

Aus dem  
CharitéCentrum 6 für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin  
Klinik für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)  
Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

**Habilitationsschrift**

**Diagnostische Genauigkeit und Dosisreduktion vaskulärer und perkutaner  
Interventionen mittels periinterventioneller Cone Beam Computertomographie (CBCT)**

Zur Erlangung der Venia legendi

für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Martin Jonczyk**

**geboren in Berlin**

Eingereicht: 29.10.2020

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Philipp Paprottka, München

2. Gutachter: Prof. Dr. Maciej Pech, Magdeburg

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1. Einleitung und Fragestellung .....	4
1.1 Entwicklung der Cone Beam Compertomographie (CBCT).....	4
1.2 Transarterielle Chemoembolisation (TACE) .....	6
1.3 Prostataarterienembolisation (PAE).....	7
1.4 Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt (TIPSS) .....	8
1.5 Portalvenenembolisation (PVE) .....	9
1.6 Zielsetzung der Arbeit .....	9
2. Eigene Arbeiten .....	11
2.1 Diagnostische Genauigkeit des Splitboluskontrastmittelprotokolls bei der Detektion hypervaskularisierter Tumore während der transarteriellen Chemoembolisation (Originalarbeit 1) .....	11
2.2 Sichtbarkeit hypovaskularisierter Tumore während intraarterieller Therapien (Originalarbeit 2) .....	22
2.3 Strahlenexposition durch den zusätzlichen Einsatz des CBCTs während transarterieller Chemoembolisationen (Originalarbeit 3) .....	32
2.4 Einsatz des CBCTs zur semiautomatischen Detektion der Prostataarterien während der Prostataarterienembolisation (Originalarbeit 4) .....	42
2.5 Echtzeit 3D-Navigation auf Grundlage von CBCT-Datensätzen während der Anlage transjugulärer, intrahepatischer, portosystemischer Shunts (TIPSS) (Originalarbeit 5) ....	53
2.6 Machbarkeitsstudie zum Einsatz des CBCT zur Navigation bei präoperativen Pfortaderembolisationen (Originalarbeit 6) .....	63
3. Diskussion.....	74
3.1 Klinische Studien .....	74
3.1.1 Einsatz des Cone Beam CTs zur effizienten Detektion von Zielstrukturen sowie deren versorgender Gefäße während Embolisationstherapien .....	74
3.1.2 Einsatz des CBCTs zur Navigation von Punktionen .....	79
3.2 Limitationen.....	82
4. Zusammenfassung .....	85
5. Liste der in dieser Habilitation zusammengefassten Veröffentlichungen.....	88
6. Literaturverzeichnis.....	89
7. Danksagung.....	95
8. Erklärung.....	96

## Abkürzungsverzeichnis

C	Intrinsischer Bildkontrast
CBCT	Cone Beam Computertomographie
CNR	Contrast to Noise Ratio
cTACE	Konventionelle, transarterielle Chemoembolisation
DEB-TACE	Drug Eluting Bead TACE
DEBIRI-TACE	Drug eluting Bead TACE mit Irinotecan
DFP	Dosisflächenprodukt
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
FLR	Future Liver Remnant
FOV	Field of View
HBP	hepatobiliäre Phase
MDCT	Multidetektorspiral Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NSA	Number of Signals Averaged
p.v.	portalvenös
PAE	Prostataarterienembolisation
PVE	Portalvenenembolisation
ROI	Region of Interest
SNR	Signal to Noise Ratio
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TE	Time to Echo
TIPSS	Transjugulärer Intrahepatischer PortoSystemischer Shunt
TR	Time to Repeat
TURP	TransUrethrale Resektion der Prostata

# 1. Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Entwicklung der Cone Beam Compertomographie (CBCT)

Seit Konrad Röntgen 1895 das Prinzip der Röntgenstrahlung entdeckte, begann die konsequente Entwicklung der modernen Angiographie. Schon 1896 entwickelte Thomas Edison das erste Fluoroskop, welches die Beobachtung von bewegten Bildern wie z.B. das schlagende Herz ermöglichte. Innerhalb der letzten 100 Jahre wurde die anfänglich noch analoge Fluoroskopie zu hochkomplexen digitalen bildgebenden Systemen weiterentwickelt [1].

Erste Entwicklungen des CBCTs in den 1990er Jahren mit schweren, analogen Bildverstärkern waren durch statische Instabilitäten des C-Arms sowie durch bei Bewegung entstandene Magnetfelder und Bildverzerrungen, insbesondere an den Bildrändern, limitiert [2, 3]. Seit 2002 wurden flächendeckend Flachpaneldetektoren (FPD) eingeführt, die im Gegensatz zu den zuvor verwendeten Bildverstärkern eine höhere Dosiseffizienz, eine geringe Artefaktanfälligkeit und eine verzerrungsfreie Objektdarstellung ermöglichen [4, 5].

Dies war der entscheidende Meilenstein für die periinterventionelle 3D-Bildgebung. Bei einem CBCT wird aus dem Datensatz, der während einer Rotation des C-Arms gewonnen wird, ein CT-ähnlicher Schnittbilddatensatz mit isotropen Voxeln errechnet. Der Algorithmus dafür wurde durch Feldkamp et al. bereits 1984 veröffentlicht [6]. Der Datensatz zeichnet sich durch eine sehr hohe Ortsauflösung mit bis zu  $0,5 \times 0,5 \times 0,5 \text{ mm}^3$  aus und kann somit in sämtlichen Raumrichtungen rekonstruiert werden [7]. Er steht für die Planung, Durchführung und Kontrolle von Interventionen unmittelbar zur Verfügung [5]. Im Vergleich zur konventionellen Multidetektorspiral CT (MDCT) fällt jedoch die Dosiseffizienz deutlich geringer aus, so dass bei gleicher Dosis ein höheres Bildrauschen und eine niedrigere Weichteilkontrastauflösung zu erwarten ist [4]. Der Einsatz des CBCTs führt zunächst zu einer zusätzlichen Strahlenexposition für das Personal und den Patienten [8].

Bei einer Bildfusion werden zwei bildgebenden Maßnahmen miteinander kombiniert, so dass die Informationen aus beiden Datensätzen in einer Bildausgabe ersichtlich sind [9]. Der Vorteil von periinterventionell erstellten Schnittbildern ist die erleichterte Registrierung der Bilddaten, da nur begrenzt Bewegungsartefakte, unterschiedliche Lagerungen des Patienten oder differierende Volumina von Organ-verdrängenden Flüssigkeiten wie z.B. Aszites zu beachten sind [10].

CBCT-Datensätze werden bereits für viele interventionelle Eingriffe verwendet, um Therapien zu planen und bei der Zielführung zu unterstützen. In der Regel werden z.B. Thermoablationen wie die Radiofrequenz- oder Mikrowellenablation unter CT- oder Ultraschallführung durchgeführt. Das anzuwendende bildgebende Verfahren richtet sich nach der Sichtbarkeit der Zielläsion und der Erfahrung des Interventionalisten mit dem verwendeten Verfahren. Im

Ultraschall besteht häufig das Problem, dass die entsprechende Zielläsion nicht darstellbar ist, so dass entweder eine Bildfusion durchgeführt oder ein Ultraschallkontrastmittel appliziert werden muss [11]. Bei CT-Interventionen kann die Strahlenexposition in schwierigen Fällen erhöht sein, da viele CT-Bilder angefertigt werden müssen. Braak et al. zeigten, dass die effektive Dosis von CT-Punktionen im oberen Abdomen mit durchschnittlich 20,4 mSv signifikant höher ist im Vergleich zu CBCT- und Fluoroskopie-gesteuerten Punktionen mit 16,1 mSv [12]. Zudem kann mittels CBCT die vollständige Tumorablation nach intravenöser Kontrastmittelapplikation vergleichbar zum MDCT bestätigt werden [13].

Der Vorteil von CBCT- und Fluoroskopie gesteuerten Punktionen ist die bessere Übersicht bei angulierten Punktionen im Vergleich zur CT-Punktion. In einer Studie mit 41 gezielten Nierentumorpunktionen (Durchmesser:  $25,0 \pm 7,6$  mm) konnte gezeigt werden, dass lediglich zwei Biopsien kein Ergebnis erbrachten [14]. Die durchschnittliche effektive Dosis für Biopsien bei Erwachsenen während Biopsien im CBCT konnte von Ben-Shlomo et al. sogar mit nur 1,63 mSv im Vergleich zum MDCT mit 8,22 mSv in einem Phantomexperiment ermittelt werden [15].

Das CBCT findet zunehmend verbreitete Anwendung während arterieller Interventionen wie z.B. der transarteriellen Chemoembolisation (TACE). Während der Intervention kann es möglich sein, dass die entsprechende Zielläsion angiographisch nicht detektiert werden kann [16]. Es konnte gezeigt werden, dass mit der Verwendung eines „dual phase“ CBCT, bestehend aus einer Kontrastmittelgabe über die Arteria hepatica propria gefolgt von der Durchführung eines CBCT zu zwei Zeitpunkten, angiographisch okkulte HCC Manifestationen (Durchmesser:  $14 \pm 3$  mm) in der arterieller Phase bis zu 96.7% (29 von 30) und in der portalvenösen Phase zu 93.9% (31 von 33) detektiert werden können [17]. Darüber hinaus ist bekannt, dass mittels „dual phase“ CBCT sogar mehr HCC Manifestationen diagnostiziert werden können als im präinterventionellen MDCT. Miyayama et al. konnten in einer Studie mit 68 HCC Manifestationen zeigen, dass 8 Tumore (Durchmesser:  $15,3 \text{ mm} \pm 5,2 \text{ mm}$ ) während der TACE visualisiert werden konnten, die zuvor nicht abgrenzbar waren. Im Vergleich dazu wurden lediglich 49 Tumore (72.1%) in der nicht selektiven DSA identifiziert [18].

