpunktion sowie ein Pseudoaneurysma, Hämobilie und eine Thrombose der Pfortader. Des weiteren beschrieben Di Stefano et al. in einem Kollektiv von 188 Patienten, welche einer PVE unterzogen wurden, insgesamt 12 Komplikationen (6%), sowie 12 unerwünschte, zufällig detektierte Ereignisse (Di Stefano et al., 2005). Komplikationen beinhalteten hier Pfortaderthrombosen und Embolieverschleppung in die FLR-versorgenden Gefäße, Hämoperitoneum, Hämobilie, vorübergehendes Leberversagen sowie die Ruptur einer Metastase in die Gallenblase. Die in unserer Studie beobachtete Häufigkeit an Komplikationen im Rahmen einer PVE liegt unter der anderer Studien. Es muss hier jedoch berücksichtigt werden, dass in unsere Arbeit nur wenige Patienten eingeschlossen wurden und außerdem die Erfassung von Komplikationen nicht primärer Endpunkt der Untersuchung war, so dass eine abschließende Aussage über die Komplikationshäufigkeit nicht getroffen werden kann.

In der Gruppe der transarteriellen Embolisation entwickelten zwei der 25 Patienten (8%) im Verlauf unserer Studie einen Leberabszess. Da es bisher zum Thema der transarteriellen Embolisation bei Klatskin-Tumoren keine ausreichenden Daten gibt, mussten von uns Untersuchungen zur TAE bei anderen Krankheitsentitäten als Vergleichsbasis herangezogen werden. So wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Leberabszessen nach transarterieller Intervention bei Patienten mit HCC in einer Studie von Chen et al. mit etwa 1% angegeben (Chen et al., 1999).

Die Anzahl aller symptomatischen Bakteriämien in dieser Untersuchung betrug 7%. In einer weiteren Studie von de Baere et al. wurden nach 489 durchgeführten, transarteriellen Embolisationen insgesamt drei Leberabszesse beobachtet, was einer Wahrscheinlichkeit von knapp 0,6% entspricht. In beiden Fällen liegt die Rate dieser Komplikation deutlich niedriger, als in unserer Arbeit. Da diese Studien jedoch nicht an Patienten mit Klatskintumoren durchgeführt wurden, besteht eine Einschränkung im direkten Vergleich. Extrahepatische Cholangiokarzinome affizieren direkt die Integrität der Gallenwege, während beim Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms oder aber intrahepatischer Metastasen die Gallenwege primär nicht involviert sind. Kommt es infolge einer transarteriellen Embolisation zum Versiegen der nutritiven Versorgung der Gallenwege, so betrifft dieser Perfusionsausfall bei Patienten mit Cholangiokarzinomen bereits vorgeschädigtes Gewebe mit geringerer Ischämietoleranz. Bei primären Lebertumoren oder hepatischen Metastasen sind die Gallenwege zumeist noch intakt. Weiterhin besteht aufgrund einer oftmals vorhandenen, tumorbedingten Stenose eine Cholestase in den betroffenen Gallenwegen. Die aufgestaute, bakteriell besiedelte Gallenflüssigkeit kann bei einer Schädigung des Gangsystems schneller freigesetzt werden, was eine Abszedierung ebenfalls vorantreibt. Außerdem wird bei der Chemoembolisation zur Tumorablation ein selektiver Ansatz gewählt, teilweise werden lediglich die tumorversorgenden Gefäßsegmente embolisiert, was den Schaden an den Gallengängen nochmals geringer hält, als die Embolisation eines kompletten Leberlappens. Dies könnte unserer Ansicht nach die deutlich höhere Rate an Leberabszessen in unserer Studie ausreichend erklären.

5.2 Bewertung der Methoden

Primäre maligne Läsionen von Leberparenchym und Gallenwegssystem sowie metastatische Absiedelungen anderweitig lokalisierter Malignome innerhalb der Leber sind nur mittels radikaler chirurgischer Vorgehensweise potentiell kurativ zu therapieren. Dieser Radikalität fallen dabei oft große Mengen an funktionellem Lebergewebe zum Opfer, so dass postoperativ bei zu geringer, verbleibender Parenchymreserve ein akutes Leberversagen droht. Die Entscheidung für oder gegen einen chirurgischen Eingriff ist daher immer eine Abwägung zwischen notwendiger Radikalität auf der einen Seite, und größtmöglicher Parenchymschonung auf der anderen. Präoperative Verfahren zur Vergrößerung des verbleibenden Lebervolumens sind daher von essentieller Bedeutung für die Heilung von Patienten mit ausgedehnten Lebermalignomen. Dabei müssen von Techniken, die zur Hypertrophieinduktion eingesetzt werden, generell drei Eigenschaften gefordert werden. Zum einen muss die angewandte Methode zu einer Hypertrophie führen, d.h. sie muss effektiv sein. Außerdem muss die Methodik mit kleinst möglichem Aufwand das maximal mögliche Ergebnis erzielen, d.h., sie muss effizient sein. Und schließlich dürfen keine methodikbedingten Komplikationen auftreten, die eine Resektabilität in der Folge gefährden.

Die vorliegende, prospektive Studie untersuchte die Verfahren der Pfortaderembolisation und der A. hepatica-Embolisation hinsichtlich dieser 3 Punkte und verglich beide Therapiegruppen miteinander. Ziel der Arbeit war es eine Empfehlung über die Vorgehensweise zur Hypertrophieinduktion zu geben.

Um eine statistisch valide Aussage treffen zu können, ist für eine prospektive Studie wie die unsere eine Randomisierung zwingend erforderlich, um eventuelle Einflussfaktoren, die einen Effekt auf die Verteilung der Ergebnisse haben können, möglichst gleichmäßig auf beide Gruppen zu verteilen und ihren Einfluss dadurch abzuschwächen. Das Verfahren der Zulosung des Therapiearmes mittels verschlossener Briefumschläge ist dabei ein häufig praktiziertes Vorgehen. Die Doppelverblindung sollte eventuellen Beobachtungs-Bias entgegenwirken. Die geringe Gruppengröße in beiden Therapiearmen erklärt sich aus dem sehr stark selektierten Patientengut. Aufgrund der geringen Inzidenz von Klatskintumoren und der oftmals initialen Inoperabilität erfüllten nur wenige Patienten die Einschlusskriterien für diese Studie.

