Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation der Radioembolisation bei Patienten mit hepatischen Primär- und Sekundärmalignomen: vaskuläre Aspekte und hepatopulmonaler Shunt

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Wilhelm Jochen Erxleben

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **3**

Liste der ausgewählten Publikationen **4**

1. Zusammenfassung **5**

1.1 Abstract in deutscher Sprache *5*

1.2 Abstract in englischer Sprache *7*

1.3 Einleitung *8*

1.4 Methodik *11*

1.5 Ergebnisse *13*

1.6 Diskussion *16*

1.7 Literaturverzeichnis *23*

2. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung **25**

3. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen **28**

3.1 Publikation Eins *28*

3.2 Publikation Zwei *36*

3.3 Publikation Drei *44*

4. Lebenslauf **51**

5. Komplette Publikationsliste **52**

6. Danksagung **54**

Abkürzungsverzeichnis

99mTc-MAA	Technetium-99m macroaggregated albumin
Abb.	Abbildung
BSA	Body-Surface-Area / Körperoberfläche
CA	Cystic artery / Arteria cystica
CHA	Common hepatic artery / Arteria hepatica communis
CoT	Coeliac trunc / Truncus coeliacus
CT	Computertomographie
CTA	computertomographisch durchgeführte Angiographie
GDA	Gastroduodenal artery / Arteria gastroduodenalis
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HPS	hepatopulmonaler Shunt
KM	Kontrastmittel
LGA	Left gastric artery / Arteria gastrica sinistra
LHA	Left hepatic artery / Arteria hepatica sinistra
LIPA	Left inferior phrenic artery / Arteria phrenica inferior sinistra
LV	Gesamtlebervolumen
mBC	metastatic breast cancer / metastasiertes Mammakarzinom
mCRC	metastatic colorectal cancer / metastasiertes kolorektales Karzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
PHA	Proper hepatic artery / Arteria hepatica propria
Pub.	Publikation
PVO	Portal vein occlusion / Pfortaderokklusion
RE	Radioembolisation
RGA	Right gastric artery / Arteria gastrica dextra
RHA	Right hepatic artery / Arteria hepatica dextra
RIPA	Right inferior phrenic artery / Arteria phrenica inferior dextra
SMA	Superior mesenteric artery / Arteria mesenterica superior
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
Tab.	Tabelle
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
TV	Tumorvolumen
TV/LV	Quotient von Tumorvolumen und Lebervolumen
VEGF-A	vascular endothelial growth factor A
90Y	Yttrium-90-Isotop
Z.n.	Zustand nach

Liste der ausgewählten Publikationen

Publikation 1: Powerski MJ., **Erxleben C.**, Scheurig-Münkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B.,
Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization.
Acta Radiologica, 2015; ***56****(2):159-165.*
Impact-Factor: 2,009 (2015)

Publikation 2: Powerski MJ., **Erxleben C.**, Scheurig-Münkler C., Geisel D., Heimann U., Hamm B., Gebauer B.,
Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization.
European journal of radiology, 2015; ***84****(2):201-207.*
Impact-Factor: 2,593 (2015)

Publikation 3: **Erxleben C.,** Scheurig-Münkler, C., Geisel, D., Hamm B., Gebauer B., Powerski MJ.,
Hepatopulmonary shunting after surgical, interventional and systemic therapy in patients with liver malignancies scheduled for radioembolization
Acta Radiologica, 2016; ***57****(8):908-913.*
Impact-Factor: 2,009 (2015)

1. Zusammenfassung

1.1 Abstract in deutscher Sprache

Hintergrund: Um während der Radioembolisation (RE) primärer und sekundärer Lebermalignome die extrahepatische Verschleppung (non-target embolisation) radioaktiver Mikrosphären zu minimieren, werden bei einer prätherapeutischen Evaluationsangiographie routinemäßig die Arteria gastroduodenalis (GDA) und die Arteria gastrica dextra (RGA) verschlossen. Fakultativ können auch weitere Arterien embolisiert werden (z.B. die Arteria cystica (CA)). Durch Applikation von Technetium-99m macroaggregated albumin (^{99m}Tc-MAA) in das präparierte Lebergefäßbett lässt sich der hepatopulmonale Shunt (HPS) und damit die voraussichtliche radioembolisationsbedingte Strahlenbelastung der Lunge sowie mögliche extrahepatische Embolisatverschleppungen im Voraus evaluieren.

Zielsetzung: Ziele der retrospektiven Studie sind die Darstellung anatomischer Varianten der für die RE relevanten Gefäße sowie ein Vergleich deren Identifizierbarkeit in computertomographischen (CTA) und konventionellen Angiographien. Des Weiteren wird der Einfluss von Leber- und Tumorvolumen, Tumorvaskularität, Tumorentität, Pfortaderperfusion sowie bereits durchgeführter therapeutischer Maßnahmen an der Leber (chirurgisch oder interventionell ablativ) vor der RE auf den HPS analysiert.

Material und Methoden: In die retrospektive Studie wurden alle Patienten im Zeitraum von Oktober 2008 bis August 2014 eingeschlossen, die eine Evaluationsangiographie für die RE der Leber erhielten. Es wurden die konventionellen und computertomographisch angefertigten Angiographien bezüglich der für eine RE wichtigen Gefäße analysiert. Die Bestimmung des prozentualen HPS erfolgte mittels SPECT/CT nach der Applikation von ^{99m}Tc-MAA in die hepatischen Arterien.

Ergebnisse: Die GDA und CA zeigen eine relativ konstante Anatomie und lassen sich, sofern vorhanden, in über 90% der Fälle in CTA und konventioneller Angiographie abgrenzen. Die RGA unterliegt häufiger anatomischen Varianten und lässt sich in nur 45% der Fälle in beiden Angiographieformen und in 46% nur in konventionellen Angiographien sicher identifizieren. Der HPS korreliert nur gering mit dem Lebervolumen, Tumorvolumen und deren Quotient. Tumoren mit starkem arteriellen Kontrastmittel(KM)-enhancement zeigen einen signifikant höheren HPS als solche mit nur geringem KM-Enhancement. Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (mCRC) oder hepatozellulärem Karzinom (HCC) haben signifikant höhere HPS-Werte als Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (mBC). Das Vorliegen einer Pfortaderperfusionsstörung hat eine signifikante Erhöhung des HPS zur

Folge. Eine zweizeitige RE führt im kontralateralen Leberlappen zum signifikanten HPS-Anstieg. Dagegen zeigen andere interventionell ablative Eingriffe, Leberteilresektionen oder eine Therapie mit Sorafenib (bei HCC) bzw. Bevacizumab (bei mCRC) keine signifikanten Auswirkungen auf den HPS.

Schlussfolgerung: Die Zusammenschau von CTA und konventioneller Angiographie sowie die Kenntnis anatomischer Varianten erleichtert die Embolisation der Arterien vor geplanter RE. Eine Pfortaderflussbeeinträchtigung und eine starke Tumorvaskularität erhöhen das Risiko für strahleninduzierte Lungenschäden durch eine RE. Ebenso erhöht eine zweizeitige RE im kontralateralen Leberlappen die theoretische Strahlenbelastung der Lunge durch die zweite Therapie.

(398 Wörter)

1.2 Abstract in englischer Sprache

Background: Before RE of primary and secondary liver malignancies GDA and RGA are routinely occluded during a pretherapeutical angiography to minimise radioactive microsperes from entering extrahepatic vessels (non-target embolisation). Additional arteries (e.g. CA) could optionally be embolized. By applicating ^{99m}Tc-MAA into the hepatic arteries it is possible to evaluate the HPS and therefore the anticipated radiation exposure of the lungs following RE.

Purpose: This retrospective study aims at analyzing the important arteries for a RE, including their anatomic variants, and at comparing their identifiability in CTA and conventional angiographies. The study also explores how the HPS is influenced by tumor and liver volume, tumor vascularity, type of tumor, portal vein perfusion and by systemic or local therapies of the liver prior to the RE.

Material and methods: The study included all patients evaluated for a RE of the liver between October 2008 and August 2014. The conventional angiographies and CTA were analyzed by focusing on important vessels for a RE. The percentage of HPS fraction was calculated from SPECT/CT scans after infusion of ^{99m}Tc-MAA into hepatic arteries.

Results: GDA and CA show a relatively constant anatomy and are detectable in CTA and conventional angiography in over 90% of cases. RGA has more often anatomic variants and can be identified in only 45% in both angiography modalities and in 46% just in conventional angiography. The HPS correlates very weakly with liver volume, tumor volume and tumor-to-liver-volume-ratio. Tumors with strong contrast enhancement have significantly higher HPS fractions as tumors with low enhancement. Patients with mCRC or HCC show significantly larger HPS fractions than mBC-patients. A portal vein occlusion (PVO) leads to higher degree of HPS fraction. A sequential RE results in an increase of HPS fraction in the contralateral liver lobe. Other treatments (surgical, interventional and systemic therapies with Sorafinib [HCC] and Bevacizumab [mCRC]) have no effect on HPS.