Auch die Tumor-versorgenden Gefäße werden mittels CBCT und semiautomatischer Gefäßerkennungssoftware im Vergleich zur DSA zuverlässiger erkannt, wobei häufig unterschiedliche Projektionen notwendig sind, um alle Tumor-versorgenden Gefäße zu identifizieren [19, 20]. In einer Studie mit 33 Patienten und 58 möglichen Tumor-versorgenden Gefäßen wurden diese im CBCT mit einer signifikant höheren Sensitivität und Spezifität (96,9%, 97,0%) erkannt als in der DSA (77,2%, 73,0%) [21].

## 1.2 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Das Grundprinzip der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) beruht auf dem Verschluss der arteriellen Tumor-versorgenden Gefäßen. Aufgrund der Tatsache, dass die Leber zu ca. 2/3 mit Blut aus der Pfortader und lediglich zu ca. 1/3 arteriell versorgt wird, während Tumore in der Regel mehrheitlich arteriell versorgt werden, können Embolisationen von primären und sekundären Lebertumoren sicher durchgeführt werden.

Die TACE stellt die Erstlinien Therapie des intermediären Stadium des HCCs gemäß der Empfehlungen der „European Association for the Study of the Liver“ (EASL) und dem „Barcelona Clinic Liver Cancer“ (BCLC) Stagingssystem dar [22]. Des weiteren findet sie unter anderem Einsatz bei nicht resezierbaren, leberdominanten cholangiozellulären Karzinomen (CCC) [23] und bei nicht resezierbaren oder therapierefraktären kolorektalen Karzinomen mit Lebermetastasen [24, 25]. Kontraindikation für eine TACE-Therapie sind eine schlechte Leberfunktion, Gesamtbilirubinspiegel  $> 2\text{mg/dl}$ , Leberzirrhose im Stadium CHILD C, schlechter „Performance Status“ (ECOG  $>2$ ), eine nicht einstellbare Koagulopathie sowie relativ eine Pfortaderinfiltration sowie das Vorhandensein einer relevanten, extrahepatischen Metastasierung. Mögliche Nebenwirkungen einer TACE sind das Postembolisationssyndrom (Übelkeit, Fieber, abdominelle Schmerzen), seltener Leberversagen, Embolisatverschleppung in andere Gefäßterritorien, Leberabszesse und Niereninsuffizienz.

Für eine TACE-Therapie wird in Seldinger Technik in der Regel die A. femoralis communis punktiert. Daraufhin wird der Truncus coeliacus mit einem Diagnostikkatheter z.B. 5-F Cobra (Radifocus; Terumo Europe NV, Leuven, Belgien) oder einem 5-F SOS Omni Selective Katheter (Soft-Vu; Angiodynamics, Latham, New York) sondiert und dargestellt, um die arterielle Anatomie sowie die freie Perfusion der Pfortader zu dokumentieren. Nach Einführung eines Mikrokatheters (z.B. Cantata 2,5 F oder MicroFerret-18 3 F; Cook Medical, Bjæverskov, Dänemark) in die Arteria hepatica propria kann optional ein CBCT zur weiteren Therapieplanung erfolgen. Mit weiteren DSA Aufnahmen wird nun immer selektiver der Weg zu den Tumor-versorgenden Gefäßen dargestellt und schließlich die arterielle Versorgung des Tumors unterbunden. Eine finale DSA bestätigt die komplette Devaskularisierung des Tumors. Als Embolisate kommen sowohl Lipiodol (Guerbet, Villepinte, Frankreich - cTACE), Partikel und Mikrosphären, die entweder aus bioresorbierbaren oder aus permanenten Materialien bestehen. Diese können zusätzlich mit einem Chemotherapeutikum beladen werden (DEB-TACE) [26, 27]. Dabei ist die blande transarterielle Embolisation (TAE) ohne den Zusatz eines Chemotherapeutikums von der TACE abzugrenzen. Diese wird unter anderem bei Metastasen neuroendokriner Tumore in der Leber durchgeführt [28]. Jedoch ist die Frage, ob der Zusatz eines Chemotherapeutikums auch bei der Therapie des HCC notwendig ist, noch nicht abschließend geklärt [29].

Für eine TACE bei HCC werden unter anderem 50 mg des Antracyclins Doxorubicin, das als Interkalator nicht kovalent an die DNA bindet und somit die Anbindung von Polymerasen an die DNA verhindert und 10 mg Mitomycin C, das kovalent an die DNA bindet und damit die Trennung der DNA-Stränge während der Replikation unterbindet, verwendet. Für TACE-Therapien kann auch Cisplatin verwendet, welches zu Inter- und Intrastrangquerverknüpfungen der Guaninbasen führt, so dass Punktmutationen im Tumor entstehen.

Für hypovaskularisierte Tumore wie z.B. Metastasen des kolorektalen Karzinoms können z.B. kalibrierte Mikrosphären mit einem Durchmesser von  $100 \pm 25 \mu\text{m}$  (Embozene TANDEM, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) mit 50 mg/ml Irinotecan (150 mg pro Vial) beladen werden. In einer randomisierte Multizenterstudie mit insgesamt 74 Patienten konnte gezeigt werden, dass statistisch signifikante Unterschiede zwischen der DEBIRI-TACE Gruppe und der mittels intravenös therapierten FOLFIRI Gruppe im Gesamtüberleben (7 Monate) und progressionsfreies Überleben (3 Monate) bestehen. Darüber hinaus kam es überraschend zu einer Verbesserung der Zeit bis zum extrahepatischen Progresses (4 Monate) in der DEBIRI-TACE Gruppe. Dennoch bleibt die Rolle der TACE mit dem Topoisomerase 1 Hemmer Irinotecan und seiner aktiven Form SN-38 weiterhin zu klären [30]. Für andere hypovaskularisierte Tumore wie das nicht-resezierbare intrahepatische Cholangiokarzinom werden in der Literatur sämtliche der oben angeführten Chemoembolise diskutiert [23].

Es konnte in Studien bei HCC Patienten gezeigt werden, dass eine gute Embolisation zu Nekrosen im therapierten Gewebe führt [31, 32]. Eine unvollständige TACE Therapie führt jedoch zu einer höheren Lokalrezidivrate [33, 34], so dass neben der Wahl des entsprechenden Embolisates und des Chemotherapeutikums alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden sollten, um dies zu verhindern. Das CBCT kann hier eine Schlüsselfunktion zukommen um Überlebensraten nach Embolisation zu steigern [34].

### 1.3 Prostataarterienembolisation (PAE)

Carnevale et al. stellten 2010 erstmals eine neue endovaskuläre Therapie der symptomatischen benignen Prostatahyperplasie des Menschen vor [35]. Hierfür wird beidseits die Prostataarterie selektiv sondiert und mittels Partikeln einer vordefinierten Größe verschlossen. Es kommt aufgrund einer Narbenbildung sowie dem Absinken der intraprostatischen Testosteronspiegel und seiner biochemisch hochaktiven Form dem Dihydrotestosteron zu einer Volumenreduktion [36].

Studien konnten zeigen, dass diese Technik der Referenzmethode, der transurethralen Resektion der Prostata (TURP), in Bezug auf die Verbesserung des International Prostate Symptom Scorings (IPSS) nicht unterlegen ist. Zudem ist die PAE mit kürzeren

Krankenhausaufenthalt, schnelleren Genesungsprozessen und einer zeitnahen Rückkehr zu Aktivitäten des alltäglichen Lebens vergesellschaftet. Darüber hinaus zeigten sich postoperativ sowie 12 Monate nach OP niedrigere Schmerzlevel nach der PAE im Vergleich zur TURP [37, 38]. Weiterhin kommt es nach PAEs nicht zur retrograden Ejakulation [39]. CBCT Akquisitionen während der PAE werden bislang eingesetzt, um Fehlembolisationen auszuschließen, akzessorische Prostataarterien zu detektieren und um die Prostataparenchymperfusion vor Embolisation zu bestätigen [40].

#### 1.4 Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Shunt (TIPSS)

Seit 30 Jahren werden transjuguläre, intrahepatische, portosystemischen Shunts (TIPSS) mit der gleichen Ultraschall-assistierten Technik implantiert. Bereits 1969 wurde von Rösch et al. erstmalig die Anlage eines TIPSS beschrieben, nach dem sein Team zwei Jahre lang transjuguläre Cholangiographien über die rechte V.hepatica durchgeführt hatte [41]. Erst im Jahre 1988 wurde nach der Entwicklung des metallischen Palmaz-Stents der erste TIPSS in Freiburg durchgeführt. Die ersten Implantationen dauerten im Durchschnitt 8 Stunden und beinhalteten die transkostale Implantation eines Dormia-Körbchens in den rechten Pfortaderast, um ein in der Fluoroskopie röntgendichtes Ziel für die transjuguläre Punktion zu haben. Mit dieser Technik wurden in einer ersten Studie mit 10 Patienten lediglich 7 Implantationen technisch erfolgreich durchgeführt [42]. Mit der Einführung der Ultraschall-assistierten Pfortaderpunktion konnten die Interventionszeiten auf 1 - 2 Stunden reduziert werden [43].

Durch die Anlage eines TIPSS kommt es zu einer Umleitung des portalvenösen Blutflusses in den systemischen Kreislauf, so dass der sinusoidale Druck abfällt. Dementsprechend findet die TIPSS-Anlage Anwendung zur Sekundärprophylaxe bei Varizenblutung und therapierefraktären Aszites. Weitere Indikationen stellen das Budd-Chiari Syndrom, der hepatische Hydrothorax, die hepatische venöse okklusive Leberkrankheit, das hepatorenale Syndrom Typ 1 und 2, das hepatopulmonale Syndrom sowie die portalhypertensive Gastropathie und die akute therapierefraktäre Varizenblutung dar [44].

Die absoluten Kontraindikationen für eine TIPSS-Anlage beinhalten das Rechtsherzversagen, große Leberzysten im Stichkanal, Sepsis, eine unbehandelte Cholestase und die schwere pulmonale Hypertension ( $> 45$  mmHg). Als relative Kontraindikationen gelten zentralgelegene HCCs, der Verschluss sämtlicher Lebervenen, Pfortaderthrombose, schwere Koagulopathie sowie Thrombozytopenie [45].