Als primärer Endpunkt wurde die Erfassung von Lebervolumina definiert. Absolute Volumenwerte liefern dabei lediglich eine Aussage darüber ob eine Hypertrophieinduktion erreicht werden konnte oder nicht, wobei das Gesamtlebervolumen eine ungeeignete Größe ist, da eine Volumenzunahme des linken Leberlappens durch die einsetzende Atrophie des rechten Leberlappens maskiert werden kann. Besser erscheint es, die Volumenzunahme im Verhältnis zu den Ausgangswerten zu beurteilen, da nicht die absolute Volumenzunahme über die postoperative Leberfunktion entscheidet, sondern der Prozentsatz des verbleibenden Lebergewebes. Das zur Erfassung der Lebervolumina verwendete Messinstrument, die Computertomografie mittels Mehrzeilen-Computertomografen, ist ein etabliertes Verfahren das eine gute Vermessung von Organvolumina ermöglicht und dank schneller Scanzeiten nur wenige Artefakte aufweist. Die Erfassung der einzelnen Lebervolumina erfolgte mithilfe der nichtkommerziellen Software „Medical Image Editor 2.3“ anhand der summation-of-areas Methode (Breiman et al., 1982). Dieses Vorgehen wurde in vorangegangenen Arbeiten der Abteilungen Radiologie und Allgemein, Viszeral und Transplantationschirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum validiert (Lemke et al., 1997;Lemke et al., 2006).

1997 wurde von Lemke et al. eine Studie veröffentlicht, welche die Genauigkeit der computertomografischen Volumetrie zur Vorhersage des Lebervolumens nach Transplantation untersuchte. Dazu wurde bei 52 Patienten, welche einer orthotopen Lebertransplantation zugeführt worden waren, retrospektiv das präoperative Lebervolumen basierend auf konventionellen Spiral-CT-Aufnahmen berechnet. Diese Berechnungen wurden mit den Volumina, welche intraoperativ anhand von Gewichts- und Dichtemessung mittels der Wasserverdrängungsmethode ermittelt wurden, verglichen. Für diese ersten Versuche ergaben sich gute Ergebnisse. Bei einer normalen Dichte des Lebergewebes lagen 68-86% der errechneten Volumenwerte innerhalb akzeptabler Toleranzgrenzen bezüglich des tatsächlichen Volumens (Lemke et al., 1997). In einer späteren Untersuchung der gleichen Arbeitsgruppe wurden in einer prospektiven Studie 8 Männer und 8 Frauen computertomografisch vor einer geplanten Leberlebenspende untersucht. Anhand der in der CT gewonnenen Bilddatensätze wurde das Volumen des rechten Leberlappens mit der oben genannten Methode bestimmt und die gewonnenen Ergebnisse mit dem intraoperativ per Gewichts- und Dichtebestimmung ermittelten Volumen verglichen.

Zwischen allen korrespondierenden prä- und intraoperativ ermittelten Daten gab es eine statistisch hochsignifikante Korrelation (Lemke et al., 2006). Damit sehen wir sowohl die CT als Messinstrument, als auch die verwendete Software als validiert zur Datenerhebung an.

Obgleich das Gesamtlebervolumen sich nicht signifikant erhöhte, fand sich für beide Methoden eine Zunahme des Volumens der nicht-embolisierten Lebersegmente. Diese betrug im Median für die TAE-Gruppe 40 ml, für die PVE-Gruppe 110 ml. Die Zunahme des FLR war für beide Gruppen hochsignifikant (jeweils $p < 0,01$). Sowohl die Embolisation der Pfortader, als auch der A. hepatica sind somit effektive Verfahren zur Hypertrophieinduktion des nicht-embolisierten Lebergewebes. Die Zunahme des FLR war jedoch in der TAE-Gruppe signifikant niedriger als in der PVE-Gruppe, im Mittel um 70 ml. Die zu erreichende Hypertrophierate ist somit für das Verfahren der Pfortaderembolisation größer, als für die Embolisation der A. hepatica.

Die im Rahmen dieser Arbeit bei Embolisation regelhaft durchgeführte endoskopische oder perkutane Stentimplantation zur Entlastung der Gallenwege der zu erhaltenden Lebersegmente geschah aus der Überlegung heraus, die negativen Auswirkungen der Cholestase auf die Regeneration des FLR zu reduzieren (Belghiti and Ogata, 2005). Sowohl perkutanes als auch endoskopisches Vorgehen sind dabei von den generellen Komplikationsraten her vergleichbar (Oberholzer et al., 2002). Die primäre Erfolgsrate liegt beim perkutanen Interventionsansatz allerdings höher (Paik et al., 2008). Von manchen Autoren wird die Ansicht vertreten, dass bei allen potentiell R0-resezierbaren Cholangiokarzinomen eine präoperative, perkutane Gallenwegsdrainage vermieden werden sollte (Chapman et al., 1989) da das Risiko der Tumorausssaat entlang des Stichkanals besteht und somit eine zuvor lokal begrenzte Tumorverteilung in eine nicht mehr kurativ zu resezierende Situation überführt werden könnte. Hierbei handelt es sich um eine schwerwiegende Komplikation, welche potentiell die Resektabilität herabsetzen und damit die Prognose des Patienten verschlechtern kann. Verschiedene Studien zu diesem Thema geben unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten an, die von 0,6% bis 6% (Chapman et al., 1989; Sakata et al., 2005) reichen.

Diese Aussagen beziehen sich jedoch primär auf Lebermalignome und sind nicht unmittelbar auf Patienten mit Klatskintumoren übertragbar, da in diesem Patientenkollektiv der von perkutan zu durchdringende Gewebsanteil normalerweise nicht tumortragend ist und daher auch keine Zellverschleppung stattfinden kann.