Conclusion: The combination of CTA and conventional angiographies as well as the knowledge of anatomic variants facilitates the embolization of the necessary vessels prior to RE. PVO and a strong tumor vascularity raise the risk of pulmonary radiation injury. Sequential RE in the contralateral liver lobe also increases theoretical radiation exposure of the lung at the time of the second RE session.

(369 words)

1.3 Einleitung

Die Radioembolisation (RE) ist ein minimalinvasives Verfahren zur Behandlung primärer und sekundärer Lebermalignome bei dem Katheter-gestützt, transarteriell Yttrium-90 (^{90}Y) beladene Mikrosphären appliziert werden [1, 2]. Bei diesem Therapieverfahren wird die Tatsache genutzt, dass in der Leber wachsende Malignome ihr Blut hauptsächlich aus den hepatischen Arterien beziehen, wohingegen das tumorfreie Leberparenchym überwiegend durch portalvenöses Blut versorgt wird [3]. Bei der unselektiven Applikation der ^{90}Y-Mikrosphären in die Leberarterien kommt es daher zu einer Akkumulation der Strahlendosis in den Lebertumoren bei gleichzeitig geringerer Strahlenexposition des übrigen Organes. Das Yttrium-90-Isotop emittiert β^--Strahlung und hat eine mittlere Gewebeeindringtiefe von circa 2,5 Millimetern [2, 4, 5].

Indiziert ist die RE bei Patienten* mit hinreichender Leberfunktion und inoperablen primären oder sekundären Lebermalignomen, die nicht oder nur eingeschränkt auf etablierte Therapiekonzepte angesprochen haben (systemische Chemotherapie) und für die keine lokal ablativen Therapieoptionen bestehen. Ein wichtiges Einschlusskriterium für diese Therapiemethode ist, dass keine ausgeprägten extrahepatischen Tumormanifestationen (Metastasen, Rezidiv- oder Resttumor) vorliegen, denn aufgrund des Wirkprinzips können nur intrahepatische Tumoren mittels RE therapiert werden. In Einzelfällen kann davon abgewichen werden, so z.B. wenn eine extrahepatische Manifestation über einen längeren Zeitraum keine Progression zeigt, aber die hepatische für die Prognose des Patienten entscheidend ist (sogenannte „liver-dominant disease“) [4-6].

Einige Wochen vor der geplanten RE erhalten alle Patienten eine Evaluationsangiographie. Bei dieser werden zum einen die hepatischen sowie auch die hepatogastralen, hepatoenteralen und hepatopankreatischen Arterien dargestellt und zum anderen das Gefäßbett für die RE vorbereitet.

Die arterielle Blutversorgung der Leber unterliegt einer großen anatomischen Varianz und wurde 1966 durch Michels in verschiedene Varianten eingeteilt, je nach Ursprung von Arteria hepatica communis (CHA), sinistra (LHA) oder dextra (RHA) bzw. dem Vorhandensein von akzessorischen Leberarterien [7].

Für eine effiziente RE sind neben den Leberarterien allerdings auch jene extrahepatischen Gefäße von großer Bedeutung, über welche es zu einem Verschleppen der radioaktiven Mikrosphären kommen könnte. Um möglichen strahlungsinduzierten abdominellen

* Der Begriff „Patienten“ steht in der gesamten Arbeit geschlechterübergreifend für Patientinnen und Patienten.

Komplikationen vorzubeugen, werden routinemäßig während der Evaluationsangiographie die Arteria gastrodoudenalis (GDA) und die Arteria gastrica dextra (RGA) mittels Coils und/oder Plaques verschlossen [2]. Bei manchen Patienten lässt sich die RGA allerdings in der Angiographie nicht sicher identifizieren oder sondieren. In diesen Fällen stellt die Arteria gastrica sinistra (LGA) mit ihrer Anastomose zur RGA einen möglichen Zugangsweg für die Embolisation der RGA dar.

Zeigt sich in der Evaluationsangiographie eine prominente Arteria cystica (CA), kann diese ggf. auch gezielt verschlossen werden, um so eine aktinische Cholezystitis zu vermeiden. Über die Notwendigkeit dieser Embolisation wird in der Literatur jedoch kontrovers diskutiert, da bei einer Embolisation auch eine ischämische Cholezystitis drohen kann [8, 9].

Darüber hinaus sollte in der Angiographie auch auf die Arteriae phrenicae inferiores dextra (RIPA) und sinstra (LIPA) geachtet werden. Bei einigen Patienten werden Tumoranteile in der Leber durch diese Gefäße arteriell mitversorgt, sodass in diesen Fällen eine Embolisation des entsprechenden Gefäßes ebenfalls durchgeführt werden sollte.

Somit sind für eine erfolgreiche Tumortherapie mittels RE die Abgrenzbarkeit dieser Arterien und auch die Kenntnis möglicher anatomischer Varianten mitentscheidend.

Im Anschluss an die beschriebenen Gefäßverschlüsse wird bei der Evaluationsangiographie über einen Mikrokatheter Technetium-99m macroaggregated albumin (^{99m}Tc-MAA) in das präparierte Lebergefäßbett appliziert. Die Katheterspitze befindet sich dabei bereits in gleicher Lage wie während der später geplanten RE. Durch die Annahme, dass das ^{99m}Tc-MAA und die in der späteren Tumortherapie eingesetzten ^{90}Y-Mikrosphären ein ähnliches Verteilungsmuster aufweisen, lassen sich bereits im Vorfeld mögliche aktinische Komplikationen durch die RE abschätzen [4].

Zu diesen zählt zum einen das bereits erwähnte Verschleppen radioaktiver Mikrosphären in abdominelle Gefäße. Zum anderen führen intrahepatische arteriovenöse Fisteln zu einem Abschwemmen des ^{99m}Tc-MAA in die Lungenstrombahn. Dieses wird als hepatopulmonaler Shunt (HPS) bezeichnet und kann szintigraphisch ermittelt werden. Der HPS wird als prozentuales Verhältnis von in die Lunge gelangtem ^{99m}Tc-MAA zur Summe aus ^{99m}Tc-MAA - Signalen von Leber und Lunge angegeben. Je höher der HPS ist, desto höher ist auch die Strahlenbelastung der Lunge nach der RE und somit auch das Risiko für die Entstehung aktinischer pulmonaler Schäden. Dazu gehört in erster Linie die Entwicklung einer Strahlenpneumonitis. Des Weiteren kann es zur Ausbildung einer Lungenfibrose mit resultierender pulmonaler Hypertonie und der Gefahr eines Cor pulmonale kommen [10].

Die zwei aktuell auf dem Markt befindlichen Hersteller von Radioembolisationsmikrosphären Sirtex Medical (Lane Cove, Australien) und BTG International (Ottawa, Kanada) berücksichtigen den bei der Evaluation bestimmten HPS in ihren jeweiligen Dosisfindungsprotokollen. Die Firma BTG International bietet ein Modell und Sirtex Medical drei Modelle zur Dosisfindung an (ein empirisches, ein auf der Körperoberfläche (BSA) basierendes und ein Partitionsmodell). Das empirische Dosisberechnungsmodell ist veraltet und wird heutzutage als obsolet angesehen [5]. Das BSA-Modell orientiert sich direkt am ermittelten HPS und sieht ab einem Shunt von >10% eine Dosisreduktion um 20% bzw. ab einem Shunt von >15% eine Reduktion um 40% vor. Ein HPS >20% gilt hierbei als relative Kontraindikation für eine RE. Das Partitionsmodell von Sirtex Medical sowie das Modell von BTG International berücksichtigen den HPS in der jeweiligen Formel zur Bestimmung der zu applizierenden Dosis. Hierbei gilt das Überschreiten der hypothetischen pulmonalen Einmalbelastung von 25 Gy (Sirtex Medical) bzw. 30Gy (BTG) oder eine Kumulativdosis von 50 Gy als relative Kontraindikation für die RE [2, 4-6]. Aufgrund von erhöhten HPS-Werten werden circa 5-14% der für eine RE evaluierten Patienten später nicht therapiert [10].

Ein Ziel dieser Arbeit war die systematische Aufarbeitung der angiographischen Anatomie der für die RE von hepatischen Malignomen relevanten Arterien. Dafür erfolgte eine Analyse und Auswertung von konventionellen und computertomographisch angefertigten Angiographien (CTA) der für eine RE evaluierten Patienten. Untersucht wurden dabei Varianten der leberarteriellen Versorgung sowie Varianten des Ursprunges von GDA, RGA, LGA, CA, RIPA und LIPA. Des Weiteren wurde die eindeutige Abgrenzbarkeit dieser Gefäße in den beiden Angiographieformen miteinander verglichen.
Darüber hinaus wurden in dieser Arbeit verschiedene mögliche Einflussfaktoren auf den HPS näher untersucht. Dazu wurde der prädiktive Wert des in der schnittbildgebenden Diagnostik ermittelten Lebervolumens (LV), Tumorvolumens (TV) und deren Quotient (TV/LV) in Hinblick auf den HPS bewertet. Ebenso wurde untersucht, inwieweit die Tumorentität, die Tumorvaskularität und eine mögliche Pfortaderflussbeeinträchtigung durch den Lebertumor den HPS beeinflussen. Weiter wurden bereits durchgeführte chirurgische, interventionell ablative und systemische Therapiemaßnahmen auf ihren jeweiligen Einfluss auf den HPS hin analysiert und bewertet. Inwiefern sich eine bereits durchgeführte RE auf das Shuntverhalten während der Evaluation für eine mögliche zweite RE auswirkt, wurde in dieser Studie ebenfalls eruiert.