Da bei der TIPSS-Anlage der Interventionalist bei oft schwierigen Schallbedingungen nur auf die fluoroskopische 2D Bildgebung angewiesen ist, kommt es häufig zu Landmarkern-basierten Punktionen, um die Pfortader zu treffen. Hierbei sind extrakapsuläre Punktionen und Punktionen des extrahepatischen Pfortaderhauptstamms keine Seltenheit. Um das Risiko

solcher Landmarken-basierten Punktionen zu reduzieren, beschrieben Wallace et al. 2008 erstmal den Einsatz des CBCT für die Shunt-Anlage. Hierbei wurden 60 mL CO<sub>2</sub> für eine wedge-Portographie über die rechte Lebervene injiziert und ein CBCT akquiriert, so dass daran die Punktion geplant und das CBCT als fusionierte 3D-Roadmap auch dem Fluoroskopiebild überlagert werden konnte [46].

### 1.5 Portalvenenembolisation (PVE)

Bei der Portalvenenembolisation handelt es sich um eine Technik bei der präoperativ ein Teil der Pfortader transhepatisch mittels Plugs, Coils, Partikeln oder Gewebekleber verschlossen wird, wenn der zu erwartender restlicher Leberanteil nach einer Resektion („future liver remnant“ (FLR) nicht ausreichend sein sollte. Es kommt zu einer Umleitung des Blutes in den FLR, wodurch innerhalb von 2 Wochen hier eine Hypertrophie induziert wird, so dass die Sicherheit bei einer kontralateralen Resektion erhöht wird [47]. Dabei ist es essentiell die betreffenden Pfortaderäste so vollständig wie möglich zu verschließen, so dass es zu keiner Rekanalisierung der embolisierten Gefäße kommt [48]. Das Prinzip der PVE wurde bereits 1990 von Makuuchi et al. beschrieben [49]. Bislang wurde das CBCT optional lediglich für eine genauere Darstellung der portalvenösen Anatomie genutzt, um durch eine Fehlembolisation den Resektionserfolg nicht zu gefährden. Des Weiteren kann das CBCT genutzt werden, um eine genaue Darstellung des Segment 4 Pfortaderastes vor einer erweiterten Hemihepatektomie darzustellen [46].

### 1.6 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Habilitationsschrift werden sechs Originalarbeiten vorgestellt, von denen sich vier mit der diagnostischen Güte der periinterventionellen CBCT während TACE-Therapien sowie der Prostataarterienembolisation (PAE) und deren Implikation für die Strahlenexposition der Patienten und des Personals befassen:

- Es soll die Detektierbarkeit hypervaskularisierter Tumore unter Verwendung eines Splitboluskontrastmittelprotokolls in Kombination mit einem einphasigen CBCT im Vergleich zum MRT in der arteriellen und hepatobiliären Kontrastmittelphase evaluiert werden.
- Darauf aufbauend soll ein dediziertes einphasiges Splitboluskontrastmittelprotokoll für die periinterventionelle CBCT zur Detektion hypovaskularisierter Tumore erstellt und mit der DSA verglichen werden.

- Daraufhin soll die zusätzliche Strahlenbelastung für Patienten bei CBCT-assistierten TACE-Therapien im Vergleich zur gepulsten Fluoroskopie- und DSA-geführten TACE evaluiert werden?
- Übertragen auf die Prostataarterienembolisation soll der Nutzen des frühzeitigen Einsatzes des periinterventionellen CBCTs zur Detektion der Prostataarterien untersucht werden?

Weiterhin werden zwei Originalarbeiten vorgestellt, die sich mit der Umsetzung der entwickelten Konzepte auf weitere Interventionen wie TIPSS-Anlagen und PVE befassen:

- Es soll die CBCT-geführte TIPSS-Anlage mit den Standardanlage-Techniken, der Ultraschall- und Fluoroskopie-Führung, in Hinblick auf die technische Machbarkeitsrate, Anzahl der benötigten Punktionen, Interventions- und Punktionszeiten sowie die Strahlenexposition verglichen werden.
- Die CBCT-assistierte PVE soll in Hinblick auf ihre Machbarkeit im Vergleich zur Ultraschall-gestützten Standardtechnik verglichen werden.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1 Diagnostische Genauigkeit des Splitboluskontrastmittelprotokolls bei der Detektion hypervaskularisierter Tumore während der transarteriellen Chemoembolisation (Originalarbeit 1)

#### Diagnostic Accuracy of Split-Bolus Single-Phase Contrast-Enhanced Cone-Beam CT for the Detection of Liver Tumors before Transarterial Chemoembolization

**Jonczyk M**, Chapiro J, Colletini F, Geisel D, Schnapauff D, Streitparth F, Schmidt T, Hamm B, Gebauer B, Wieners G:

J Vasc Interv Radiol 2017; 28:1378-1385

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2017.05.018>

Zielsetzung der ersten vorgelegten Arbeit war es, die intraprozedurale Detektierbarkeit von hypervaskularisierten, hepatozellulären Karzinomen (HCC) im Cone Beam CT (CBCT) unter Verwendung eines eigens hierfür entwickelten, einphasigen Splitboluskontrastmittelprotokolls mit der präinterventionellen Kontrastmittel verstärkten Magnetresonanztomographie (MRT) zu vergleichen.

Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) ist eine bereits in der klinischen Routine fest integrierte, palliative Therapieoption des intermediären HCC und weiterer Tumore mit irresektablen Lebermetastasen [50]. Jedoch stellt die Tumorvisualisierung sowie die Detektion der tumorversorgenden Gefäße zuweilen weiterhin eine große Herausforderung für den Interventionalisten dar. Während in der präinterventionellen Bildgebung die Entwicklung der MRT inklusive der intrazellulären Kontrastmittel zu einer verbesserten Tumordetektion führten, liegt die Detektionsrate von Lebertumoren in der DSA lediglich bei 45,9%. Die Arbeitsgruppe um Schernthaner et al. konnte zeigen, dass Tumordetektionsraten von 93,4% unter Verwendung des CBCTs und eines zweiphasigen Kontrastmittelprotokolls möglich sind [46]. Hierfür wird über einen Katheter in der A.hepatica propria eine definierte Menge eines Iodhaltigen Kontrastmittels gespritzt und zu zwei Zeitpunkten nach der Injektion ein CBCT akquiriert. Die Bilddaten werden daraufhin fusioniert. Die erste Kontrastmittelphase wird benötigt, um die Tumor-versorgenden Arterien zu identifizieren. Die zweite Phase ist geeignet, um den Tumor gegenüber dem umliegenden Lebergewebe abgrenzen zu können. Auf diese Art und Weise werden jedoch 2 CBCTs durchgeführt und somit ist eine erhöhte Strahlenexposition für den Patienten und ggf. auch für das Personal zu erwarten. Aufgrund

der Atemverschieblichkeit der Leber ist zudem der Prozess der Bildfusion besonders aufwendig.

Das in der vorgelegten Arbeit evaluierte Kontrastmittelprotokoll zeichnet sich hingegen dadurch aus, dass das Kontrastmittel zu zwei Zeitpunkten appliziert wird. Es erfolgt lediglich die Akquisition von einem einzelnen CBCT, welches alle relevanten Informationen in einem Datensatz enthält. Dafür werden unmittelbar 8mL einer Kontrastmittellösung aus Imeron 300 (Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Germany) in einer 50:50 Mischung mit NaCl mit einer Förderarte von 1,5mL/s appliziert. Der zweite Bolus folgt nach 20 Sekunden mit einer Menge von 22,5mL der genannten Kontrastmittellösung. Die Injektionsrate beträgt ebenfalls 1,5mL/s. Das CBCT wird somit 28 Sekunden nach Beginn der initialen Injektion gestartet. Das Niedrigdosis XperCT ND Roll Protokoll der Allura FD20 (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) benötigt 10 Sekunden, so dass ein 10mL NaCl Bolus der letzten Injektion nachgeschaltet wird, um das letzte im Katheter verbleibende Kontrastmittel für die Zeit der Bildakquisition zur Verfügung zu stellen. Das akquirierte Field of View (FOV) beträgt 250 x 194 mm und die Auflösung der isotropen Voxel ist 0,6 mm.

Im Zeitraum vom Mai 2015 bis Juni 2016 wurden retrospektiv 28 Patienten mit insgesamt 85 HCC Manifestationen mit diesem Protokoll während konsekutiver TACE Therapien untersucht. Die CBCT Datensätze wurden daraufhin qualitativ sowie quantitativ mit der präinterventionellen Kontrastmittel-MRT, das nicht älter als ein Monat vor der Therapie sein durfte, verglichen. Es wurde hierfür ein Leber-spezifisches Kontrastmittel verwendet (Primovist® (Bayer, Leverkusen, Germany) 1 mL/10 kg Körpergewicht). Die MRT Untersuchungen wurden an einem 1,5 T Gerät durchgeführt (Magnetom Avanto; Siemens AG Medical Solutions, Forchheim, Germany). Für die Kontrastmitteldynamik wurde eine T1-gewichtete VIBE-Sequenz verwendet (TR = 4,6 ms, TE = 2,2 ms, Flip-Winkel = 9°, FOV = 320 x 195 mm, Auflösung = 1.25 x 1.25 mm, Schichtdicke = 3 mm, NSA = 1). Die arterielle Phase wurde 14 Sekunden nach Kontrastmittelinjektion und die hepatobiliäre Phase (HBP) wurde nach 20 Minuten akquiriert.

Die qualitative Bildanalyse wurde unabhängig durch 2 Fachärzte der Radiologie unter Verwendung einer 5-Punkte Skala (1 = exzellente Sichtbarkeit, 2 = gute Differenzierbarkeit, 3 = durchschnittlicher Kontrast, 4 = schlechte Differenzierbarkeit, 5 = nicht sichtbar) durchgeführt. Die quantitative Bildanalyse stützt sich auf die Messung von 20mm<sup>2</sup> großen ROIs (region of interest). Es wurden die entsprechenden Signal zu Rausch- (SNR) =  $(S_1 / \sigma_{\text{Fett}})$  sowie Kontrast zu Rauschverhältnisse (CNR) =  $((S_{\text{Tumor}} - S_{\text{Leber}}) / \sigma_{\text{Fett}})$  und die intrinsischen Bildkontraste (C) =  $|(S_{\text{Tumor}} - S_{\text{Leber}}) / (S_{\text{Tumor}} + S_{\text{Leber}})|$  berechnet.