Allerdings entwickelten im Rahmen unserer Studie zwei Patienten aus der TAE-Gruppe einen therapiebedürftigen Abszess im embolisierten Leberlappen. Diese Komplikation trat bei keinem der Patienten aus der Pfortadergruppe auf. Leberabszesse sind nach Chemoembolisation bei primären Leberzelltumoren eine seltene, jedoch typische Komplikation (Ong et al., 2004). Nach Verschluss der arteriellen Strombahn kommt es vor allem zu einem Ausfall der Perfusion der Gallenwege. Besteht - wie bei Klatskintumoren - aufgrund einer Stenose im Bereich der Hepatikusgabel zusätzlich eine Cholestase, so führt die nach arterieller Embolisation eintretende Ischämie mit Schädigung der gestauten Gallenwege zur Freisetzung von Gallebestandteilen in das umliegende Gewebe. Diese erzeugen dort gemeinsam mit der in den Gallenwegen oftmals vorhandenen bakteriellen Besiedelung eine Entzündungsreaktion, welche sich im abgekapselten Zustand als Abszess manifestiert. Anhand dieser Rationale muss angenommen werden, dass die transarterielle Leberembolisation methodikbedingt diese Komplikation besitzt.

Auch die perkutane, transhepatische Punktion und anschließende Embolisation der Pfortader kann zu Komplikationen führen. Da hier keine Entlastung der Cholestase des zu embolisierenden Leberlappens durchgeführt wurde, ist grundsätzlich ein Austritt von Gallenflüssigkeit aus den Punktionskanal möglich. Dieses trat jedoch aufgrund des sorgfältigen Verschlusses des Kanals mittels Fibrinkleber nicht auf. Gallenflüssigkeit besitzt zudem eine sehr starke Thrombogenität. Im Falle einer Verschleppung von Gallenflüssigkeit in die Blutbahn im Rahmen der Punktion wäre eine massive Aktivierung des Gerinnungssystems mit nachfolgender Thromboseentstehung zu befürchten gewesen. Lediglich bei einem Patienten der PVE-Gruppe kam es im Verlauf zu einem gering ausgeprägtem, subkapsulären Serom. Dieses war zu keinem Zeitpunkt therapiebedürftig und hatte keinen Einfluss auf den Operationszeitpunkt.

In der Gesamtschau des untersuchten Patientenkollektives war die portalvenöse Embolisation gegenüber der transarteriellen Vorgehensweise durch eine höhere Effizienz, Effektivität und Sicherheit gekennzeichnet.

5.3 Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war es, die Embolisation von A. hepatica und Pfortader als Technik zur Hypertrophieinduktion des FLR bei Patienten mit fortgeschrittenen Klatskin-Tumoren hinsichtlich Effektivität, Effizienz und Komplikationsträchtigkeit vor erweiterter Leberteileresektion zu vergleichen. Die von uns erhobenen Daten zeigen dabei, dass beide Verfahren eine Zunahme des zu erhaltenen Leberparenchyms (FLR) bewirken. In der vorliegenden Untersuchung war aufgrund der signifikant höheren Effizienz und der geringeren Komplikationen die PVE der TAE überlegen. Die PVE führte zu einer signifikant höheren Zunahme des FLR bei weniger Komplikationen. Dennoch scheint es gerechtfertigt, der transarteriellen Embolisation weitere Forschung zu widmen. Eine Kombination beider Verfahren lässt einen additiven Effekt auf die Hypertrophierate des FLR erwarten, die von Nagino et al. berichteten Ergebnisse nach TAE im Anschluss an eine PVE lassen dieses Vorgehen möglich erscheinen. Die Komplikationsraten bei einem derartigen Vorgehen sind jedoch unklar. Auch scheint es bezogen auf die Ergebnisse unserer Studie, gerechtfertigt, in Einzelfällen, z.B. wenn eine Embolisation der Pfortader technisch nicht durchführbar ist, eine Embolisation der Leberarterie zur präoperativen Leberhypertrophieinduktion durchzuführen.

6 Zusammenfassung

Die Prognose von Patienten mit Klatskin-Tumoren hängt wesentlich von den Möglichkeiten einer kurativen Resektion ab. Die En-Block Resektion der betroffenen Gallenwege sowie der zugehörigen Lebersegmente ist gegenwärtig die einzige Möglichkeit eine R0-Resektion zu erreichen und damit eine potentielle Heilung herbeizuführen. Um eine radikale Resektion der Leber zu ermöglichen und dennoch eine ausreichende Parenchymreserve zu erhalten, existieren präoperative Maßnahmen zur Hypertrophieinduktion der verbleibenden Lebersegmente. Hierbei stellt die Pfortaderembolisation ein effektives Verfahren zur präoperativen Hypertrophieinduktion der Leber dar, welches die intraoperative Sicherheit für die angestrebte kurative Leberchirurgie erhöht und die postoperative Mortalität senkt. Aber auch die präoperative transarterielle Embolisation der A. hepatica eröffnet Möglichkeiten zur Erzielung einer hepatischen Hypertrophieinduktion vor erweiterter Leberresektion.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der Technik der rechtsseitigen Pfortaderembolisation (PVE) mit der transarteriellen Embolisation über die A. hepatica dextra (TAE) zur Hypertrophieinduktion bei Patienten mit Klatskin-Tumoren vor geplanter, erweiterter Hemihepatektomie verglichen. Dazu wurden in einer prospektiven randomisierten Untersuchung an 50 Patienten mit Klatskin-Tumoren je 25 Patienten präoperativ einer portalvenösen oder transarteriellen Embolisation des rechten Leberlappens mit PVA-Partikeln/Coils zugeführt. Die Volumina der einzelnen Leberlappen wurde sowohl direkt vor Embolisation, als auch vier Wochen später CT-volumetrisch erfasst. Es zeigte sich, dass es zu keiner signifikanten Erhöhung des Gesamtlebervolumen kam. Jedoch fand sich für beide Methoden eine hochsignifikante Zunahme des Volumens der nicht-embolisierten linksseitigen Lebersegmente ($p < 0,01$). Diese betrug im Median für die TAE-Gruppe 40 (-5 / 80) ml, für die PVE-Gruppe 110 (40 / 170) ml. Normiert auf die Ausgangswerte bedeutet dies eine Zunahme des FLR im Median um 34,78 % in der PVE-Gruppe und im Median um 12,77 % in der TAE-Gruppe. Der Unterschied zwischen PVE und TAE-Gruppe war statistisch hochsignifikant ($p = 0,01$). Im Rahmen der portalvenösen Embolisation kam es zum Auftreten eines subkapsulären Seroms, nach transarterieller Embolisation entwickelten zwei Patienten einen therapiebedürftigen Leberabszess.