1.4 Methodik

In den retrospektiven Analysen wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen Oktober 2008 und August 2014 eine zur RE hepatischer Malignome vorbereitende Evaluationsangiographie an der Charité erhielten. Bei der Gefäßanalyse, sowie der Analyse inwieweit sich Tumor- und Lebervolumen bzw. Tumorentität, Tumorvaskularität und Pfortaderfluss auf den HPS auswirken, galt die Hemihepatektomie jeglicher Form als Ausschlusskriterium. Das Ethikvotum für diese retrospektive Studie wurde bei der lokalen Ethikkommission eingeholt (Referenznummer: EA1-273-12).

Die Datenerhebung erfolgte aus dem in der Klinik zur Verfügung stehenden Archivierungssystemen (SAP®, Walldorf, Deutschland und ASENA 5, universitäres webbrowerbasiertes Archivierungssystem) und PACS-Systemen (Centricity™ PACS, GE Healthcare, Fairfield, Connecticut, USA bzw. Visage Imaging GmbH, Berlin, Deutschland). Anhand der prätherapeutischen schnittbildgebenden Diagnostik der Leber (Computertomographie (CT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT)) sowie der dokumentierten Krankengeschichten (Arztbriefe, Operationsberichte, Chemotherapiepläne, Dosimetrieprotokolle) erfolgte je nach Fragestellung die Einteilung der Patienten in verschiedene Gruppen.

Die prätherapeutischen Schnittbilder waren zum Zeitpunkt der Evaluationsangiographie nicht älter als drei Monate. Die Bestimmung der Leber- und Tumorvolumina wurde anhand der CT-Bilder in venöser Kontrastmittelphase (CT circa 75 Sekunden nach intravenöser Kontrastmittel(KM)-Applikation) oder entsprechender MRT-Bilder und einer Schichtdicke von 5 mm mit Hilfe des Programmes BrachyVision™ Version 10.0 (Varian Medical Systems, Palo Alto, Kalifornien, USA) durchgeführt.

Die Evaluationsangiographien fanden circa zwei bis vier Wochen vor der geplanten RE statt. Über einen transfemoralen Zugang erfolgte zunächst eine Aortographie und anschließend nach selektiver Kathetersondierung die Darstellung des Truncus coeliacus (CoT) und der Arteria mesenteria superior (SMA).

Im Anschluss an die bereits beschriebenen Gefäßembolisationen erfolgte die Katheter-gestützte Applikation von ^{99m}Tc-MAA (Draximage®-MAA, Jubilant Draximage Inc., Kirkland, Kanada) in die hepatischen Arterien. Daran anschließend erhielten alle Patienten eine Ganzkörper-SPECT/CT-Untersuchung. Aus dem Verhältnis zwischen den gesamten Lungencounts und der Summe der absoluten Lungen- und Lebercounts wurde der HPS berechnet.

Die Analyse der für eine RE relevanten Arterien erfolgte an den konventionellen Angiographien und den CTA. Um einen möglichen Zusammenhang von KM-Enhancement der Lebertumoren und HPS zu untersuchen, wurden alle Patienten anhand der KM-Anreicherung ihrer Tumoren in den CT-Aufnahmen in arterieller KM-Phase (CT 5 Sekunden nach Erreichen eines Schwellenwertes von 250 Hounsfield-Einheiten (HE) auf Höhe der kranialen Aorta abdominalis) subjektiv in eine von drei Gruppen eingeteilt: geringe, mäßige oder starke früharterielle KM-Anreicherung. Die Beurteilung der Pfortaderperfusion erfolgte an CT-Bildern der Leber in portalvenöser KM-Phase (CT circa 45 Sekunden nach intravenöser KM-Gabe) und in Hinblick auf einen uneingeschränkten Fluss oder eine Pfortaderokklusion (PVO) durch Tumorkompression bzw. durch tumorbedingten Verschluss der Portalvene.
Alle diese Analysen und Einteilungen fanden im Konsens zweier Beobachter statt.

Die gesamte Datenerfassung wurde mit Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) und die anschließende Datenanalyse mit SPSS 22 (IBM Corporation, New York, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden entweder mit Hilfe deskriptiver Statistik als Fallzahlen (n) und als prozentuale Größe der Fallzahlen zum betrachteten Kollektiv (%) wiedergegeben, oder bei Annahme einer nicht normalen Verteilung der Daten mit Kenngrößen der nicht-parametrischen Statistik dargestellt (Median und Spannweite). Die Korrelationsanalysen erfolgten nach Pearson (r = Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient nach Pearson und r^2 = Bestimmtheitsmaß). Zur Überprüfung, ob sich die zentrale Tendenz zwischen zwei Gruppen unterscheidet, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt bzw. bei mehr als zwei verschiedenen Gruppen ein Kruskal-Wallis-Test. Häufigkeitsverteilungen wurden mit einem Chi-Quadrat-Test überprüft. Die Nullhypothese wurde bei allen Testverfahren bei einem p-Wert von $\leq 0{,}05$ abgelehnt.

1.5 Ergebnisse

Der Vergleich zwischen konventioneller Angiographie und CTA in Hinblick auf zweifelsfreie Abgrenzbarkeit der relevanten Arterien zeigt, dass sich RHA, LHA, GDA, LGA und CA, wenn identifizierbar oder vorhanden, in mindestens 90% der Fälle in beiden gefäßdarstellenden Verfahren sicher identifizieren lassen. Dagegen lässt sich die RGA im untersuchten Patientenkollektiv bei nur 45% der Patienten in beiden Verfahren, in 46% nur in der konventionellen Angiographie und in 9% nur in der CTA identifizieren. LIPA und RIPA lassen sich bei mehr als der Hälfte der Patienten nur in der CTA sicher abgrenzen *(Publikation 1, Tabelle 3)*.

Die Varianten der arteriellen Leberversorgung sind entsprechend der Klassifikation von Michels eingeteilt worden, wobei die Häufigkeitsverteilungen leicht abweichen *(Pub.1, Tab. 4)*. Da diese Einteilung die Anatomie von GDA, RGA, LGA, CA sowie RIPA und LIPA nicht berücksichtigt, wurden explizit jene Gefäße hinsichtlich anatomischer Varianten näher untersucht.

Die GDA geht in 97% der Fälle aus der Arteria hepatica communis (CHA) hervor und entspringt in nur wenigen Fällen der LHA oder direkt dem CoT. Bei 92% der untersuchten Patienten liegt eine antegrade Flussrichtung im Gefäß vor (hepato-mesenterialer KM-Fluss). Im Falle einer retrograden Flussrichtung der GDA (mesenterico-hepatischer KM-Fluss) besteht bei 69% der Patienten eine Stenose des CoT *(Pub.1, Tab.6)*.

Während die LGA bei 90% der Patienten dem CoT entspringt, zeigt die RGA eine größere anatomische Varianz. In der Mehrzahl ist sie ein Abgang der LHA (42%) oder der Arteria hepatica propria (PHA, 40%) *(Pub.1, Tab.5)*.

Aufgrund einer Cholezystektomie in der Vorgeschichte lässt sich bei 29% der untersuchten Patienten die CA nicht mehr nachweisen. Bei den übrigen Patienten geht die CA zu 96% aus der RHA bzw. einer akzessorischen RHA hervor. In wenigen Fällen entspringt die CA aus der GDA oder die arterielle Versorgung der Gallenblase erfolgt durch mehrere kleine Gefäße ohne eindeutigen Ursprung. Die CA liegt in 86% der Fälle als Einzelgefäß vor, bei 11% können zwei und in nur einigen Fällen auch mehr als zwei Aa. cysticae identifiziert werden *(Pub.1, Tab.7)*.

Bei der Analyse von RIPA und LIPA zeigt sich eine enorme anatomische Varianz, wobei die Gefäße in mehr als neun von zehn Fällen dem CoT oder der Aorta entspringen, entweder als Einzelgefäße oder als phrenischer Trunkus. Darüber hinaus können Abgänge der inferioren Zwerchfellarterien aus der LGA, der SMA sowie den jeweiligen ipsilateralen Nierenarterien beobachtet werden *(Pub.1, Tab.8)*.

Für die Untersuchung möglicher Einflüsse auf den HPS wurden verschiedene Faktoren auf ihre Shuntauswirkungen hin ausgewertet:

Die mit Hilfe von CT-Bildern ermittelten Volumina von Tumor, Leber sowie deren Quotient sind gegen den HPS aufgetragen worden. Anschließend wurden dafür die Korrelationskoeffizienten *r* berechnet (r_{LV} = 0,303; r_{TV} = 0,345; $r_{TV/LV}$ = 0,340) *(Pub.2, Abbildung 1)*.

Die Analyse des HPS bezogen auf das früharterielle KM-Enhancement der Lebertumoren zeigt, dass Patienten mit nur gering anreichernden Tumoren ein statistisch signifikant niedrigeren HPS aufweisen als Patienten mit starker KM-Anreicherung (p <0,001) *(Pub.2, Abb.3)*.