Die qualitativen Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass eine Tumordetektion anhand des CBCTs (2,91 und 2,73) besser als in der arteriellen Phase des präinterventionellen MRTs

(3,72 und 3,05) möglich ist. Die qualitative Tumordetektion im CBCT zeigte sich auf gleichen Niveau wie in der hepatobiliären Phase des MRTs (2,93 und 2,21). Es ließen sich insgesamt mehr Tumormanifestation im CBCT (N = 121/170) gegenüber der arteriellen Phase im MRT (N = 94/170) abgrenzen.

Die quantitative Bildanalyse ergab niedrigere SNR Werte in Bezug auf die Tumore im CBCT im Vergleich zum MRT (CBCT:  $5,09 \pm 4,61$ ; art. MRT:  $36,88 \pm 28,36$ ; HBP MRT:  $31,55 \pm 18,15$ ). Währenddessen zeigten sich auch die Leber SNR-Werte im MRT Erwartungsgemäß höher ( $0,66 \pm 1,88$ ;  $29,09 \pm 19,53$ ;  $40,13 \pm 22,35$ ). Auch die CNR-Werte der MRT Untersuchung zeigen sich dem CBCT überlegen ( $4,43 \pm 3,97$ ;  $7,79 \pm 11,16$ ;  $8,58 \pm 8,70$ ). Der intrinsische Bildkontrast (C) des CBCTs hingegen zeigte sich am höchsten ( $0,97 \pm 1,59$ ;  $0,11 \pm 0,11$ ;  $0,13 \pm 0,09$ ).

Es konnte somit gezeigt werden, dass das Splitboluskontrastmittelprotokoll für das CBCT eine hervorragende interprozedurale Detektierbarkeit von HCC-Manifestationen ermöglicht. Dabei ist die Sensitivität des CBCTs vergleichbar mit der hepatobiliären Phase und besser als die arterielle Phase in der MRT Bildgebung.

## **2.2 Sichtbarkeit hypovaskularisierter Tumore während intraarterieller Therapien (Originalarbeit 2)**

### **Visibility of Hypovascularized Liver Tumors during Intra- Arterial Therapy Using Split-Bolus Single-Phase Cone Beam CT**

**Jonczyk M**, Colletini F, Schnapauff D, Geisel D, Böning G, Lüdemann WM,  
Wieners G, Hamm B, Gebauer B:

Cardiovasc Intervent Radiol 2019; 42:260–267

<https://doi.org/10.1007/s00270-018-2101-2>

In der zweiten vorgelegten Originalarbeit soll basierend aus den Erfahrungen der 1. Originalarbeit das Splitbolusprotokoll für die Detektion hypovaskularisierter Tumor angepasst und evaluiert werden. Selektive transarterielle Embolisationen z.B. beim kolorektalen Karzinom sind durch die fehlende Sichtbarkeit in der DSA erschwert. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Detektionsrate der DSA beim kolorektalen Karzinom von 44,1% durch den Einsatz eines dual phase CBCT Protokolls auf 95,3% gesteigert werden kann [46].

Für diese Studie wurde die Kontrastmittelkonzentration gegenüber dem Kontrastmittelprotokoll für hypervaskularisierte Lebertumore von 50% auf 60% erhöht und der Zeitversatz zwischen den beiden Kontrastmittelapplikationen von 15 auf 25 Sekunden verlängert, um dem Leberparenchym mehr Zeit zu geben, das Kontrastmittel im Vergleich zur hypovaskularisierten Metastase aufzunehmen. Der zweite Bolus ist weiterhin notwendig, um die tumorversorgenden Arterien zu identifizieren. Es zeigt sich zudem um die „hypovaskularisierten“ Tumore im CBCT in der Regel ein hypervaskularisierter Randsaum.

In dieser Studie wurden retrospektiv, im Zeitraum vom Juni 2015 bis Mai 2017, 20 konsekutive Patienten mit insgesamt 77 hepatischen Tumormanifestationen untersucht. Die qualitative Bildanalyse wurde von 2 unabhängigen Radiologen durchgeführt. Dabei wurde die Sichtbarkeit der Zielläsionen im CBCT und der DSA im Vergleich zur präinterventionellen Schnittbildgebung anhand einer 3-Punkt Skala bewertet (1 = optimal; 3 = nicht sichtbar). Des Weiteren wurden Katheter-assoziierte Artefakte bewertet (1 = keine; 3 = ausgedehnte Artefakte). Die quantitative Bildanalyse erfolgte an 37 Zielläsionen im CBCT im Vergleich zur portalvenösen (p.v.) und hepatobiliären Phase (HBP) im MRT. Diese erfolgte analog zur 1. vorgestellten Studie und beinhaltet SNR, CNR und Kontrast (C) Messungen.

Es zeigte sich, dass signifikant mehr Zieltumore (90%,  $p < 0,001$ ) im CBCT im Vergleich zur DSA (37,5%) sichtbar waren. Insgesamt wurden 70,1% aller in der präinterventionellen

Schnittbildgebung detektierten Tumore im CBCT dargestellt. In der DSA nur 21,2% sichtbar ( $p < 0,001$ ). Die quantitative Bildanalyse ergab, dass der intrinsische Bildkontrast im CBCT ( $1,91 \pm 7,01$ ) signifikant höher war als in der portalvenösen ( $0,31 \pm 0,13$ ,  $p < 0,001$ ) und hepatobiliären Phase ( $0,29 \pm 0,14$ ,  $p = 0,003$ ) im präinterventionellen MRT. In der MRT konnte jedoch ein höheres Kontrast-zu-Rauschverhältnis erreicht werden (CBCT:  $1,18 \pm 0,80$ ; p.v. MRT:  $13,92 \pm 15,82$ ; HBP MRT:  $13,79 \pm 6,65$ ).

Somit konnte gezeigt werden, dass das Splitboluskontrastmittelprotokoll für das CBCT eine höhere Detektionsrate der zu embolisierenden Tumore im Vergleich zur DSA erreicht.

### **2.3 Strahlenexposition durch den zusätzlichen Einsatz des CBCTs während transarterieller Chemoembolisationen (Originalarbeit 3)**

#### **Radiation exposure during TACE procedures using additional cone-beam CT (CBCT) for guidance: safety and precautions**

**Jonczyk M**, Colletini F, Geisel D, Schnapauff D, Böning G, Wieners G, Gebauer B:

Acta Radiol 2018; 59:1277–1284 <https://doi.org/10.1177/0284185118761203>

Die dritte Originalarbeit soll die Frage klären, welchen Einfluss die Akquise eines zusätzlichen Cone Beam CTs im Vergleich zu konventionellen Therapie, welche mit gepulsten, digitalen Subtraktionsangiographien (DSA) zur Navigation durchgeführt werden, auf die Strahlenexposition während einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE) hat.

Wie in den ersten beiden Arbeiten gezeigt, kann das CBCT zur Detektion der Zielumore verwendet werden. Durch den zweiten Bolus werden die tumorversorgenden Gefäße kontrastiert. Diese Informationen können genutzt werden, um den Tumor zu segmentieren und die entsprechenden tumorversorgenden Gefäße zu berechnen. Diese 3D-Modelle können den live-Fluoroskopiebildern während der Sondierung der Gefäße zur Navigation überlagert werden. So kann hypothetisch durch den Einsatz eines zusätzlichen CBCTs die Anzahl der konsekutiven DSA-Aufnahmen reduziert werden, welche im Rahmen einer Therapie wiederholt durchgeführt werden, um den Weg zum Tumor zuverlässig identifizieren zu können. Darüber hinaus kann im Falle einer konventionellen TACE mit röntgendichten Lipiodol (cTACE) ein natives CBCT als unmittelbare Therapiekontrolle dienen und unterbelegte Tumoranteile sichtbar machen, so dass diese in der gleichen Sitzung nachtherapiert werden können. Wang et al. konnten zeigen, dass die intraprozedurale native CBCT das Ansprechen auf die Therapie, gemessen an der reduzierten Tumorperfusion im kontrastmittelverstärkten MRT gemäß der mRECIST-Kriterien ein Monat nach Therapie, vorhersagen kann [51]. Dies kann zu einer reduzierten Anzahl von Folgeeingriffen beitragen, wodurch sich die kumulative Strahlenexposition ebenfalls reduzieren ließe.

Für diese Studie wurden retrospektiv 2 Patientengruppen mit je 70 Patienten, die konsekutiv eine TACE im Zeitraum von Mai 2014 bis Juni 2016 erhalten haben, eingeschlossen. Die Patienten der ersten Gruppe erhielten TACE-Therapien, die lediglich mit gepulster DSA geführt wurden, die zweite Gruppe erhielt zusätzlich ein CBCT zur Detektion der Tumore sowie der tumorversorgenden Gefäße. Alle Therapien wurden an derselben Angiographieanlage

(Allura FD20 mit XperCT Roll Protokoll; Philips, Best, Niederlande) durchgeführt. Für die 140 konsekutiven Therapien mit insgesamt 1375 DSA-Aufnahmen und 91 CBCT-Akquisitionen wurden jeweils das kumulative Dosisflächenprodukt (DFP), das kumulative Kerma (Luft) sowie das DFP jeder einzelnen DSA-Serie und jedes CBCTs dokumentiert. Zusätzlich wurde die Fluoroskopiezeit (FZ) jeder einzelnen Bildakquisition sowie der gesamten Therapien ausgewertet. Die statistische Betrachtung erfolgte mittels Spearman Korrelation, Mann-Whitney U- und Kruskal-Wallis Test. p-Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant gewertet.

Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass durch das zusätzliche CBCT die Strahlenexposition im Vergleich zur DSA-Gruppe, trotz einer geringen Steigerung, jedoch nicht signifikant erhöht wurde. Das kumulative Dosisflächenprodukt stieg um  $674,44 \text{ cGy}\cdot\text{cm}^2$  (+2%;  $p = 0,737$ ), das kumulative Kerma (Luft) um  $293,53 \text{ mGy}$  (+24,6%;  $p = 0,206$ ) und die gesamte Fluoroskopiezeit um  $0,2$  Sekunden (+0,02%;  $p = 0,453$ ). Die Anzahl der durchschnittlichen DSA-Aufnahmen reduzierte sich in der vorliegenden Studie um  $0,56$  (-5,54%;  $p = 0,453$ ) und die Anzahl der DSA-Bilder durchschnittlich um  $18,14$  (-13,65%;  $p = 0,047$ ). Gemessen an der durchschnittlichen Gesamtdosis betrug der Dosisanteil der DSA-Aufnahmen zur Therapieführung sowie bis zum ersten CBCT 38%. Das CBCT zur Tumor- und Arteriendetektion trägt 6% zur Gesamtdosis bei. DSA-Serien nach dem ersten CBCT sind zu 46% an der Gesamtdosis beteiligt. Die abschließende DSA-Aufnahme zur Therapiekontrolle stellt ebenfalls 10% des kumulativen DFPs.

Zusammenfassend zeigte sich, dass zusätzliche CBCT-Aufnahmen die Gesamtdosis, wenn auch statistisch nicht signifikant, erhöhen. Allerdings besteht das Potential das Dosisflächenprodukt von TACE Therapien um bis zu 46% zu reduzieren, wenn das CBCT sowohl zur Gefäßdetektion, als auch das 3D-Overlay des Gefäßsystems während der Sondierung der tumorversorgenden Gefäße konsequente Anwendung findet.

## 2.4 Einsatz des CBCTs zur semiautomatischen Detektion der Prostataarterien während der Prostataarterienembolisation (Originalarbeit 4)

### **Semi-automatic prostatic artery detection using cone-beam CT during prostatic arterial embolization**

Schnapauß D, Maxeiner A, Wieners G, Denecke T,  
Hamm B, Gebauer B, **Jonczyk M**

Acta Radiol 2020; 61:1116-1124.

<https://doi.org/10.1177/0284185119891689>

Aufgrund der großen Vielfalt an möglichen Ursprüngen der Prostataarterie, ihres schmalen Durchmessers und den zumeist gewundenen Gefäßverläufen zählt die Prostataarterienembolisation zu den herausforderndsten und zeitintensivsten Interventionen. Eine hohe Strahlenexposition bei den zumeist schrägen Projektionswinkeln ist nicht selten. In der 4. vorgelegten Originalarbeit soll die Genauigkeit der semiautomatischen Detektion der Prostataarterie aus einem CBCT-Datensatz nach Kontrastmittelinjektion auf Höhe der Aortenbifurkation mit den selektiven Standardschrägprojektionen in der DSA, jeweils über die A.iliaca interna, verglichen werden.

Für diese Studie wurden retrospektiv 22 Patienten im Zeitraum zwischen Juli und Dezember 2017 in die Studie eingeschlossen. Zur Detektion der Prostataarterien erfolgte die Kontrastmittelinjektion für das CBCT auf Höhe der Aortenbifurkation sowie in beide A.iliaca interna für die 30° Schrägaufnahmen während der DSA. Die Resultate der von der semiautomatisch Gefäßdetektionssoftware vorgeschlagenen Prostataarterien nach dem CBCT wurden notiert und mit den Aufnahmen aus der DSA über die A.iliaca int. sowie mit der finalen DSA vor Embolisation verglichen. Darüberhinaus wurde das Dosisflächenprodukt dokumentiert. In der statistischen Betrachtung wurden p-Werte < 0,05 als signifikant angesehen. Dabei kamen neben der Spearman's Korrelation und den Mann-Whitney U-Test auch der Wilcoxon-Test zum Einsatz.

Die Detektion der Prostataarterie gelang im CBCT signifikant genauer als in der DSA ( $p = 0,047$ ). In den Standard-DSA-Projektionen mit Kontrastmittelinjektion über die proximale A.iliaca interna gelang die Identifikation der Prostataarterie in 18% der Fälle links und in 17% der Fälle rechts nicht. Im CBCT hingegen wurden alle Prostataarterien zuverlässig detektiert, obwohl aufgrund der Detektorgröße 59% der Datensätze nicht vollständig das Untersuchungsvolumen abdecken konnten. Das durchschnittliche Dosisflächenprodukt der gesamten Intervention betrug  $257161,32 \pm 127909,36 \text{ mGy}\cdot\text{cm}^2$ . Dabei betrug das durchschnittliche Dosisflächenprodukt für eine einzelne DSA  $14502,51 \pm 9437,67 \text{ mGy}\cdot\text{cm}^2$

und für ein einzelnes CBCT  $15589,23 \pm 2722,49 \text{ mGy} \cdot \text{cm}^2$ . Während im Schnitt 1 CBCT akquiriert wurde, wurden 14,82 DSAs während den Interventionen durchgeführt. Der Dosisanteil der DSA am gesamten Dosisflächenprodukt betrug 84% und 6% für die CBCT.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass im CBCT mit semiautomatischer Gefäßdetektion zuverlässig die Prostataarterien detektiert werden können, was zur Reduktion der Gesamtdosis beitragen kann.

## 2.5 Echtzeit 3D-Navigation auf Grundlage von CBCT-Datensätzen während der Anlage transjugulärer, intrahepatischer, portosystemischer Shunts (TIPSS) (Originalarbeit 5)

### Clinical Experience with Real-Time 3-D Guidance Based on C-Arm-Acquired Cone-Beam CT (CBCT) in Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent Shunt (TIPSS) Placement

Böning G, Lüdemann WM, Chapiro J, **Jonczyk M**, Hamm B, Günther RW, Gebauer B, Streitparth F

Cardiovasc Intervent Radiol 2018; 41:1035-1042

<https://doi.org/10.1007/s00270-018-1877-4>

In der fünften vorgelegten Originalarbeit war das Ziel die Machbarkeit der TIPSS-Anlage unter CBCT-Führung im Vergleich zur Standardtechnik mittels Ultraschalls zu untersuchen.

Hierfür wurden im Zeitraum von 2015 bis 2017 36 Patienten prospektiv in die Studie eingeschlossen. 15 Patienten erhielten eine Standard-TIPSS-Anlage mit Ultraschall-Führung, während 21 Patienten mit CBCT-Führung therapiert wurden. In der CBCT-Gruppe erhielten 11 Patienten ein CBCT 55 Sekunden nach intravenöser Kontrastmittelapplikation von 100mL Imeron 300 (Bracco, Mailand, Italien) mit einer Flussrate 4 mL/s über eine periphere Vene, während 10 Patienten ein natives CBCT erhielten, welches mit präinterventionellen Kontrastmittel-MRTs (N=2) oder -CTs (N=8) fusioniert wurde. Darüber hinaus wurde retrospektiv ein historisches Patientenkollektiv identifiziert, welches eine TIPSS-Anlage nur unter Durchleuchtung ohne Zuhilfenahme des Ultraschalls erhielt. Ein Patient aus der CBCT-Gruppe mit einer technisch erfolgreichen Anlage, wurde zuvor frustriert mit der Ultraschall-gestützten Standardtechnik punktiert. Erfasst wurde in der Studie die technische Erfolgsrate, die Anzahl der Punktionsversuche, die Punktions- und Interventionszeiten sowie die Strahlenexposition während der Intervention erfasst.

Die mediane Anzahl an Punktionsversuchen in der CBCT-Gruppe war, wenn auch nicht signifikant ( $p = 0,249$ ), mit 2 Punktionsversuchen niedriger als in der Ultraschallgruppe mit 4 Versuchen. Die durchschnittliche Punktionszeit unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Gruppen ( $p = 0,515$ ) und lag bei  $32 \pm 45$  Minuten für die CBCT-Gruppe und bei  $36 \pm 45$  Minuten in der Ultraschallgruppe. Weiterhin konnten keine signifikanten Unterschiede im Sinne der Interventionszeit festgestellt werden ( $p = 0,996$ ). Dabei betrug die Interventionszeit in der CBCT-Gruppe  $115 \pm 52$  Minuten, in der Ultraschall-Gruppe  $112 \pm 41$  Minuten sowie im historischen Fluoroskopie-Kollektiv  $110 \pm 33$  Minuten. Das kumulative Dosisflächenprodukt unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den untersuchten Gruppen ( $p = 0,069$ ).

Es zeigte sich jedoch eine Tendenz zur Signifikanz, da in der Ultraschall-Gruppe geringere DFPs ( $322 \pm 186 \text{ Gy}\cdot\text{cm}^2$ ) im Vergleich zur CBCT-assistierten ( $563 \pm 289 \text{ Gy}\cdot\text{cm}^2$ ) und Fluoroskopie-gestützten TIPSS-Anlage ( $469 \pm 352 \text{ Gy}\cdot\text{cm}^2$ ) erreicht wurden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass CBCT-gestützte TIPSS-Anlagen sicher möglich sind. Sie sind weder in der Anzahl an Punktionsversuchen noch in der Dauer oder der Strahlenexposition den herkömmlichen Verfahren unterlegen. Somit steht eine weitere Anlagevariante für diese komplexe Prozedur zur Verfügung.