Sowohl die Embolisation der Pfortader als auch der A. hepatica haben sich in dieser Arbeit als effektive Verfahren zur Hypertrophieinduktion des nicht-embolisierten Lebergewebes herausgestellt. Die Zunahme des FLR war jedoch in der TAE-Gruppe signifikant niedriger als in der PVE-Gruppe (im Median um 70 ml). Die erzielbare Hypertrophierate war somit für das Verfahren der Pfortaderembolisation größer als für die Embolisation der A. hepatica. Die Anzahl an aufgetretenen Komplikationen waren in beiden Therapiearmen gering und in der PVE-Gruppe etwas niedriger als in der TAE-Gruppe. Zusammenfassend zeichnete sich in der vorliegenden Untersuchung zur präoperativen hepatischen Hypertrophieinduktion bei Patienten mit Klatskin-Tumoren die portalvenöse Embolisation im Vergleich zur transarteriellen Vorgehensweise durch eine höhere Effizienz und Effektivität aus.

7 Literaturverzeichnis

- Abdalla, E. K., M. E. Hicks and J. N. Vauthey, Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects, *Br. J. Surg.*, 88(2), 165-175, 2001.
- Abulkhir, A., P. Limongelli, A. J. Healey, O. Damrah, P. Tait, J. Jackson, N. Habib and L. R. Jiao, Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis, *Ann. Surg.*, 247(1), 49-57, 2008.
- Alfke, H., B. Alfke, J. J. Froelich, K. J. Klose and H. J. Wagner, [Treatment of malignant biliary occlusion by means of transhepatic percutaneous biliary drainage with insertion of metal stents--results of an 8-year follow-up and analysis of the prognostic parameters], *Rofo*, 175(8), 1125-1129, 2003.
- Aloia, T. A., C. Charnsangavej, S. Faria, D. Ribero, E. K. Abdalla, J. N. Vauthey and S. A. Curley, High-resolution computed tomography accurately predicts resectability in hilar cholangiocarcinoma, *Am. J. Surg.*, 193(6), 702-706, 2007.
- Azoulay, D., D. Castaing, A. Smail, R. Adam, V. Cailliez, A. Laurent, A. Lemoine and H. Bismuth, Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization, *Ann. Surg.*, 231(4), 480-486, 2000.
- Belghiti, J., Arguments for a selective approach of preoperative portal vein embolization before major hepatic resection, *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.*, 11(1), 21-24, 2004.
- Belghiti, J. and S. Ogata, Preoperative optimization of the liver for resection in patients with hilar cholangiocarcinoma, *HPB (Oxford)*, 7(4), 252-253, 2005.
- Bergquist, A., H. Glaumann, P. Stal, G. S. Wang and U. Broome, Biliary dysplasia, cell proliferation and nuclear DNA-fragmentation in primary sclerosing cholangitis with and without cholangiocarcinoma, *J. Intern. Med.*, 249(1), 69-75, 2001.
- Breiman, R. S., J. W. Beck, M. Korobkin, R. Glenny, O. E. Akwari, D. K. Heaston, A. V. Moore and P. C. Ram, Volume determinations using computed tomography, *AJR Am. J. Roentgenol.*, 138(2), 329-333, 1982.
- Burger, I., K. Hong, R. Schulick, C. Georgiades, P. Thuluvath, M. Choti, I. Kamel and J. F. Geschwind, Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 16(3), 353-361, 2005.
- Caddy, G. R. and R. Y. Chen, Current clinical applications of endoscopic ultrasound, *ANZ. J. Surg.*, 77(3), 101-111, 2007.

- Calhoun, P. S., B. S. Kuszyk, D. G. Heath, J. C. Carley and E. K. Fishman, Three-dimensional volume rendering of spiral CT data: theory and method, *Radiographics*, 19(3), 745-764, 1999.
- Capussotti, L., A. Muratore, R. Polastri, A. Ferrero and P. Massucco, Liver resection for hilar cholangiocarcinoma: in-hospital mortality and longterm survival, *J. Am. Coll. Surg.*, 195(5), 641-647, 2002.
- Carriaga, M. T. and D. E. Henson, Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas, *Cancer*, 75(1 Suppl), 171-190, 1995.
- Chahal, P. and T. H. Baron, Endoscopic palliation of cholangiocarcinoma, *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 22(5), 551-560, 2006.
- Chapman, R. W., Risk factors for biliary tract carcinogenesis, *Ann. Oncol.*, 10 Suppl 4, 308-311, 1999.
- Chapman, W. C., K. W. Sharp, F. Weaver and J. L. Sawyers, Tumor seeding from percutaneous biliary catheters, *Ann. Surg.*, 209(6), 708-713, 1989.
- Charnsangavej, C., V. P. Chuang, S. Wallace, C. S. Soo and T. Bowers, Angiographic classification of hepatic arterial collaterals, *Radiology*, 144(3), 485-494, 1982.
- Chen, C., Y. M. Tsang, P. R. Hsueh, G. T. Huang, P. M. Yang, J. C. Sheu, M. Y. Lai, P. J. Chen and D. S. Chen, Bacterial infections associated with hepatic arteriography and transarterial embolization for hepatocellular carcinoma: a prospective study, *Clin. Infect. Dis.*, 29(1), 161-166, 1999.
- De Palma, G. D., S. Masone, M. Rega, I. Simeoli, F. Salvatori, S. Siciliano, F. Maione, V. Girardi, M. Celiento and G. Persico, Endoscopic approach to malignant strictures at the hepatic hilum, *World J. Gastroenterol.*, 13(30), 4042-4045, 2007.
- Della, T. G., G. Pasquini, S. Pilotti, L. Alasio, E. Civelli, G. Cozzi, M. Milella, M. Salvetti, M. A. Pierotti and A. Severini, TP53 mutations and mdm2 protein overexpression in cholangiocarcinomas, *Diagn. Mol. Pathol.*, 9(1), 41-46, 2000.
- Di Stefano, D. R., B. T. de, A. Denys, A. Hakime, G. Gorin, M. Gillet, J. Saric, H. Trillaud, P. Petit, J. M. Bartoli, D. Elias and J. R. Delpero, Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients, *Radiology*, 234(2), 625-630, 2005.
- Dietrich, C. F., D. Schreiber-Dietrich, G. Schuessler and A. Ignee, [Contrast enhanced ultrasound of the liver--state of the art], *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 132(22), 1225-1231, 2007.