Das Vorliegen einer PVO durch Tumorkompression oder Tumorthrombose führt jeweils im Vergleich zur uneingeschränkten Pfortaderperfusion zu einer signifikanten Erhöhung des HPS (jeweils p <0,001) *(Pub.2, Abb.7)*.

Die Korrelationsanalyse von LV, TV und TV/LV zum HPS in Abhängigkeit von KM-Anreicherung sowie PVO ergibt für die einzelnen Gruppen Werte des Korrelationskoeffizienten *r* zwischen 0,192 – 0,422 *(Pub.2, Tab.2)*.

Um zusätzlich den Einfluss der Tumorentität auf den HPS zu untersuchen, wurden die drei häufigsten Lebertumoren im untersuchten Patientenkollektiv untereinander verglichen (das hepatisch metastasierte kolorektale Karzinom (mCRC), das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das hepatisch metastasierte Mammakarzinom (mBC)). Die Analyse des Shuntverhaltens dieser drei Tumorentitäten zeigt, dass das mBC den geringsten medianen HPS aufweist (7,4%) und dieser signifikant geringer zum mCRC (10,2%; p = 0,012) und HCC (11,7%; p = 0,001) ist *(Pub.2, Abb.4)*. Patienten mit mCRC und einer starken KM-Anreicherung zeigen ein signifikant höheres Shuntverhalten als solche mit nur geringer Anreicherung (p = 0,039). Der HPS der stark KM-anreichernden HCC oder mBC ist im Vergleich zu den jeweiligen nur gering anreichernden HCC oder mBC statistisch nicht signifikant erhöht *(Pub.2, Abb.5)*. Bei allen drei Tumorentitäten zeigt sich bei Vorliegen einer PVO eine statistisch signifikante Erhöhung des HPS *(Pub.2, Abb.8)*.

Werden die drei Tumorentitäten getrennt betrachtet, errechnen sich für Gruppen >3 Patienten Korrelationskoeffizienten *r* zwischen HPS und LV, TV sowie TV/LV in Abhängigkeit von der KM-Anreicherung und PVO zwischen 0,008 – 0,543 *(Pub.2, Tab.2)*.

Bei einem Viertel der für eine RE evaluierten Patienten ist im Verlauf der Krankengeschichte eine chirurgische Maßnahme an der Leber vorgenommen worden. Der Vergleich der medianen HPS-Werte dieser Patienten mit denen ohne eine chirurgische Intervention zeigt

keinen signifikanten Unterschied *(Pub.3, Tab.2)*. Dabei weisen auch die verschiedenen Leberresektionsarten (Hemihepatektomie, Segmentresektion, atypische Resektion oder Kombinationen aus diesen) im Vergleich zum übrigen Kollektiv keine Unterschiede im Shuntverhalten auf. Die separate Auswertung der Patienten mit HCC oder mCRC ergibt ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 24% bereits vor der Evaluation zur RE interventionell-radiologisch an der Leber behandelt, mitunter mehrfach und mit unterschiedlichen Verfahren. Zu diesen Verfahren zählen zum einen transkutane lokal-ablative Therapien, wie beispielsweise die CT-gesteuerte Hochdosis-Brachytherapie (CT-HDRBT), die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) oder die Radiofrequenzablation (RFA) und zum anderen Embolisationsverfahren, wie die transarterielle Tumorembolisation (TAE) oder die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Die medianen HPS-Werte interventionell vortherapierter zu nicht-therapierter Patienten weisen keine signifikanten Unterschiede auf *(Pub.3, Tab.2)*. Gleiches Ergebnis zeigt sich auch bei den separat analysierten HCC- und mCRC-Patienten.

Von den insgesamt 316 untersuchten Patienten konnten 21 Patienten identifiziert werden, die zwei RE-Therapien in der Krankengeschichte erhielten und somit im Verlauf zwei Shuntevaluationen hatten. Zehn der Fälle hatten eine Ganzlebertherapie, welche aufgrund progredienter Tumorerkrankung und bei ausreichender Leberleistung wiederholt werden konnte. Der Vergleich der medianen HPS-Werte von erster und zweiter Evaluation dieser Patienten zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0{,}847$). Elf Patienten wurden initial nur in einer Leberhälfte therapiert und sollten nun auch eine RE der kontralateralen Seite erhalten. Bei diesen Patienten zeigt sich eine signifikante Erhöhung des medianen HPS im nicht-therapierten Leberlappen während der zweiten Evaluation ($p = 0{,}019$) *(Pub.3, Tab.2)*. Zu beachten ist, dass der Korrelationskoeffizient r zwischen ΔHPS (Differenz des ersten zum zweiten HPS) und Δt (Zeit zwischen erster RE und zweiter Evaluation) -0,117 beträgt und somit keine relevante Korrelation zwischen HPS-Anstieg und dem Zeitintervall zwischen erster und zweiter RE vorzuliegen scheint.

Eine systemische anti-Angiogenese-Chemotherapie bis circa 6 Wochen vor RE mit dem VEGF-A Antikörper Bevacizumab, bei Patienten mit mCRC, oder bis circa 2 Wochen vor RE mit dem Multi-Kinase-Inhibitor Sorafenib, bei Patienten mit HCC, führt zu keiner signifikanten Veränderung des medianen HPS im Vergleich zu den Patienten ohne Vorbehandlung mit diesen Biologika (mCRC: $p = 0{,}870$; HCC: $p = 0{,}777$) *(Pub.3, Tab2)*.

1.6 Diskussion

Ein Ziel dieser Studie ist die Darstellung der anatomischen Varianten der für eine RE relevanten Arterien. Eine genaue Kenntnis dieser Gefäße erleichtert zum einen die Coil- bzw. Plug-Embolisationen während der Evaluationsangiographie und reduziert zum anderen die Interventionszeit und somit die Strahlenexposition für den Patienten und das medizinische Personal. Die Varianten der arteriellen Leberversorgung wurden bereits in vielen Veröffentlichungen aufgezeigt, sodass diese Studie in diesem Punkt lediglich eine Ergänzung zu jenen Arbeiten darstellen soll. Das Hauptaugenmerk der Analyse liegt auf der für die RE relevanten Gefäße, namentlich der RGA, LGA, GDA, CA, RIPA und LIPA und ihren jeweiligen anatomischen Ursprungsvarianten.

Die kleine Kurvatur des Magens wird durch die anastomosierenden RGA und LGA arteriell versorgt. Bei einer Verschleppung von ^{90}Y-Mikrospären über die RGA in die Mukosa des Magens besteht die Gefahr der Entstehung von strahleninduzierten gastralen Ulzera. Aus diesem Grund wird in der Literatur eine Embolisation dieses Gefäßes vor RE empfohlen [2]. Bei der Analyse des Ursprunges der RGA zeigt sich eine große anatomische Variabilität. Weitere Abgänge der RGA als die beobachteten aus der CHA oder aus einer der CHA nachgeschaltet hervorgehenden Arterien wurden bislang in der Literatur nicht beschrieben. Wenn die RGA aus kleineren Gefäßen hervorgeht, kann die Kathetersondierung aufgrund nicht eindeutiger Identifizierbarkeit oder aus technischen Gründen unmöglich sein. Für diese Fälle ist die LGA von großer Bedeutung, da über sie eine retrograde Sondierung und Embolisation der RGA möglich ist. Dabei ist die überaus konstante Anatomie der LGA von großem Vorteil. Beachtet werden muss allerdings, dass bei sehr Aorta-nahem Abgang der LGA und bereits tieferliegender Katheterspitze während der selektiven Angiographie des CoT sich die LGA nicht mehr kontrastieren bzw. schwierig sondieren lassen könnte. Des Weiteren muss daran gedacht werden, dass die LGA in seltenen Fällen auch direkt der Aorta abdominalis entspringt und sich somit nach Sondierung des CoT nicht mehr darstellen lässt.

Die GDA versorgt den Pylorus, die proximalen Duodenalanteile und den Pankreaskopf. Eine Verschleppung von radioaktivem Embolisat über die GDA führt in erster Linie zu Pylorus- oder Duodenalulzerationen und in seltenen Fällen zu einer aktinischen Pankreatitis [2]. Die Arterie zeigt im untersuchten Patientenkollektiv eine relativ konstante Anatomie mit Abgang aus der CHA. Aufgrund der genannten möglichen Komplikationen wird das Gefäß oftmals routinemäßig vor RE verschlossen. Allerdings kann bei bestimmten Gegebenheiten auch auf die Embolisation der GDA verzichtet oder darüber diskutiert werden. Wenn die GDA direkt dem CoT entspringt oder wenn sie aus der LHA hervorgeht und der rechte Leberlappen

radioembolisiert werden soll, ist ein Verschließen des Gefäßes vor RE nicht notwendig. Ebenso wird bei einer retrograden Flussrichtung der GDA (mesentericohepatisch) in vielen Fällen auf die Embolistation verzichtet [11]. Von den für diese Studie ausgewerteten Patienten weisen 8,5% eine solche retrograde Flussrichtung der GDA auf. Bei mehr als der Hälfte von ihnen lässt sich eine Abgangsstenose des CoT feststellen. Die Kombination aus CoT-Stenose und einliegendem Katheter über der CoT-Stenose verstärkt und stabilisiert dabei den retrograden Fluss in der GDA, was ein Abfließen von radioaktivem Embolisat in die GDA relativ unwahrscheinlich werden lässt. Dagegen ist bei Patienten mit retrogradem GDA-Fluss ohne begleitende CoT-Stenose erhöhte Vorsicht während der RE geboten. Aufgrund der sich verändernden Druckverhältnisse im Lebergefäßbett kann es zu einer möglichen Flussumkehr in der GDA und somit auch zum abdominellen Verschleppen der radioaktiven Mikrosphären kommen [11]. Die prophylaktische Embolisation von GDA und RGA bleibt für die Patienten in aller Regel ohne klinische Konsequenz, da die betroffenen Organe von den mit GDA und RGA anastomosierenden Arterien (SMA bzw. LGA) weiterhin mit arteriellem Blut versorgt werden.