## 2.6 Machbarkeitsstudie zum Einsatz des CBCT zur Navigation bei präoperativen Pfortaderembolisationen (Originalarbeit 6)

### C-Arm Cone Beam CT for Intraprocedural Image Fusion and 3D Guidance in Portal Vein Embolization (PVE)

Lüdemann WM, Böning G, Chapiro J, **Jonczyk M**, Geisel D, Schnapauff D, Wieners G, Schmelzle M, Chopra S, Günther RW, Gebauer B, Streitparth F

Cardiovasc Intervent Radiol 2018; 41:424-432

<https://doi.org/10.1007/s00270-017-1782-2>

Patienten mit primären und sekundären Lebertumoren werden, wenn möglich, einer chirurgischen Resektion zugeführt, um das Überleben zu verlängern [52]. Allerdings sind bis zu 70% der Patienten nicht resektabel, da das zu erwartende Restlebertumorenvolumen und damit die funktionelle Reserve der Restleber zu klein ist. Daher werden diese Patienten einer Portalvenenembolisation (PVE) zugeführt, um eine präoperative Hyperplasie des future liver remnants (FLR) zu induzieren. Für die Pfortaderpunktion ist die perkutane Ultraschall-gestützte Punktion aktueller Goldstandard. Ziel der 6. Vorgelegten Originalarbeit war es die technische Machbarkeit und Sicherheit einer CBCT-gestützten Punktion zu evaluieren.

Hierfür wurden retrospektiv 10 Patienten, die zur PVE angemeldet wurden, in diese Studie eingeschlossen und mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 10 weiteren Patienten in Hinblick auf Alter, BMI, INR, Thrombozyten und Pfortaderanatomie gematcht, die eine PVE unter Ultraschallführung erhalten haben. Die Pfortader wurde in der Studiengruppe mit Hilfe eines 3D Needle Guidance Tools unter Verwendung eines CBCT-Datensatzes punktiert. Dabei wurden insbesondere Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen eine Ultraschall-gestützte Punktion nicht erfolgreich war. Das konnte daran liegen, dass z.B. Tumore im Punktionsweg im Ultraschall nicht ausreichend sichtbar waren oder wenn die Schallbedingungen aufgrund der Anatomie oder einer Adipositas eingeschränkt waren. 7/10 Patienten erhielten ein i.v. Kontrastmittel verstärktes CBCT, während 3/10 Patienten ein natives CBCT erhielten, welches mit einem präinterventionellen Schnittbilddatensatz fusioniert wurde. Dokumentiert wurde der technische Erfolg, die Anzahl der Punktionsversuche, die Punktionszeit zwischen der Akquisition des CBCTs und erfolgreichen Zugang zum portalvenösen System, das Dosisflächenprodukt und mögliche Komplikationen.

Es zeigte sich, dass alle Interventionen komplikationslos und technisch erfolgreich durchgeführt werden konnten. In der Studiengruppe betrug die durchschnittliche Anzahl an Punktionsversuchen  $3,1 \pm 2,55$  und die durchschnittliche Punktionszeit  $12 \pm 10$  Minuten. Das

durchschnittliche Dosisflächenprodukt betrug  $288 \pm 154 \text{ Gy} \cdot \text{cm}^2$  und in der Kontrollgruppe  $178 \pm 115 \text{ Gy} \cdot \text{cm}^2$  ( $p = 0,12$ ). Der Dosisanteil des CBCTs an dem gesamten Dosisflächenprodukt betrug  $6 \pm 3\%$ .

Es lässt sich zusammenfassen, dass CBCT-gestützte Pfortaderembolisationen technisch sicher umsetzbar sind. Der Einsatz des CBCTs trägt nur einen vergleichbar geringen zusätzlichen Dosisanteil zur gesamten Strahlenexposition während der Prozedur bei. Die CBCT-geführte PVE ist somit eine weitere Option, wenn Ultraschall-gestützte Punktionen technisch herausfordernd sind.

### 3. Diskussion

#### 3.1 Klinische Studien

3.1.1 Einsatz des Cone Beam CTs zur effizienten Detektion von Zielstrukturen sowie deren versorgender Gefäße während Embolisierungstherapien

In den Originalarbeiten 1-2 wird auf den Einsatz des CBCTs zur Detektion von kräftig und weniger stark durchbluteten Lebertumoren eingegangen. Da in der Radiologie das ALARA Prinzip strikt verfolgt werden muss, wird in der Originalarbeit 3 die zusätzliche Dosis, die mit einer CBCT-Akquisition verbunden ist, näher betrachtet. In der Originalarbeit 4 wird das erarbeitete Konzept auf die Prostataarterienembolisierung (PAE) bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) übertragen.

In der ersten vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Einsatz eines einphasigen Splitboluskontrastmittelprotokolls für das CBCT technisch sicher reproduzierbar ist und zuverlässig HCC-Tumore und ihre versorgenden Gefäße detektieren kann. Dabei zeigte sich, dass in Hinblick auf die Tumordetektion das CBCT Splitboluskontrastmittelprotokoll bessere Ergebnisse erzielen konnte als das MRT unter Verwendung einer hepatozytenspezifischen Kontrastmittels in der arteriellen Phase. Dabei konnten im CBCT gleich hohe Detektionsraten wie in der hepatozellulären Kontrastmittelphase im MRT zu erzielen werden.

Da das CBCT eine neuere Entwicklung im Bereich der Angiographie darstellt, werden aktuell verschiedenste Kontrastmittelprotokolle erprobt, um hohe periinterventionelle Detektionsraten zu erzielen. Neben der einfachen arteriellen KM-Gabe mit gleichzeitiger CBCT Akquisition, besteht die Möglichkeit zweiphasige KM-Protokolle zu verwenden, bei denen nach einer Kontrastmittelinjektion zu zwei Zeitpunkten ein CBCT akquiriert wird, um die Detektionsraten zu steigern. Des Weiteren steht die arterielle Portographie zur Verfügung, bei der zunächst die Injektion von Prostaglandin E<sub>1</sub> gefolgt. Daraufhin wird 40mL eines nicht verdünnten 350-370 mg iodhaltigen Kontrastmittels über einen Katheter in die Arteria mesenterica superior injiziert. Miyayama et al. waren so in der Lage zu zeigen, dass sich die Detektionsrate auf 89% im CBCT im Vergleich zum MDCT steigern lässt [53]. Das vorgestellte Splitboluskontrastmittelprotokoll kann aufgrund der Verdünnung des Kontrastmittels mit NaCl mit einem Drittel dieser Gesamtkontrastmittelmenge, also mit 15,5mL, durchgeführt werden. Ggf. ließe sich die Detektionsrate von 84% im Vergleich zum arteriellen MRT des Splitbolusprotokolls unter Verwendung einer höheren Kontrastmittelmenge z.B. in einer 60%igen Lösung noch weiter steigern. Das Splitbolusprotokoll ermöglicht jedoch im Vergleich zur arteriellen Portographie mit einer CBCT-Akquisition sowohl die Tumordetektion als auch die Detektion der arterieller Tumorgefäßversorgung.

Aufgrund der unterschiedlichen technischen Eigenschaften gestaltet sich der Vergleich des Bildkontrastes zwischen dem dünnenschichtigen CBCT, welches Schichtdicken von 0,6 mm aufweist, mit dem MRT, welches in 3 mm Schichtdicken akquiriert wird, erschwert. Aufgrund der geringen Schichtdicke fällt der Anteil des Rauschens in den SNR und CNR Messungen deutlich höher aus [54]. Dennoch liegen die CNR-Werte mit 4,43 im CBCT, 7,79 im arteriellen MRT und mit 8,58 im HBP MRT deutlich über 3. CNR Werte > 3 werden als ausreichend für die Kontrastwahrnehmung des menschlichen Auges angenommen [55]. Ein weiterer Parameter in der Signaltechnik stellt der intrinsische Bildkontrast (C) dar. Hier wird das Bildrauschen nicht in die Formel mit einbezogen und der Kontrast auf die tatsächlichen Signalintensitäten normalisiert. Auf diese Weise zeigt sich, dass das CBCT mit Abstand den höchsten intrinsischen Bildkontrast aufweist (CBCT: 0,97, art. MRT: 0,11, HBP MRT: 0,13). Da das CBCT ein kleineres Field of View (FOV) mit lediglich 25,0 x 19,4 cm gegenüber dem MRT mit 32,0 x 19,5 cm abdeckt, besteht die Möglichkeit, dass bei einer Akquisition randständige Läsionen im CBCT nicht detektiert werden. Diese sind im MRT sichtbar, was die Tumordetektionsrate des CBCTs im Vergleich zum MRT senkt. Des Weiteren muss das Kontrastmittel in die lebersorgenden Arterien injiziert werden. Bei einer Kontrastmittelgabe über die A.hepatica propria besteht die Möglichkeit, dass bei Vorliegen aberranter Leberarterien Tumore nicht kontrastiert werden. Hier kann der erste Vorsättigungsbolus des Splitbolusprotokolls wertvolle Hinweise liefern. Sollte sich das zu untersuchende Areal in der Leber im Vergleich zu den benachbarten Segmenten nicht kontrastieren, liegt womöglich eine zusätzliche Leberarterie weiter proximal oder aus einem anderen Versorgungsgebiet vor. Es hat sich gezeigt, dass eine inkomplette TACE zu höheren lokalen Rezidivraten führt [33, 34]. Obwohl die Sensitivität der hepatobiliären Phase im MRT ein HCC zu detektieren etwas höher liegt als im CBCT, lässt sich so jedoch nicht das Ausmaß der Vaskularisierung beschreiben. Die Vaskularisation gilt als Imaging Biomarker für die Tumorvitalität in der Bildgebung [56]. Da im CBCT ca. 15% mehr vaskularisierte Tumore detektiert werden können als in der arteriellen Phase des MRTs, kann das CBCT entscheidende Argumente für eine Embolisation liefern. Diese können langfristig das Tumoransprechen positiv beeinflussen. Auf diese Weise im CBCT neu detektierte Läsionen sollten besondere Beachtung in den weiteren 3-phasigen Kontrastmitteluntersuchungen in der Schnittbildgebung finden, da neben dem HCC noch weitere Entitäten in der arteriellen Phase hypervaskularisiert zur Darstellung kommen können.