- Dinkel, H. P. and J. Triller, [Primary and long-term success of percutaneous biliary metallic endoprotheses (Wallstents) in malignant obstructive jaundice], *Rofo*, 173(12), 1072-1078, 2001.
- Endo, K., B. I. Yoon, C. Pairojkul, A. J. Demetris and A. E. Sirica, ERBB-2 overexpression and cyclooxygenase-2 up-regulation in human cholangiocarcinoma and risk conditions, *Hepatology*, 36(2), 439-450, 2002.
- Farges, O., J. Belghiti, R. Kianmanesh, J. M. Regimbeau, R. Santoro, V. Vilgrain, A. Denys and A. Sauvanet, Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial, *Ann. Surg.*, 237(2), 208-217, 2003.
- Feverly, J., C. Verslype, G. Lai, R. Aerts and S. W. Van, Incidence, Diagnosis, and Therapy of Cholangiocarcinoma in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis, *Dig. Dis. Sci.*, 2007.
- Figueras, J., L. Llado, C. Valls, T. Serrano, E. Ramos, J. Fabregat, A. Rafecas, J. Torras and E. Jaurrieta, Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma, *Liver Transpl.*, 6(6), 786-794, 2000.
- Foley, W. D., Special focus session: multidetector CT: abdominal visceral imaging, *Radiographics*, 22(3), 701-719, 2002.
- Foley, W. D., L. L. Berland, T. L. Lawson, D. F. Smith and M. K. Thorsen, Contrast enhancement technique for dynamic hepatic computed tomographic scanning, *Radiology*, 147(3), 797-803, 1983.
- Gerhards, M. F., T. M. van Gulik, L. T. de Wit, H. Obertop and D. J. Gouma, Evaluation of morbidity and mortality after resection for hilar cholangiocarcinoma--a single center experience, *Surgery*, 127(4), 395-404, 2000.
- Gores, G. J., Early detection and treatment of cholangiocarcinoma, *Liver Transpl.*, 6(6 Suppl 2), S30-S34, 2000.
- Huang, J. Y., W. Z. Yang, J. J. Li, N. Jiang and Q. B. Zheng, Portal vein embolization induces compensatory hypertrophy of remnant liver, *World J. Gastroenterol.*, 12(3), 408-414, 2006.
- Jaiswal, M., N. F. LaRusso, L. J. Burgart and G. J. Gores, Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism, *Cancer Res.*, 60(1), 184-190, 2000.
- Jaiswal, M., N. F. LaRusso and G. J. Gores, Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis, *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol*, 281(3), G626-G634, 2001.

- Jarnagin, W. R., Y. Fong, R. P. Dematteo, M. Gonen, E. C. Burke, B. J. Bodniewicz, B. M. Youssef, D. Klimstra and L. H. Blumgart, Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma, *Ann. Surg.*, 234(4), 507-517, 2001.
- Kan, Z., K. Ivancev and A. Lunderquist, Peribiliary plexa--important pathways for shunting of iodized oil and silicon rubber solution from the hepatic artery to the portal vein. An experimental study in rats, *Invest Radiol.*, 29(7), 671-676, 1994.
- Kan, Z. and S. Wallace, Transcatheter liver lobar ablation: an experimental trial in an animal model, *Eur. Radiol.*, 7(7), 1071-1075, 1997.
- Khan, S. A., B. R. Davidson, R. Goldin, S. P. Pereira, W. M. Rosenberg, S. D. Taylor-Robinson, A. V. Thillainayagam, H. C. Thomas, M. R. Thursz and H. Wasan, Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document, *Gut*, 51 Suppl 6, VI1-VI9, 2002.
- Klatskin, G., ADENOCARCINOMA OF THE HEPATIC DUCT AT ITS BIFURCATION WITHIN THE PORTA HEPATIS. AN UNUSUAL TUMOR WITH DISTINCTIVE CLINICAL AND PATHOLOGICAL FEATURES, *Am. J. Med.*, 38, 241-256, 1965.
- Kobayashi, M., K. Ikeda, S. Saitoh, F. Suzuki, A. Tsubota, Y. Suzuki, Y. Arase, N. Murashima, K. Chayama and H. Kumada, Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis, *Cancer*, 88(11), 2471-2477, 2000.
- Kodama, Y., T. Shimizu, H. Endo, N. Miyamoto and K. Miyasaka, Complications of percutaneous transhepatic portal vein embolization, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 13(12), 1233-1237, 2002.
- Koehler, R. E., M. Korobkin and F. Lewis, Arteriographic demonstration of collateral arterial supply to the liver after hepatic artery ligation, *Radiology*, 117(1), 49-54, 1975.
- Komori, T., Y. Sasaki, T. Yamada, H. Ohigashi, O. Ishikawa, E. Inoue, S. Ishiguro, T. Seki and S. Imaoka, Unusual atrophic change after repeated arterial therapy for hepatocellular carcinoma: report of a case, *Surg. Today*, 34(1), 76-79, 2004.
- Launois, B., J. Terblanche, M. Lakehal, J. M. Catheline, E. Bardaxoglou, S. Landen, J. P. Campion, F. Sutherland and B. Meunier, Proximal bile duct cancer: high resectability rate and 5-year survival, *Ann. Surg.*, 230(2), 266-275, 1999.
- Lee, S. G. and S. Hwang, How I do it: assessment of hepatic functional reserve for indication of hepatic resection, *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.*, 12(1), 38-43, 2005.
- Lee, S. G., Y. J. Lee, K. M. Park, S. Hwang and P. C. Min, One hundred and eleven liver resections for hilar bile duct cancer, *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.*, 7(2), 135-141, 2000.