Die prophylaktische Embolisation einer prominenten CA in der Evaluationsangiographie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einerseits besteht durch ein mögliches Einschwemmen von ^{90}Y-Mikrosphären über die CA in die Gallenblasenwand theoretisch das Risiko für die Entwicklung einer strahleninduzierten Cholezystitis. Andererseits kann die Embolisation dieses Gefäßes aber auch zu einer ischämischen Cholezystitis führen [8]. Bei mehr als einem Viertel der untersuchten Patienten stellte sich in der Evaluationsangiographie die Frage nach dem Verschluss der Arterie nicht mehr, da diese bereits cholezystektomiert waren. Ebenso erübrigt sich eine Embolisation, wenn die Gallenblase durch mehrere kleine Arterien aus dem Leberparenchym arteriell versorgt wird. In den zwei Prozent der beobachteten Fälle, bei denen die CA der GDA entspringt, könnte sie durch eine proximale Plug-Embolisation der GDA ebenfalls geschont werden. In den aller meisten Fällen geht die CA allerdings aus einem Ast der RHA oder einer akzessorischen RHA hervor. In einer 2015 veröffentlichten Studie zeigte sich kein Vorteil einer prophylaktischen Embolisation der CA vor RE [8].

Eine Embolisation der inferioren Zwerchfellarterien vor RE wird in der Literatur bei Vorliegen einer sogenannten „parasitären Tumorversorgung“ empfohlen. Dieses meint, dass RIPA und/oder LIPA das Lebertumorgewebe durch transkapsuläre Kollateralen mitversorgen [12]. Des Weiteren sollten bei einem Abgang der inferioren phrenischen Arterien aus der PHA diese ebenfalls vor RE verschlossen werden, um potentielle strahlungsinduzierte

Zwerchfellschädigungen zu vermeiden [12]. Diese anatomische Normvariante stellt sich im untersuchten Kollektiv nicht dar.

Darüber hinaus ist das Vorhandensein der Arteria falciforme eine wichtige anatomische Variante, da sich über sie Anastomosen zwischen LHA und der periumbilikalen Haut ausbilden können. Somit könnte eine Verschleppung von radioaktiven Mikrosphären zur Entstehung von kutanen Ulzerationen führen. Diese Arterie konnte unter den ausgewerteten Patienten nicht gefunden werden, allerdings wird ihre Häufigkeit in der Literatur mit bis zu 2% angegeben und eine Embolisation vor RE empfohlen [2, 13]. Eine mögliche Alternative stellt auch die Kühlung mit konsekutiver Vasokonstriktion der Hautgefäße im Epigastrium während der RE dar (z.B. durch ein Eispack).

Für die gesamte Analyse der für eine RE relevanten Gefäße gelten einige wichtige Limitationen: Zum einen sind alle Ergebnisse anhand eines Konsensbeschlusses zweier Beobachter formuliert worden. Zum anderen besteht bei der retrospektiven Analyse und Interpretation der konventionellen Angiographien ein generelles Problem; Arterien, die aufgrund des Untersuchungsablaufes nicht kontrastiert werden, können retrospektiv auch nicht gesehen bzw. identifiziert werden. Dieser Fakt lässt sich gut in den Ergebnissen für die RIPA und LIPA erkennen, die sich in deutlich mehr als der Hälfte der Fälle nur in der CTA zweifelsfrei abgrenzen lassen. Alle Patienten erhalten vor der Evaluationsangiographie eine CTA der Bauchgefäße und daher wird oftmals in der konventionellen Angiographie auf eine ausführliche Abdomenübersichtsdarstellung verzichtet. Somit werden RIPA und LIPA in vielen Fällen nicht kontrastiert und sind damit in der retrospektiven Auswertung auch nicht abgrenzbar. Diese Tatsache bedeutet jedoch nicht, dass sich RIPA oder LIPA generell mit der konventionellen Angiographie nicht darstellen oder identifizieren lassen.

Ein Vorteil der konventionellen Angiographie zeigt sich in den Zahlen der sicheren Identifizierung der RGA. Während im CT die eindeutige Abgrenzbarkeit der RGA gegenüber anderen Gefäßen in vielen Fällen nicht möglich ist, lässt sich die RGA in einer selektiveren Darstellung der LGA durch retrograde Füllung identifizieren und anschließend auch verschließen.

Insgesamt lässt sich aber der Großteil der für die RE der Leber relevanten Arterien (CHA, PHA, RHA, LHA, GDA, CA) in den meisten Fällen (>90%) in beiden gefäßdarstellenden Verfahren sicher abgrenzen.

Neben den prophylaktischen Embolisationen ist die Applikation von ^{99m}Tc-MAA in die hepatischen Arterien ein wichtiger Bestandteil der Evaluationsangiographie vor einer RE. In der anschließend durchgeführten Szintigraphie, SPECT oder SPECT/CT-Untersuchung lässt

sich die hypothetische Verteilung der ^{90}Y-Mikrosphären in Leber und Tumor simulieren und beurteilen. Des Weiteren kann das Ausmaß potentieller Verschleppungen des Radioembolisates in Abdomen oder Lunge eingeschätzt werden. Eine Studie von Kaplan et al. aus dem Jahre 1984 gibt den mittels ^{99m}Tc-MAA bestimmten HPS von „gesunden“ Lebern mit 5-10% an [14]. Somit ist die Bestimmung des HPS für die Ermittlung der adäquaten Dosis der RE-Therapie essentiell, um strahlungsinduzierte Lungenschäden zu vermeiden. Durch die verschiedenen Dosisfindungsmodelle der beiden ^{90}Y-Mikrosphären-Hersteller und der verschiedenen Therapiekonzepte, ein- oder zweizeitige RE, ergibt sich rein rechnerisch die Möglichkeit, dass auch Patienten mit hohem HPS mittels RE therapiert werden könnten. Zu beachten ist dabei jedoch immer, dass je höher der HPS, desto höher auch die Strahlendosis der Lunge ist, was ggf. eine geringere Tumordosis in der Leber zur Folge hat [2].

Bei einer Reihe von Lebertumorpatienten wird eine Erhöhung des physiologischen HPS beobachtet. Dieses wird auf eine veränderte Gefäßarchitektur der Tumoren zurückgeführt [15], könnte aber auch die Folge von paraneoplastischen Effekten auf die restliche Leber sein. Bislang wurden nur wenige Arbeiten veröffentlicht, die anhand von systematischen Analysen der präinterventionellen Schnittbildgebung nach prädiktiven Variablen für einen erhöhten HPS suchen. Die für diese Studie vorgenommene Untersuchung der Abhängigkeit von LV, TV bzw. TV/LV zum HPS zeigt nur eine geringe Korrelation. Dieses deckt sich mit einer 1994 veröffentlichten Studie, bei der ebenfalls nur eine schwache Korrelation von TV zu HPS bei Patienten mit HCC festgestellt werden konnte ($r = 0{,}086$), basierend auf planarer Szintigraphie. Allerdings wurden in dieser Arbeit keine Korrelationsanalysen von LV oder TV/LV zu HPS durchgeführt [16]. Auch wenn der Korrelationskoeffizient in der vorgelegten Studie etwas größer ist als in der beschriebenen, ist dennoch davon auszugehen, dass die untersuchten Volumina bzw. deren Ratio nur einen geringen Einfluss auf den HPS ausüben. Damit muss es andere Faktoren geben, die den HPS stärker beeinflussen. So zum Beispiel die Vaskularisierung bzw. das früharterielle KM-Enhancement des Lebertumors. Patienten mit Tumoren, die rasch KM anreichern, zeigen einen signifikant höheren HPS als solche mit keiner oder nur sehr geringer arterieller KM-Anreicherung. Damit sich ein Tumor in der arteriellen KM-Phase stark kontrastiert, muss seine Durchblutungsrate hoch sein. Dieses kann durch eine erhöhte Kapillardichte oder durch arterio-venöse Shunts bedingt sein, welche sich aufgrund von pathologisch veränderten Gefäßarchitekturen in Tumoren gehäuft ausbilden [15]. Hervorgehoben werden muss, dass kein einziger Patient mit keiner oder nur sehr geringer früher KM-Anreicherung den kritischen Shuntschwellenwert von 20% überschreitet.