Dual Phase CBCT Protokolle werden nach einer Kontrastmittelapplikation sowohl in der arteriellen als auch in einer venösen Phase akquiriert. Dies führt zu einer zusätzlichen Strahlenbelastung, da anstelle von einem CBCT Durchlauf, wie beim vorgestellten Splitbolusprotokoll, zwei Aufnahmen durchgeführt werden müssen [57]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass im dual phase CBCT im Vergleich zur multiparametrischen MRT eine

Sensitivität von 93,9% erreicht werden kann. Die Detektionsrate in der arteriellen CBCT Phase allein beträgt lediglich 71,9% [58]. Diese Ergebnisse unterstreichen den Nutzen der Informationen einer zweiten Kontrastmittelpphase zur Tumordetektion. Darüber hinaus sind im Splitbolusprotokoll sowohl die Informationen zur Tumorerkennung als auch durch den zweiten Bolus die zuführenden Gefäße kräftig kontrastiert, so dass eine zuverlässige Detektion der tumorversorgenden Gefäße erleichtert wird, ohne zwei Kontrastmittelphasen wie beim dual phase CBCT aufwändig miteinander zu fusionieren. In der unselektiven DSA können Tumorgefäße mit einer Sensitivität von 38% erkannt werden. Im CBCT hingegen sind Detektionsraten von 81% unter Verwendung einer automatischen Tumorgefäßerkennungssoftware sogar für HCCs mit einer Größe von 15 mm möglich [18]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Einsatz des CBCTs die Menge des injizierten Kontrastmittels insgesamt reduzieren kann [59].

In der zweiten vorgelegten Originalarbeit wurde aufbauend auf den Erfahrungen des Splitboluskontrastmittelprotokolls für hypervaskularisierte Tumore ein angepasstes Protokoll für hypovaskularisierte Tumore wie cholangiozelluläre Karzinome (CCC) sowie Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms (CRLM) erarbeitet. Die Tumordetektionsrate des neuen CBCT Protokolls sollte während intraarterieller Therapien wie TACE Prozeduren sowie während der selektiven intraarteriellen Radioembolisation mit dem bisherigen Standard, der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA), verglichen werden. Dabei zeigte sich, dass durch das angepasste Kontrastmittelprotokoll mittels CBCT 70,1% aller Tumormanifestationen im Vergleich zum MRT sowie 90% aller Zieltumore detektiert werden konnten. In der DSA waren lediglich 31,2% der Tumore sichtbar.

Vor der Durchführung der vorgestellten Studie wurde die Verwendung des dual phase CBCT während TACE Prozeduren bei hypovaskularisierten Tumoren in zwei Studien von Scherthner et al. untersucht. Die erste Studie kam 2015 zu dem Ergebnis, dass lediglich 21,3% der Tumore in der DSA sichtbar waren. In der früharteriellen KM Phase des CBCTs waren 31,1% und in der spätarteriellen KM Phase 78,7% der Tumore im Vergleich zum Kontrastverstärkten MRT sichtbar [46]. In einer weiteren Studie zeigte die Arbeitsgruppe um Scherthner et al. im Jahr 2016 unter Einschluss neuroendokriner Tumore, die partiell hypervaskularisiert in der Bildgebung zur Darstellung kommen, dass in der spätarteriellen Phase bis zu 97,2% aller Tumore detektiert werden konnten, wohingegen die früharterielle, welche zur Detektion der tumorversorgenden Gefäße unerlässlich ist, lediglich 40,6% darstellbar waren. In der DSA wurden 35,8% der Tumore dargestellt [46]. Diese Ergebnisse konnten im Jahr 2019 von Pellerin et al. bestätigt werden. Die Arbeitsgruppe zeigte, dass 90% der Tumore in der spätarteriellen und lediglich 60% in der früharteriellen KM Phase sichtbar waren. Diese Zahlen bestätigen die Rationale des hier vorgestellten, modifizierten Splitbolusprotokolls für hypovaskularisierte Entitäten. In der vorgelegten zweiten Originalarbeit

konnte 2018 ebenfalls gezeigt werden, dass 90% der Zieltumore im CBCT und nur 37,5% in der DSA detektierbar waren. So ließ sich erneut eine hohe Tumordetektionsrate aufgrund des ersten Vorsättigungsbolus sowie eine gute Tumorgefäßerkennungsrate, dank des zweiten früharteriellen Kontrastmittelbolus erzielen. Dies trägt zur Reduktion der zu injizierenden Kontrastmittelmenge und der Anzahl der CBCTs im Vergleich zum dual phase Protokoll bei. Somit kann der Strahlenschutz für Patient und Personal während der gesamten Untersuchung ausgebaut werden.

In der dritten vorgelegten Originalarbeit lag der Fokus auf der Strahlenexposition während transarterieller Chemoembolisationen mit Verwendung des CBCTs. Dabei konnte gezeigt werden, dass der zusätzliche Einsatz des CBCT zu den aktuellen Standardverfahren neben der besseren Tumordetektion auch ein statistisch nicht signifikantes, aber dennoch ca. 2% höheres Dosisflächenprodukt sowie eine 0,02% längere Fluoroskopiezeit zur Untersuchung beiträgt. Dem gegenüber steht die Möglichkeit die tumorversorgenden Gefäße im CBCT zu detektieren und virtuell der Fluoroskopie zu überlagern, so dass weniger DSA Aufnahmen durchgeführt werden müssen. Allein für die Navigation zum Tumor ließe sich bei konsequentem Einsatz der Technik eine Ersparnis von 46% am Dosisflächenprodukt erzielen. In der vorliegenden Arbeit ist zu erkennen, aufgrund der im klinischen Alltag angefertigten CBCTs, bereits eine Reduktion der DSA-Aufnahmen von 5,5% resultierten. Kothary et al. zeigten, dass insbesondere erfahrende Interventionsradiologen in der Lage sind, das Dosisflächenprodukt mit Hilfe des CBCTs um bis zu 53,5% zu senken und insgesamt 2 zusätzliche DSA Aufnahmen einzusparen [60]. Dies rechtfertigt den routinemäßigen Einsatz der Technik insbesondere bei Patienten ohne angiographischen Voraufnahmen.

Bereits in der zweiten Originalarbeit konnte belegt werden, dass der Einsatz des Splitbolusprotokolls zu einer Reduktion der Strahlenexposition beitragen kann. Das verbreitete dual phase CBCT Protokoll benötigt zwei CT-Akquisitionen. Schernthaler et al. zeigten bereits 2015, dass die neuere Clarity Angiographieanlage gegenüber der älteren Allura FD20 Anlage desselben Herstellers (Philips, Best, Niederlande) zu einer Reduktion des Dosisflächenproduktes um 15% von ca. 16.500 auf 14.000 mGy\*cm<sup>2</sup> beträgt. Dies führte in der Studie zu einer kumulativen Strahlenexposition für das CBCT von ca. 44.800 mGy\*cm<sup>2</sup> an der Allura FD20 und 30.500 mGy\*cm<sup>2</sup> an der neueren Clarity Anlage [61]. Verglichen mit dem erarbeiteten Splitbolusprotokoll mit einem Dosisflächenprodukt von ca. 14.000 mGy\*cm<sup>2</sup>, auch an der älteren Allura FD20, sind diese Werte 2- bis 3-fach höher.

In der dritten vorgelegten Originalarbeit konnte gezeigt werden, dass native CBCTs nach einer TACE zur Verifikation der Lipiodoleinlagerung beachtlich zum gesamt Dosisflächenprodukt beitragen. Jedoch konnte auf ein postinterventionelles MDCT am Folgetag verzichtet werden. Das periinterventionelle CBCT gibt jedoch die Möglichkeit zu entscheiden, ob eine

ausreichende Lipiodolanreicherung im Tumor stattgefunden hat oder ob in der gleichen Sitzung ein weiteres versorgendes Gefäß therapiert werden sollte. Eine unvollständige TACE würde zu erhöhten Lokalrezidivraten führen [33, 34]. Um diesem Problem zu begegnen, lässt sich ein Splitbolus-CBCT mit semiautomatischer Gefäßerkennungsoftware nutzen, um alle tumorversorgenden Gefäße zu identifizieren. Zum anderen lässt sich die DSA-Aufnahme nach Embolisation durch ein natives CBCT ersetzen, da ein CBCT etwa 6% und die Abschluss DSA im Durchschnitt 10% der gesamten Dosis einer TACE ausmacht. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass CBCTs unmittelbar nach der TACE mit der Tumornekrose korrelieren, welche nach 3 Monaten im MRT sichtbar wird [51].

In der vierten vorgelegten Arbeit wurden die Erkenntnisse aus dem Einsatz des CBCTs während TACE Therapien auf die Prostataarterienembolisation übertragen. Aufgrund der variablen und komplexen Anatomie, den häufig verwendeten Schrägprojektionen in der DSA und der somit verbundenen Durchleuchtungen beider Beckenschaukeln gehört dieser Eingriff zu den Interventionen mit hoher Strahlenexposition [62]. Es konnte gezeigt werden, dass mit dem vorgeschlagenen Protokoll im Vergleich zum Standard zuverlässiger funktioniert. Dabei erfolgt für das CBCT die Kontrastmittelinjektion auf Höhe der Aortenbifurkation. Die Prostataarterien werden aus diesem Datensatz mit Hilfe einer semiautomatischen Zielgefäßerkennungsoftware identifiziert. Die selektiven, ipsilateralen 25-55°-Schrägprojektion mit Kontrastmittelapplikation in die Arteria iliaca interna und akquisition einer DSA stellt das Standardverfahren dar [63]. Das CBCT kann zur Reduktion von Fluoroskopiezeiten und Dosisflächenprodukten beitragen. Es zeigte sich, dass der bisherige Standard zu einer Fehleinschätzung bzgl. der von de Assis et al. vorgestellten Versorgungstypen der Prostata [64] zu 18% auf der linken und zu 17% auf der rechten Seite führte. Typ 5 Arterien aus der Arteria iliaca externa können durch den bisherigen Standard primär nicht erkannt werden. Im CBCT hingegen wurden sämtliche Prostataarterien semiautomatisch erkannt und auch embolisiert.