- Lemke, A. J., M. J. Brinkmann, T. Schott, S. M. Niehues, U. Settmacher, P. Neuhaus and R. Felix, Living donor right liver lobes: preoperative CT volumetric measurement for calculation of intraoperative weight and volume, *Radiology*, 240(3), 736-742, 2006.
- Lemke, A. J., N. Hosten, K. Neumann, B. Muller, P. Neuhaus, R. Felix and R. Langer, [CT volumetry of the liver before transplantation], *Rofo*, 166(1), 18-23, 1997.
- Levi, F., F. Lucchini, E. Negri, P. Boyle and V. C. La, Cancer mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960, *Int. J. Cancer*, 110(2), 155-169, 2004.
- Lipshutz, G. S., T. V. Brennan and R. S. Warren, Thorotrast-induced liver neoplasia: a collective review, *J. Am. Coll. Surg.*, 195(5), 713-718, 2002.
- Liu, C. L., C. M. Lo, E. C. Lai and S. T. Fan, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprosthesis insertion in patients with Klatskin tumors, *Arch. Surg.*, 133(3), 293-296, 1998.
- Lopez-Hänninen, E. L., M. Pech, S. Jonas, J. Ricke, A. Thelen, J. Langrehr, R. Hintze, R. Rottgen, T. Denecke, L. Winter, P. Neuhaus and R. Felix, Magnetic resonance imaging including magnetic resonance cholangiopancreatography for tumor localization and therapy planning in malignant hilar obstructions, *Acta Radiol.*, 46(5), 462-470, 2005.
- Madoff, D. C., E. K. Abdalla and J. N. Vauthey, Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 16(6), 779-790, 2005.
- Madoff, D. C., S. Gupta, E. P. Pillsbury, Z. Kan, P. T. Tinkey, L. C. Stephens, J. E. Ensor, M. E. Hicks and K. C. Wright, Transarterial versus transhepatic portal vein embolization to induce selective hepatic hypertrophy: a comparative study in swine, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 18(1 Pt 1), 79-93, 2007.
- Madoff, D. C., M. E. Hicks, E. K. Abdalla, J. S. Morris and J. N. Vauthey, Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients, *Radiology*, 227(1), 251-260, 2003.
- Makuuchi, M., B. L. Thai, K. Takayasu, T. Takayama, T. Kosuge, P. Gunven, S. Yamazaki, H. Hasegawa and H. Ozaki, Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report, *Surgery*, 107(5), 521-527, 1990.
- Mann, D. V., W. W. Lam, N. M. Hjelm, N. M. So, D. K. Yeung, C. Metreweli and W. Y. Lau, Human liver regeneration: hepatic energy economy is less efficient when the organ is diseased, *Hepatology*, 34(3), 557-565, 2001.
- McDermott, W. V., Jr., A. L. Paris, M. E. Clouse and W. A. Meissner, Dearterialization of the liver for metastatic cancer. Clinical, angiographic and pathologic observations, *Ann. Surg.*, 187(1), 38-46, 1978.

- Miles, K. A., M. P. Hayball and A. K. Dixon, Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT, *Radiology*, 188(2), 405-411, 1993.
- Miyazaki, M., H. Ito, K. Nakagawa, S. Ambiru, H. Shimizu, T. Okaya, K. Shinmura and N. Nakajima, Parenchyma-preserving hepatectomy in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma, *J. Am. Coll. Surg.*, 189(6), 575-583, 1999.
- Morgan, R. A. and A. N. Adam, Malignant biliary disease: percutaneous interventions, *Tech. Vasc. Interv. Radiol.*, 4(3), 147-152, 2001.
- Nagino, M., M. Ando, J. Kamiya, K. Uesaka, T. Sano and Y. Nimura, Liver regeneration after major hepatectomy for biliary cancer, *Br. J. Surg.*, 88(8), 1084-1091, 2001.
- Nagino, M., J. Kamiya, T. Arai, H. Nishio, T. Ebata and Y. Nimura, "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma, *Ann. Surg.*, 243(1), 28-32, 2006.
- Nagino, M., M. Kanai, A. Morioka, H. Yamamoto, Y. Kawabata, N. Hayakawa and Y. Nimura, Portal and arterial embolization before extensive liver resection in patients with markedly poor functional reserve, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 11(8), 1063-1068, 2000.
- Nagino, M., Y. Nimura, J. Kamiya, M. Kanai, K. Uesaka, N. Hayakawa, H. Yamamoto, S. Kondo and H. Nishio, Segmental liver resections for hilar cholangiocarcinoma, *Hepatogastroenterology*, 45(19), 7-13, 1998.
- Nakeeb, A., H. A. Pitt, T. A. Sohn, J. Coleman, R. A. Abrams, S. Piantadosi, R. H. Hruban, K. D. Lillemoe, C. J. Yeo and J. L. Cameron, Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors, *Ann. Surg.*, 224(4), 463-473, 1996.
- Nelsen, K. M., D. J. Kastan, P. C. Shetty, M. W. Burke, R. P. Sharma and C. Venugopal, Utilization pattern and efficacy of nonsurgical techniques to establish drainage for high biliary obstruction, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 7(5), 751-756, 1996.
- Nelson, J. S., L. H. Liaw, A. Orenstein, W. G. Roberts and M. W. Berns, Mechanism of tumor destruction following photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative, chlorin, and phthalocyanine, *J. Natl. Cancer Inst.*, 80(20), 1599-1605, 1988.
- Neuhaus, P., S. Jonas, W. O. Bechstein, R. Lohmann, C. Radke, N. Kling, C. Wex, H. Lobeck and R. Hintze, Extended resections for hilar cholangiocarcinoma, *Ann. Surg.*, 230(6), 808-818, 1999.
- Neuhaus, P., S. Jonas, U. Settmacher, A. Thelen, C. Benckert, E. Lopez-Hanninen and R. E. Hintze, Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality, *Langenbecks Arch. Surg.*, 388(3), 194-200, 2003.