Damit ist bei diesen Patienten eine relevante strahlenbedingte pulmonale Schädigung durch eine RE relativ unwahrscheinlich.

Dass eine starke frühe KM-Anreicherung im Vergleich zu einer nur sehr geringen mit erhöhten Shuntwerten einhergeht, zeigt sich auch in der Subgruppenanalyse der drei häufigsten Lebertumorentitäten des Patientenkollektivs. Statistisch signifikant ist dieses Ergebnis jedoch nur im Falle der mCRC-Patienten. Die errechneten p-Werte für die Gruppe der mBC- ($p = 0{,}360$) und HCC-Patienten ($p = 0{,}348$) müssen aus zwei Gründen kritisch betrachtet werden: Zum einen weist jeweils ein Arm der Vergleichsgruppen nur wenige Patienten auf (mBC: $n_{gering} = 19$, $n_{stark} = 3$; HCC: $n_{gering} = 9$, $n_{stark} = 33$). Zum anderen weisen die Daten einer anderen Studie darauf hin, dass stark vaskularisierte HCC zu einem signifikant erhöhten HPS führen [10, 16].

Des Weiteren zeigt der Vergleich der drei Tumorentitäten untereinander, dass Patienten mit HCC oder mCRC einen signifikant höheren medianen HPS aufweisen als Patientinnen mit mBC. Alle in dieser Studie untersuchten mBC-Patientinnen haben einen HPS von deutlich unter 20% (Median: 7,4%; Spannweite 16,7%). Somit ist das Risiko für die Entstehung von gravierenden aktinischen Lungenschäden durch die RE bei mBC-Patientinnen als niedrig anzusehen.

Ein weiterer Faktor, der das Shuntverhalten zu beeinflussen scheint, ist die Pfortaderperfusion. Eine Beeinträchtigung des portalvenösen Blutflusses, entweder durch intrahepatische Tumorkompression des Gefäßes oder durch tumor-assoziierte Thrombose bzw. Tumorinfiltration der Pfortader, hat einen signifikant gesteigerten HPS zur Folge. Die Beziehung zwischen PVO und signifikant erhöhtem HPS lässt sich auch in den Einzelbetrachtungen der drei häufigsten Tumorentitäten beobachten. Dass das Vorliegen einer PVO bei Patienten mit HCC zu höheren Shuntwerten führt, zeigt auch die schon beschriebene Studie von Gaba et al. [10]. Die genaue Ursache hierfür ist bislang noch nicht bekannt. Ein möglicher Erklärungsansatz für dieses Phänomen wäre eine Gefäßkaliberzunahme im Bereich der arteriellen Endstrombahn bzw. des Kapillarstromgebietes, welche zu einer verstärkten Durchlässigkeit für das ^{99m}Tc-MAA führen könnte. Der größere Anteil des durch die Leber fließenden Blutes stammt aus der Pfortader (ca. 75% [17]), welche in der terminalen Leberstrombahn, den Lebersinusoiden, mündet. Neben diesem Vas publicum hat die Leber noch ihre Vasa privata, die Arteriae hepaticae. Diese versorgen die intrahepatischen Gallengänge und das Leberparenchym, ehe sie über Kapillaren ebenfalls in den Lebersinusoiden münden. Der portalvenöse Verschluss hat eine rein arterielle Blutversorgung der Leber zur Folge. Bei diesen Patienten kann eine Kaliberzunahme der Leberarterien

sowohl in der Lebersonographie als auch in der CTA beobachtet werden. In der Annahme, dass dieses auch auf mikroskopischer Ebene in den arteriellen Endstrombahnen geschieht, könnte sich der Durchmesser der Arteriolen und Kapillaren vergrößern und dabei teilweise die mittlere Größe der ^{99m}Tc-MAA-Partikel von 20-40µm [2] überschreiten, wodurch ein höherer Anteil des applizierten Tracers in die Lunge gelangen würde. Die Tatsache, dass sowohl Kompression als auch vollständige Thrombose der Pfortader zu einem signifikanten HPS-Anstieg führen, ist ein Hinweis darauf, dass die Ursache für die Shunterhöhung einem poststenotischen Mechanismus zugrunde liegt.

Festzuhalten ist, dass bei Patienten mit PVO sehr auf den HPS geachtet werden muss, um keinen aktinischen Lungenschaden durch die RE zu induzieren. Der komplette Pfortaderverschluss stellt eine relative Kontraindikation für die RE dar [4].

Die Korrelation von LV, TV, TV/LV, Tumorentität, Intensität der KM-Anreicherung in arterieller Phase und PVO zum HPS ergibt nur niedrige Korrelationskoeffizienten *r*. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre beispielsweise, dass bei Korrelation des Tumorvolumens oder der Tumorlast mit dem Shunt von einem homogenen Verhalten des Tumors ausgegangen werden müsste. Die präinterventionelle Schnittbildgebung zeigt allerdings, dass zum einen die früharterielle Kontrastierung der Tumoren oftmals nur am Rand erfolgt. Zum anderen hängt die Breite des kontrastierten Randsaumes in erster Linie von der Tumorentität und der in der Regel nichtdurchbluteten zentralen Nekrose ab und weniger vom Tumorvolumen [18]. Damit wäre eine orientierende Abschätzung des HPS allein anhand der in der prätherapeutischen Schnittbildgebung bestimmten Tumorlast nicht sicher möglich.

Neben diesen pathophysiologischen Einflüssen der Lebertumoren auf den HPS, finden im Rahmen der Tumortherapie eine Reihe von Maßnahmen statt, die zusätzlich die Anatomie und Physiologie des Organs nachhaltig verändern. So führen chirurgische Lebergeweberesektionen oder die RE nur eines Leberlappens zu einer kompensatorischen Hypertrophie des verbleibenden Leberanteils [19]. Je nach durchgeführter Selektivität einer TAE oder TACE führen diese Eingriffe zum Verschluss von physiologischen arteriellen Lebergefäßen. Eine Hochdosisbestrahlung der Leber kann zur Ausbildung einer venös-okklusiven Lebererkrankung führen [20]. Der Vergleich der medianen Shuntwerte, sowohl der operierten zu den nicht-operierten Patienten als auch der interventionell therapierten zu den nicht-interventionell therapierten Patienten zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die separate Auswertung der homogeneren Gruppen bestehend aus nur HCC- oder mCRC-Patienten bestätigt dieses Ergebnis.

Der für die Auswertung verwendete Median des HPS bietet den Vorteil, dass er sich gegenüber statistischen Ausreißern sehr stabil verhält. Somit kann mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass durch chirurgische oder interventionelle Maßnahmen verursachte hepatische Traumen generell zu einem erhöhten HPS führen.

Bei Patienten mit bereits durchgeführter RE hängt der HPS der zweiten Evaluation vom Ausmaß der ersten Therapie ab. Patienten, bei denen mit der ersten RE die gesamte Leber therapiert wurde, zeigen bei der Evaluation für eine mögliche zweite keinen Unterschied im medianen HPS. Dagegen ist der HPS bei zunächst einseitiger Therapie bei der Evaluation zu einer zweiten im kontralateralen Leberlappen signifikant gesteigert. Ein erster Hinweis auf das beobachtete Phänomen wurde bereits 2006 beschrieben [2]. Die genaue Ursache für die Shunterhöhung ist bislang noch unklar, aber möglicherweise liegt der Grund dafür im Bereich der arterio-sinusiodalen Strombahnen. Beispielsweise könnte die Leberhypertrophie mit ihren raschen Umbauvorgängen in der terminalen hepatischen Strombahn eine Rolle spielen. Für einen solchen Zusammenhang von HPS und Hypertrophie spräche der unveränderte Shunt von Patienten nach Gesamtleber-RE, denn bei diesen Patienten wird keine Leberhypertrophie beobachtet. Allerdings erklärt dies nicht, warum bei Patienten mit Hemihepatektomie, die ebenfalls zur Hypertrophie des verbleibenden Organes führt, keine Erhöhung des HPS zu beobachten ist. Insgesamt muss beachtet werden, dass die Gruppe der Patienten mit zweizeitiger (sequentieller) RE relativ klein ist und damit die Ergebnisse kritisch betrachtet werden müssen.

Auf Grundlage der Daten dieser Studie ist bei Patienten, die primär nur einseitig radioembolisiert wurden, im Vergleich zu einer Gesamtlebertherapie mit einer höheren Lungendosis durch die zweite RE zu rechnen. Konsekutiv sinkt damit gleichzeitig die relative Tumordosis im zweiten therapierten Leberlappen. Einen Zusammenhang zwischen Ausmaß der Shuntveränderung und dem zeitlichen Abstand zwischen erster RE und Evaluation zur zweiten zeigt sich nicht.

Diese Studie zeigt, wie auch die von Gaba et al. veröffentlichte Arbeit [10], dass hypervaskularisierte Tumoren zu einem erhöhten HPS neigen. Aufgrund dieser positiven Korrelation wird spekuliert, ob eine medikamentöse Therapie mit Anigiogenesehemmern zu einer Reduzierung des HPS vor RE führen könnte [10]. Bevacizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher selektiv an den „vascular endothelial growth factor A“ (VEGF-A) bindet. Hierdurch wird die Bindung von VEGF-A an seinen Oberflächenrezeptor verhindert und somit die Angioneogenese inhibiert [21]. Bevacizumab ist unter anderem für die Therapie des mCRC zugelassen und wurde im untersuchten

Patientenkollektiv circa sechs Wochen vor Evaluation zur RE abgesetzt. Für die medikamentöse Therapie des HCC steht der Multi-Kinase-Inhibitor Sorafenib zur Verfügung. Dieser wirkt unter anderem auch hemmend auf den VEGF-Rezeptor und die VEGF-Signalkaskade und reduziert somit die tumor-assoziierte Angioneogenese [21]. Sorafenib wurde spätestens zwei Wochen vor geplanter Evaluation abgesetzt. Bei der Analyse der Patienten mit HCC und mCRC hinsichtlich des HPS und einer systemischen Anti-Angiogenese-Therapie zeigt sich kein Unterschied im Vergleich zu denen ohne Vorbehandlung. Inwiefern andere Ergebnisse zu erwarten wären, wenn die Biologika-Therapie bis zum Zeitpunkt der Shuntbestimmung fortgesetzt werden würde, verbleibt offen. Nach momentaner Datenlage erscheint die generelle zusätzliche pharmakologische Angiogenesehemmung mit dem Ziel der HPS-Senkung als nicht sinnvoll.

Als Fazit dieser Studie kann erstens festgehalten werden, dass die für eine RE besonders relevanten Gefäße, die GDA, LGA und CA, eine konstante Anatomie aufzeigen und die RGA sowie die RIPA und LIPA häufig anatomischen Varianten unterliegen. Zweitens, der prätherapeutisch bestimmte HPS von der Lebertumorentität, der Tumorvaskularisierung und der Pfortaderperfusion abhängt, hingegen eine Orientierung anhand der ermittelten Tumorlast bezüglich des HPS nicht möglich ist. Und drittens, dass eine zweite (sequentielle) RE nach zunächst einseitiger Therapie zur signifikanten HPS-Erhöhung im kontralateralen Leberlappen führt, wohingegen weder chirurgische Resektionen, interventionelle Ablationen noch eine angiogenesehemmende Systemtherapie den HPS signifikant beeinflussen.

1.7 Literaturverzeichnis

1. Salem R, Lewandowski RJ, Gates VL, Nutting CW, Murthy R, Rose SC, Soulen MC, Geschwind JF, Kulik L, Kim YH, Spreafico C, Maccauro M, Bester L, Brown DB, Ryu RK, Sze DY, Rilling WS, Sato KT, Sangro B, Bilbao JI, Jakobs TF, Ezziddin S, Kulkarni S, Kulkarni A, Liu DM, Valenti D, Hilgard P, Antoch G, Muller SP, Alsuhaibani H, Mulcahy MF, Burrel M, Real MI, Spies S, Esmail AA, Raoul JL, Garin E, Johnson MS, Benson AB, Sharma RA, Wasan H, Lambert B, Memon K, Kennedy AS, Riaz A. Research reporting standards for radioembolization of hepatic malignancies. J Vasc Interv Radiol, 2011;**22**(3):265-78.
2. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with (90)Yttrium microspheres: A state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies part 1: Technical and methodologic considerations. J Vasc Interv Radiol, 2006;**17**(8):1251-78.

3. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol, 1954;**30**(5):969-77.
4. SIRTEX. SIR-Spheres(R): http://www.radmed.com.tr/usr_img/sir_spheres/pdf/package_insert _sirtex.pdf [Abrufdatum: 23.06.2015].
5. DGN Handlungsempfehlung(S1-Leitlinie) - Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren, Stand 12/2014 - AWMF-Registernummer: 031-048. [www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-048l_S1_SIRT_maligner_Lebertumoren_2014-12.pdf ; Abrufdatum 04.04.2016]
6. Nordion. TheraSphere(R) Yttrium-90 Glass Microspheres: Instructions for use: http://www.therasphere.com/physicians-package-insert/package-insert-eu-en.pdf [Abrufdatum: 23.06.2015].
7. Michels NA. Newer anatomy of liver and its variant blood supply and collateral circulation. Am J Surg, 1966;**112**(3):337-47.
8. Powerski M, Busse A, Seidensticker M, Fischbach F, Seidensticker R, Strach K, Dudeck O, Ricke J, Pech M. Prophylactic Embolization of the Cystic Artery Prior to Radioembolization of Liver Malignancies-An Evaluation of Necessity. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015;**38**(3):678-84.
9. Theysohn JM, Müller S, Schlaak JF, Ertle J, Schlosser TW, Bockisch A, Lauenstein TC. Selective internal radiotherapy (SIRT) of hepatic tumors: how to deal with the cystic artery. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013;**36**(4):1015-22.
10. Gaba RC, Zivin SP, Dikopf MS, Parvinian A, Casadaban LC, Lu Y, Bui JT. Characteristics of Primary and Secondary Hepatic Malignancies Associated with Hepatopulmonary Shunting. Radiology, 2014;**271**(2):602-12.
11. Daghir AA, Gungor H, Haydar AA, Wasan HS, Tait NP. Embolisation of the Gastroduodenal Artery is Not Necessary in the Presence of Reversed Flow Before Yttrium-90 Radioembolisation. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012;**35**(4):839-44.
12. Gwon DI, Ko G-Y, Yoon H-K, Sung K-B, Lee JM, Ryu SJ, Seo MH, Shim J-C, Lee GJ, Kim HK. Inferior phrenic artery: Anatomy, variations, pathologic conditions, and interventional management. Radiographics, 2007;**27**(3):687-705.
13. Williams DM, Cho KJ, Ensminger WD, Ziessman HA, Gyves JW. Hepatic falciform artery: anatomy, angiographic appearance, and clinical significance. Radiology, 1985;**156**(2):339-40.
14. Kaplan WD, Come SE, Takvorian RW, Laffin SM, Gelman RS, Weiss GR, Garnick MB. Pulmonary uptake of technetium-99m macroaggregated albumin - a predictor of gastrointestinal toxicity during hepatic-artery perfusion. J Clin Oncol, 1984;**2**(11):1266-9.
15. Mei Q, Li Y. Transcatheter arterial embolization of hepatic arteriovenous shunts in patients with hepatocellular carcinoma. Seminars in interventional radiology, 2012;**29**(3):237-40.
16. Leung W-T, Lau W-Y, Ho SKW, Chan M, Leung NWY, Lin J, Metreweli C, Johnson PJ, Li AKC. Measuring lung shunting in hepatocellular-carcinoma with intrahepatic-arterial Tc-99m macroaggregated albumin. J Nucl Med, 1994;**35**(1):70-3.
17. Nakamura T, Nakamura S, Kaneko T. Flow of portal and hepatic blood in normal and cirrhotic liver. Nature, 1961;**190**(477):812-13.
18. Schima W, Kölblinger C, Ba-Ssalamah A. Non-invasive diagnosis of focal liver lesions: an individualized approach. Cancer Imaging, 2012;**12**(2):365-72.
19. Garlipp B, de Baere T, Damm R, Irmscher R, van Buskirk M, Stübs P, Deschamps F, Meyer F, Seidensticker R, Mohnike K, Pech M, Amthauer H, Lippert H, Ricke J, Seidensticker M. Left-Liver Hypertrophy After Therapeutic Right-Liver Radioembolization Is Substantial but Less Than After Portal Vein Embolization. Hepatology, 2014;**59**(5):1864-73.
20. Gulec SA, Mesoloras G, Dezarn WA, McNeillie P, Kennedy AS. Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: The tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio. Journal of Translational Medicine, 2007.**5**:15. doi: 10.1186/1479-5876-5-15.
21. Zakarija A, Soff G. Update on angiogenesis inhibitors. Curr Opin Oncol, 2005;**17**(6):578-83.

2. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, *Christoph Wilhelm Jochen Erxleben*, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
„Evaluation der Radioembolisation bei Patienten mit hepatischen Primär- und Sekundärmalignomen: vaskuläre Aspekte und hepatopulmonaler Shunt“
selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.
Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -*www.**icmje**.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.
Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.
Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

_____ _____

Datum Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Christoph Wilhelm Jochen Erxleben hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Powerski MJ., **Erxleben C.**, Scheurig-Münkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B.,
Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization.
Acta Radiologica, 2015; **56**(2): 159-165.

Beitrag im Einzelnen:

Herr Erxleben hat in Bezug auf Publikation 1 in entscheidendem Ausmaß zur Datenerhebung, Datenauswertung und Interpretation beigetragen. Ferner wurde durch Ihn das Studiendesign mitbeeinflusst und der Artikel wegweisend korrekturgelesen.

Publikation 2:

Powerski MJ., **Erxleben C**., Scheurig-Münkler C., Geisel D., Heimann U., Hamm B., Gebauer B.,
Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization.
European journal of radiology, 2015; **84**(2):201-207.