- Oberholzer, K., M. B. Pitton, P. Mildenerger, C. Lechner, C. Duber and M. Thelen, [The current value of percutaneous transhepatic biliary drainage], *Rofo*, 174(9), 1081-1088, 2002.
- Olnes, M. J. and R. Erlich, A review and update on cholangiocarcinoma, *Oncology*, 66(3), 167-179, 2004.
- Ong, G. Y., C. S. Changchien, C. M. Lee, J. H. Wang, H. D. Tung, S. K. Chuah, K. W. Chiu, S. S. Chiou, Y. F. Cheng and S. N. Lu, Liver abscess complicating transcatheter arterial embolization: a rare but serious complication. A retrospective study after 3878 procedures, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 16(8), 737-742, 2004.
- Otto, G., J. Thies, M. Hoppe-Lotichius, F. Bittinger, M. B. Pitton and A. Hadian, [Hilar cholangiocarcinoma -- results of en bloc resection of tumor and liver], *Chirurg*, 75(1), 59-65, 2004.
- Paik, W. H., Y. S. Park, J. H. Hwang, S. H. Lee, C. J. Yoon, S. G. Kang, J. K. Lee, J. K. Ryu, Y. T. Kim and Y. B. Yoon, Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach, *Gastrointest. Endosc.*, 2008.
- Penn, I., Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver, *Surgery*, 110(4), 726-734, 1991.
- Pichlmayr, R., A. Weimann, J. Klempnauer, K. J. Oldhafer, H. Maschek, G. Tusch and B. Ringe, Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience, *Ann. Surg.*, 224(5), 628-638, 1996.
- Pitt, H. A., A. Nakeeb, R. A. Abrams, J. Coleman, S. Piantadosi, C. J. Yeo, K. D. Lillemore and J. L. Cameron, Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival, *Ann. Surg.*, 221(6), 788-797, 1995.
- Plengvanit, U., O. Chearanai, K. Sindhvananda, D. Dambrongsak, S. Tuchinda and V. Viranuvatti, Collateral arterial blood supply of the liver after hepatic artery ligation, angiographic study of twenty patients, *Ann. Surg.*, 175(1), 105-110, 1972.
- Rea, D. J., J. K. Heimbach, C. B. Rosen, M. G. Haddock, S. R. Alberts, W. K. Kremers, G. J. Gores and D. M. Nagorney, Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma, *Ann. Surg.*, 242(3), 451-458, 2005.
- Romaneehsen, B., G. Otto, A. W. Lohse, F. Bittinger, S. Herber, K. Oberholzer, M. B. Pitton and M. Thelen, [Diagnostic imaging of hilar cholangiocarcinoma: preoperative evaluation of ERC, MRC and PTC in comparison with histopathology], *Rofo*, 176(12), 1750-1758, 2004.

- Sakata, J., Y. Shirai, T. Wakai, T. Nomura, E. Sakata and K. Hatakeyama, Catheter tract implantation metastases associated with percutaneous biliary drainage for extrahepatic cholangiocarcinoma, *World J. Gastroenterol.*, 11(44), 7024-7027, 2005.
- Shaib, Y. and H. B. El-Serag, The epidemiology of cholangiocarcinoma, *Semin. Liver Dis.*, 24(2), 115-125, 2004.
- Shirabe, K., M. Shimada, T. Gion, H. Hasegawa, K. Takenaka, T. Utsunomiya and K. Sugimachi, Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume, *J. Am. Coll. Surg.*, 188(3), 304-309, 1999.
- Sripa, B., S. Kaewkes, P. Sithithaworn, E. Mairiang, T. Laha, M. Smout, C. Pairojkul, V. Bhudhisawasdi, S. Tesana, B. Thinkamrop, J. M. Bethony, A. Loukas and P. J. Brindley, Liver fluke induces cholangiocarcinoma, *PLoS. Med.*, 4(7), e201, 2007.
- Tannapfel, A. and C. Wittekind, [Gallbladder and bile duct carcinoma. Biology and pathology], *Internist (Berl)*, 45(1), 33-41, 2004.
- Terada, T., K. Ashida, K. Endo, S. Horie, H. Maeta, Y. Matsunaga, K. Takashima, T. Ohta and Y. Kitamura, c-erbB-2 protein is expressed in hepatolithiasis and cholangiocarcinoma, *Histopathology*, 33(4), 325-331, 1998.
- Timm, S., H. J. Gassel and A. Thiede, [Surgical therapy of proximal extrahepatic bile duct tumors (klatskin tumors)], *Zentralbl. Chir*, 132(4), 328-335, 2007.
- Uhl, M., W. Euringer, F. Makowiec, U. Adam, A. Schneider and M. Langer, [Portal vein embolization preparation for major hepatic resection: a new standard in liver surgery], *Rofo*, 179(1), 31-37, 2007.
- Vetelainen, R., S. Dinant, V. A. van and T. M. van Gulik, Portal vein ligation is as effective as sequential portal vein and hepatic artery ligation in inducing contralateral liver hypertrophy in a rat model, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 17(7), 1181-1188, 2006.
- Vogl, T. J., J. O. Balzer, K. Dette, R. Hintze, W. Pegios, J. Maurer, H. Keck, P. Neuhaus and R. Felix, Initially unresectable hilar cholangiocarcinoma: hepatic regeneration after transarterial embolization, *Radiology*, 208(1), 217-222, 1998.
- Vogl, T. J., W. O. Schwarz, M. Heller, C. Herzog, S. Zangos, R. E. Hintze, P. Neuhaus and R. M. Hammerstingl, Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography, *Eur. Radiol.*, 16(10), 2317-2325, 2006.

- Welzel, T. M., L. Mellekjaer, G. Gloria, L. C. Sakoda, A. W. Hsing, G. L. El, J. H. Olsen and K. A. McGlynn, Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study, *Int. J. Cancer*, 120(3), 638-641, 2007.
- Wiedmann, M., K. Caca, F. Berr, I. Schiefke, A. Tannapfel, C. Wittekind, J. Mossner, J. Hauss and H. Witzigmann, Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study, *Cancer*, 97(11), 2783-2790, 2003.
- Wiedmann, M., K. Schoppmeyer, H. Witzigmann, J. Hauss, J. Mossner and K. Caca, [Current diagnostics and therapy for carcinomas of the biliary tree and gallbladder], *Z. Gastroenterol.*, 43(3), 305-315, 2005.
- Wong Kee Song, L. M., K. K. Wang and A. R. Zinsmeister, Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) and hematoporphyrin derivative (HpD) in photodynamic therapy administered to a human cholangiocarcinoma model, *Cancer*, 82(2), 421-427, 1998.
- Yeh, T. S., Y. Y. Jan, J. H. Tseng, C. T. Chiu, T. C. Chen, T. L. Hwang and M. F. Chen, Malignant perihilar biliary obstruction: magnetic resonance cholangiopancreatographic findings, *Am. J. Gastroenterol.*, 95(2), 432-440, 2000.
- Yigitler, C., O. Farges, R. Kianmanesh, J. M. Regimbeau, E. K. Abdalla and J. Belghiti, The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant?, *Liver Transpl.*, 9(9), S18-S25, 2003.
- Yokoyama, Y., M. Nagino and Y. Nimura, Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review, *World J. Surg.*, 31(2), 367-374, 2007.

8 Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomografie
ERC(P)	endoskopische retrograde Cholangiografie (pankreatikografie)
FLR	future liver remnant
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IL-6	Interleukin-6
KM	Kontrastmittel
MRC (P)	Magnetresonanzcholangiografie (pankreatikografie)
MRT	Magnetresonanztomografie
NO	nitric oxide (Stickstoffmonoxid)
PTC	perkutane transhepatische Cholangiografie
PVE	portal vein embolization (Pfortaderembolisation)
ROI	region of interest
TAE	transarterielle Embolisation
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor-Alpha
TNM	tumor, nodules, metastases
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
z.B.	zum Beispiel

9 Danksagung

Dem Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde und Ärztlichen Leiter des CharitéCentrums 6 für Radiologie, Nuklearmedizin und Strahlenphysik, Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm, danke ich für die freundliche Aufnahme und die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit in seiner Klinik.

Für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei den wissenschaftlichen Arbeiten und die zur Verfügung gestellten Daten danke ich sehr herzlich meinem Betreuer der Arbeit und Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. E. Lopez Hänninen, vormals leitender Oberarzt der Klinik für Strahlenheilkunde des CharitéCentrums 6; Charité - Universitätsmedizin Berlin, jetzt Chefarzt der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin im Martin-Luther-Krankenhaus Berlin.

Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. P. Neuhaus, Direktor der Klinik für Allgemein, Viszeral und Transplantationschirurgie der Charité, Campus Virchow-Klinikum. Zu besonderem Dank bin ich auch Herrn Dr. med. T. Denecke, Oberarzt der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, verpflichtet, für die stetige Unterstützung bei der Erstellung meiner Promotionsarbeit. Herrn Dipl. Ing. I. Steffen danke ich für die Hilfestellung bei allen statistischen Fragen. Auch danke ich Frau Renate Grill für ihre Unterstützung bei Fragen zum technischen Ablauf der Studiendurchführung.

10 Liste der Publikationen

Aus der Promotionsarbeit ist bisher folgende Publikation hervorgegangen:

Denecke T, Weigelt A, Steffen I, Pech M, Podrabsky P, Grieser C, Stiepani H, Neuhaus P, Lopez Hänninen E. Arterial versus Portal Venous Embolization for Induction of Hepatic Hypertrophy before Extended Right Hemihepatectomy in Klatskin Tumors: A prospective randomized study. RSNA 2008.

11 Anhang

11.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1:	
MODIFIZIERTE BISMUTH-CORLETTE KLASSIFIKATION DER HEPATIKUSGABELTUMOREN ...	9
ABBILDUNG 2:	
LEBERSEGMENTE IM CT-SCHNITTBILD	28
ABBILDUNG 3:	
SCREENSHOT MEDICAL IMAGE EDITOR.....	29
ABBILDUNG 4:	
CT-GESTEUERTE PUNKTION DES RECHTEN ASTES DER V. PORTAE.....	31
ABBILDUNG 5:	
DIREKTE PORTOGRAFIE VOR UND NACH EMBOLISATION	32
ABBILDUNG 6:	
SELEKTIVE ANGIOGRAFIE DER A. HEPATICA VOR UND NACH EMBOLISATION	33
ABBILDUNG 7:	
CT-DARSTELLUNG BEI Z.N. EMBOLISATION DER A. HEPATICA DEXTRA	34
ABBILDUNG 8:	
UNTERSUCHUNGSINTERVALL UND PATIENTENALTER DER TAE UND PVE-GRUPPE VOR EMBOLISATION.....	38
ABBILDUNG 9: BOXPLOTS:	
LEBERGESAMTVOLUMEN, ABSOLUTES SOWIE RELATIVES VOLUMEN DER SEGMENTE II UND III (FLR) DER TAE UND PVE-GRUPPE VOR EMBOLISATION	39
ABBILDUNG 10: BOXPLOTS:	
ABSOLUTES LEBERGESAMTVOLUMEN SOWIE ABSOLUTES UND PROZENTUALES FLR DER PVE-GRUPPE VOR EMBOLISATION	40
ABBILDUNG 11: BOXPLOTS:	
ABSOLUTES LEBERGESAMTVOLUMEN SOWIE ABSOLUTES UND PROZENTUALES FLR DER TAE-GRUPPE VOR EMBOLISATION.....	42
ABBILDUNG 12: BOXPLOTS:	
LEBERGESAMTVOLUMEN UND FLR NACH EMBOLISATION, ABSOLUTE ZUNAHME DES LEBERGESAMTVOLUMEN, SOWIE ABSOLUTE UND RELATIVE / RELATIVE, NORMIERTE ZUNAHME DES FLR GRUPPIERT NACH TAE UND PVE-GRUPPE	45

11.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1:	
TNM-KLASSIFIKATION DER EXTRAHEPATISCHEN GALLENGANGSKARZINOME.....	8
TABELLE 2:	
UICC-STADIENEINTEILUNG DER EXTRAHEPATISCHEN CHOLANGIOKARZINOME.....	8
TABELLE 3:	
PATIENTENKOLLEKTIV UND UNTERSUCHUNGSINTERVALL	38
TABELLE 4:	
LEBERVOLUMINA VOR EMBOLISATION	39
TABELLE 5:	
LEBERVOLUMINA VOR UND NACH EMBOLISATION IN DER PVE-GRUPPE	40
TABELLE 6:	
LEBERVOLUMINA VOR UND NACH EMBOLISATION IN DER TAE-GRUPPE	42
TABELLE 7:	
RELATIVE, NORMIERTE ZUNAHME DES FLR IN DER PVE UND TAE-GRUPPE	45
TABELLE 8:	
KOMPLIKATIONEN IN BEIDEN GRUPPEN	46

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Andreas Weigelt, an Eides Statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel:

„Vergleich der arteriellen versus portalvenösen Embolisation
zur hepatischen Hypertrophieinduktion vor
erweiterter Leberresektion bei Patienten mit Klatskin-Tumor“

selbst verfasst und keine anderen, als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Die Arbeit stellt auch in Teilen keine Kopie eigener oder anderer Arbeiten dar.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich an keiner anderen Stelle ein Promotionsverfahren beantragt habe.

Berlin,

Andreas Weigelt