Beitrag im Einzelnen:

Herr Erxleben hat in Bezug auf Publikation 2 in entscheidendem Ausmaß zur Datenerhebung, Datenauswertung und Interpretation beigetragen. Ferner wurde durch Ihn das Studiendesign mitbeeinflusst und der Artikel wegweisend korrekturgelesen.

Publikation 3:

Erxleben C., Scheurig-Münkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B., Powerski MJ.,

Hepatopulmonary shunting after surgical, interventional and systemic therapy in patients with liver malignancies scheduled for radioembolization

Acta Radiologica, 2016; **57**(8):908-913

Beitrag im Einzelnen:

Herr Erxleben hat in Bezug auf Publikation 3 in entscheidendem Ausmaß zur Datenerhebung, Datenauswertung und Interpretation beigetragen und bei der Erstellung des Artikels essentiell mitgewirkt.

Datum:

_____

Unterschrift des Doktoranden:

_____

3. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

3.1 Publikation Eins

Powerski MJ., **Erxleben C.,** Scheurig-Münkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B.,
Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization.
Acta Radiologica, 2015; **56**(2):159-165
DOI: http://doi.org/10.1177/0284185114522148

Powerski MJ., **Erxleben C.,** Scheurig-Münkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B.,

Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization.

Acta Radiologica, 2015; **56**(2):159-165

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185114522148

Powerski MJ., **Erxleben C.,** Scheurig-Münkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B.,

Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization.

Acta Radiologica, 2015; **56**(2):159-165

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185114522148

Powerski MJ., **Erxleben C.,** Scheurig-Münkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B.,

Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization.

Acta Radiologica, 2015; **56**(2):159-165

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185114522148

Powerski MJ., **Erxleben C.,** Scheurig-Münkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B.,

Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization.

Acta Radiologica, 2015; **56**(2):159-165

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185114522148

Powerski MJ., **Erxleben C.,** Scheurig-Münkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B.,

Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization.

Acta Radiologica, 2015; **56**(2):159-165

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185114522148

Powerski MJ., **Erxleben C.,** Scheurig-Münkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B.,

Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization.

Acta Radiologica, 2015; **56**(2):159-165

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185114522148

Powerski MJ., **Erxleben C.,** Scheurig-Münkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B.,

Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization.

Acta Radiologica, 2015; **56**(2):159-165

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185114522148

3.2 Publikation Zwei

Powerski MJ., **Erxleben C.**, Scheurig-Münkler C., Geisel D., Heimann U., Hamm B., Gebauer B.,

Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization.

European journal of radiology, 2015; **84**(2):201-207.

DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.004

Powerski MJ., **Erxleben C.**, Scheurig-Münkler C., Geisel D., Heimann U., Hamm B., Gebauer B.,

Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization.

European journal of radiology, 2015; **84**(2):201-207.

DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.004

Powerski MJ., **Erxleben C.**, Scheurig-Münkler C., Geisel D., Heimann U., Hamm B., Gebauer B.,

Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization.

European journal of radiology, 2015; **84**(2):201-207.

DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.004

Powerski MJ., **Erxleben C.**, Scheurig-Münkler C., Geisel D., Heimann U., Hamm B., Gebauer B.,

Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization.

European journal of radiology, 2015; **84**(2):201-207.

DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.004

Powerski MJ., **Erxleben C.**, Scheurig-Münkler C., Geisel D., Heimann U., Hamm B., Gebauer B.,

Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization.

European journal of radiology, 2015; **84**(2):201-207.

DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.004

Powerski MJ., **Erxleben C.**, Scheurig-Münkler C., Geisel D., Heimann U., Hamm B., Gebauer B.,

Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization.

European journal of radiology, 2015; **84**(2):201-207.

DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.004

Powerski MJ., **Erxleben C.**, Scheurig-Münkler C., Geisel D., Heimann U., Hamm B., Gebauer B.,

Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization.

European journal of radiology, 2015; **84**(2):201-207.

DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.004

Powerski MJ., **Erxleben C.**, Scheurig-Münkler C., Geisel D., Heimann U., Hamm B., Gebauer B.,

Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization.

European journal of radiology, 2015; **84**(2):201-207.

DOI: http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.11.004

3.3 Publikation Drei

Erxleben, C., Scheurig-Münkler, C., Geisel, D., Hamm, B., Gebauer, B., Powerski, MJ.,

Hepatopulmonary shunting after surgical, interventional and systemic therapy in patients with liver malignancies scheduled for radioembolization

Acta Radiologica, 2016; **57**(8):908-913

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185115605680

Erxleben, C., Scheurig-Münkler, C., Geisel, D., Hamm, B., Gebauer, B., Powerski, MJ.,

Hepatopulmonary shunting after surgical, interventional and systemic therapy in patients with liver malignancies scheduled for radioembolization

Acta Radiologica, 2016; **57**(8):908-913

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185115605680

Erxleben, C., Scheurig-Münkler, C., Geisel, D., Hamm, B., Gebauer, B., Powerski, MJ.,

Hepatopulmonary shunting after surgical, interventional and systemic therapy in patients with liver malignancies scheduled for radioembolization

Acta Radiologica, 2016; **57**(8):908-913

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185115605680

Erxleben, C., Scheurig-Münkler, C., Geisel, D., Hamm, B., Gebauer, B., Powerski, MJ.,

Hepatopulmonary shunting after surgical, interventional and systemic therapy in patients with liver malignancies scheduled for radioembolization

Acta Radiologica, 2016; **57**(8):908-913

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185115605680

Erxleben, C., Scheurig-Münkler, C., Geisel, D., Hamm, B., Gebauer, B., Powerski, MJ.,

Hepatopulmonary shunting after surgical, interventional and systemic therapy in patients with liver malignancies scheduled for radioembolization

Acta Radiologica, 2016; **57**(8):908-913

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185115605680

Erxleben, C., Scheurig-Münkler, C., Geisel, D., Hamm, B., Gebauer, B., Powerski, MJ.,

Hepatopulmonary shunting after surgical, interventional and systemic therapy in patients with liver malignancies scheduled for radioembolization

Acta Radiologica, 2016; **57**(8):908-913

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185115605680

Erxleben, C., Scheurig-Münkler, C., Geisel, D., Hamm, B., Gebauer, B., Powerski, MJ.,

Hepatopulmonary shunting after surgical, interventional and systemic therapy in patients with liver malignancies scheduled for radioembolization

Acta Radiologica, 2016; **57**(8):908-913

DOI: http://doi.org/10.1177/0284185115605680

4. Lebenslauf

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

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

5. Komplette Publikationsliste

1 Franz H.B.G., **Erxleben C**., Franz A., Hoffmann R.,
Prevention of Labour-Associated Pelvic Floor Injuries - What is known for Sure?
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2012. **72**(9): 804-808
Impact-Factor: 0,848 (2012)

2 Powerski M.J., **Erxleben C**., Scheurig-Munkler C., Geisel D., Hamm B., Gebauer B.,
Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization
Acta Radiologica, 2015. **56**(2): 159-165
Impact-Factor: 2,009 (2015)

3 Franz H.B.G., **Erxleben C**., Nitsche-Gloy U.,
Chirurgische Optionen bei Placenta increta/percreta, Sectiohysterektomie
Der Gynäkologe, 2014. **47**(6): 418-421

4 Powerski M.J., **Erxleben C**., Scheurig-Muenkler C., Geisel D., Heimann U., Hamm B., Gebauer B.,
Hepatopulmonary shunting in patients with primary and secondary liver tumors scheduled for radioembolization
European Journal of Radiology, 2015. **84**(2): 201-207
Impact-Factor: 2,593 (2015)

5 Franz H.B.G., **Erxleben C**.,
Is the Outcome Indicator "3rd/4th Degree Perineal Tear in Spontaneous Singleton Births" a Reliable Quality Parameter in Obstetrics?
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2015. **75**(2): 145-147
Impact-Factor: 0,936 (2014)

6 Chapiro J., Wainstejn D., **Erxleben C**., Schnapauff D., MingDe Lin, Geschwind J.-F., Hamm B., Gebauer B., Collettini F.,
Predicting the hepato-pulmonary Shunt Fraction using 3D Quantification of Tumor Enhancement on contrast-enhanced CT Imaging in Patients with Hepatocellular Carcinoma before Y90 Radioembolization.
Abstract für das RSNA Annual Meeting 2015

7 **Erxleben, C**., Scheurig-Münkler, C., Geisel, D., Hamm, B., Gebauer, B., Powerski, M. J.,
Hepatopulmonary shunting after surgical, interventional and systemic therapy in patients with liver malignancies scheduled for radioembolization
Acta Radiologica, 2016; **57**(8):908-913
Impact-Factor: 2,009 (2015)

6. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Gebauer für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die Unterstützung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Maciej J. Powerski für seine ausgezeichnete und engagierte Betreuung bei der Ausarbeitung des Themas. Er war mir sowohl während der Planung und Auswertung als auch bei der Erstellung dieser Arbeit eine wertvolle Hilfe und hat meine Promotion mit konstruktiver Kritik, Anregungen und Geduld begleitet.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Uwe Heimann für seine Hilfe bei der Zusammentragung der Daten bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und insbesondere bei Frau Annika Franz für ihre Unterstützung während des Studiums und der Promotion bedanken.