Auch wenn Schrägprojektionen während der Prostataarterienembolisation unerlässlich sind, so führen diese Strahlengänge zu einer hohen Strahlenbelastung für das Personal und Patienten. So können bei komplexen Therapien Fluoroskopiezeiten von 72 Minuten sowie Dosisflächenprodukte von  $8.023.949 \text{ mGy} \cdot \text{cm}^2$  erreicht werden. Deterministische Strahlenschäden wurden in diesen Fällen berichtet [65]. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass nicht nur Patienten, die mit einer benignen Erkrankung therapiert werden, sondern auch das Personal konsequent zu schützen sind. Die gesetzlich vorgeschriebenen jährlichen Grenzwerte ohne zusätzlichen Strahlenschutz in Form von Strahlenschutzscheiben und -brillen können so bereits mit einer Therapie pro Woche erreicht werden [66]. Es konnte in der vorliegenden Originalarbeit gezeigt werden, dass das durchschnittliche Dosisflächenprodukt

der PAE mit CBCT  $257.161 \text{ mGy}\cdot\text{cm}^2$  ( $102.587 - 577.067 \text{ mGy}\cdot\text{cm}^2$ ) beträgt, während frühere Studien Durchschnittsdosisflächenprodukte von  $2.415.000 \text{ mGy}\cdot\text{cm}^2$  ( $625.000 - 9.503.000 \text{ mGy}\cdot\text{cm}^2$ ) berichten [67]. Auch die Fluoroskopiezeiten lassen sich durch den Einsatz des CBCTs und einer semiautomatischen Gefäßerkennungssoftware auf ca. 18 Minuten im Vergleich zur Literatur mit bis zu 20 - 30 Minuten verringern [68, 69]. So können auch unerfahrene Untersucher sichere Therapien mit akzeptablen Durchleuchtungszeiten absolvieren.

Analog zu den Ergebnissen während TACE Prozeduren in der dritten Originalarbeit, zeigt sich in der vierten Originalarbeit, dass der Dosisanteil des CBCTs am gesamten Dosisflächenprodukt der Therapie erneut lediglich 6% beträgt. Dabei konnten sämtliche Prostataarterien in den initial angefertigten CBCT Untersuchungen inklusive der Typ 5 Arterien zuverlässig detektiert werden. Dabei sollte besonderes Augenmerk daraufgelegt werden, dass die Software nicht fälschlich zwei aneinander angrenzende Arterien verwechselt oder eng angrenzende Knochenkanten als Arterien kennt.

Erste Studien zeigen, dass bereits in der präinterventionellen MRT die Ursprünge der Prostataarterien detektiert werden könnten, was zu einer weiteren Dosisersparung führen könnte [70]. Auf der anderen Seite könnte das CBCT mit selektiver Kontrastmittelapplikation in die vermeintliche Prostataarterie das Risiko für Fehlembolisationen deutlich reduzieren. Wie bereits in der dritten Originalarbeit in Zusammenhang mit den TACE Therapien veranschaulicht, könnte das CBCT direkt vor der Embolisation eine digitale Subtraktionsangiographie bei nur geringfügig erhöhter Strahlenexposition ersetzen (CBCT:  $15.589,23 \text{ mGy}\cdot\text{cm}^2$  vs. DSA:  $14.502,51 \text{ mGy}\cdot\text{cm}^2$ ) [71].

### 3.1.2 Einsatz des CBCTs zur Navigation von Punktionen

Nachdem gute und dosiseffiziente Erfolge im Rahmen der vaskulären Embolisationstherapien erzielt werden konnten, wird in den Originalarbeiten 5 und 6 der Einsatz des CBCTs während Interventionen mit perkutanen sowie transjugulären Leberpunktionen betrachtet.

In der fünften vorgestellten Originalarbeit sollte der Einsatz des CBCTs zur Steuerung der transjugulären Punktion der Pfortader während TIPSS-Implantationen evaluiert werden, um die Strahlenexposition des Personals sowie die Anzahl der Punktionsversuche zu reduzieren. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Punktionsversuche von 4 in der Vergleichsgruppe mit Ultraschall-Navigation auf 2 mit CBCT-Führung reduziert werden kann, auch wenn die Ergebnisse bei einem p-Wert von 0,249 nicht signifikant sind. Aufgrund des zusätzlichen CBCTs lag die Strahlenexposition der Patienten gemessen am Dosisflächenprodukt im Durchschnitt bei  $563 \pm 289 \text{ Gy}\cdot\text{cm}^2$  und somit, wenn auch nicht signifikant ( $p = 0,069$ ), höher als bei der Ultraschall-gesteuerten  $322 \pm 186 \text{ Gy}\cdot\text{cm}^2$  oder der rein Fluoroskopie-gesteuerten Punktionen mit  $469 \pm 352 \text{ Gy}\cdot\text{cm}^2$ . Die Ultraschall-gestützte

Punktion gilt weiterhin als der Goldstandard für TIPSS-Anlagen [72]. Jedoch bedarf diese Technik einer weiteren, in der Regel ärztlichen Assistenz, die mit dem Ultraschall und der TIPSS-Anlage bestens vertraut ist. Diese Person ist während der Punktionen aufgrund des geringen Abstandes zur Röntgenröhre einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt.

Für die CBCT-gestützte Technik wurden entweder ein natives CBCT mit einem präinterventionellen Kontrastmittel-verstärkten CT- oder MRT-Datensatz fusioniert oder ein CBCT nach einer i.v. Kontrastmittelinjektion (CE-CBCT) zur Punktionsplanung durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Bildfusion des nativen CBCTs mit den präinterventionellen Schnittbildern nur schwer und mit erheblichen zusätzlichen Zeitaufwand möglich war. Dies lag an teils unterschiedlichen Atemlagen, teils an größeren Aszitesmengen bei denen die Leber nach Einführen des Punktionsbesteckes in allen drei Dimensionen verschoben wird. Somit konnte in dieser Machbarkeitsstudie festgestellt werden, dass ein CE-CBCT nach Einführen des Punktionsbesteckes in die rechte oder mittlere Lebervene die beste Grundlage zur Punktionsplanung bietet.

Wenn nach den ersten Punktionsversuchen die Pfortader CBCT-gestützt nicht punktiert werden konnte, wurde zusätzlich der Ultraschall zur Navigation verwendet. Dies war in zirka einem Drittel der Fälle notwendig. Es zeigte sich jedoch im Verlauf, dass nach erfolgter Pfortaderpunktion der zuvor geplante Punktionspfad im CBCT korrekt war und offenbar lediglich das Zutrauen des Untersuchers zu der neuen Technik bei teils zunächst ungewöhnlich anmutenden Punktionspfaden fehlte. Somit muss resümiert werden, dass eine größere Lernkurve für diese Punktionstechnik besteht. Andererseits konnte eine TIPSS-Anlage, die sonographisch geführt und von einem sehr erfahrenen Interventionalisten durchgeführt wurde und frustriert abgebrochen werden musste, erfolgreich mittels CBCT-Führung zum Abschluss gebracht werden.

Es zeigte sich, dass die CBCT-geführten TIPSS-Anlagen in Hinblick auf die Punktionsversuche, Punktions- und Interventionszeit sowie die Strahlenexposition den Ultraschall- und Fluoroskopisch-geführten TIPSS-Anlagen nicht unterlegen waren.

Wie in unserer Studie zeigten Ketelsen et al. 2016, dass im Median 2 Punktionsversuche unter CBCT-Führung zur Etablierung eines venoportalen Traktes notwendig waren [72]. Die berichteten Interventionszeiten in der CBCT-Gruppe mit 66,26 Minuten sowie in der fluoroskopischen Kontrollgruppe mit 78,18 Minuten lagen unter den von uns erreichten Interventionszeiten. Die kürzeren Zeiten und die Verwendung der deutlich moderneren Angiographie-Anlage Artis zeego mit Q-technology (Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) führten zu niedrigeren Dosisflächenprodukten in der CBCT- (DFP:  $188,16 \pm 121,18 \text{ Gy}\cdot\text{cm}^2$ ) als auch in der Fluoroskopie-Gruppe (DFP:  $134,23 \pm 77,52 \text{ Gy}\cdot\text{cm}^2$ ). Allerdings konnte auch hier keine statistische Signifikanz erreicht werden ( $p = 0,18$ ).

Bell et al. veröffentlichten 2015 eine Fallserie mit 3 TIPSS-Anlagen bei Budd-Chiari Syndrom unter CBCT Führung [73]. Hier lag der Median der Punktionsversuche ebenfalls bei 2 (2-7). 2016 berichteten Luo et al. in einer prospektiven Fallserie von 20 Patienten erneut eine mediane Anzahl von 2 Punktionsversuchen [74]. Auch das durchschnittliche Dosisflächenprodukt mit  $295,5 \pm 66,6 \text{ Gy*cm}^2$  ( $173 - 391 \text{ Gy*cm}^2$ ) zeigte sich ebenfalls an einer Siemens-Anlage auf einem niedrigeren Niveau als in der von uns durchgeführten Studie mit der Philips Allura FD20 (Best, Niederlande). Dennoch betrug der Dosisanteil der CBCTs an der Gesamtintervention in unserer Studie lediglich 4% und war vergleichbar mit dem Dosisanteil von 6%, die während der vaskulären Interventionen benötigt wurden. Dabei ist festzuhalten, dass das medizinische Personal während der Akquisition der CBCTs sich bei sämtlichen Indikationen außerhalb des Angiographieraums aufhält und somit keiner zusätzlichen Strahlenexposition ausgesetzt ist.

In der sechsten vorgelegten Originalarbeit wurde erstmals der Einsatz des CBCTs für die perkutane Pfortaderpunktion im Rahmen der präoperativen Pfortaderembolisation vor Hemihepatektomie evaluiert. Auch hier wird standardmäßig der Ultraschall zur Nadelführung eingesetzt. Allerdings kann eine starke Zirrhose oder Fettleber die Sichtbarkeit der Nadelspitze drastisch reduzieren. Des Weiteren ist eine sorgfältige Planung der Punktionsstrecke für den Eingriff essentiell, damit keine Tumore oder Metastasen, die entlang des Punktionsweges liegen, tangiert werden, um einer möglichen Tumorzellverschleppung vorzubeugen. Hierfür ist die hochaufgelöste CBCT als schnittbildgebendes Verfahren besonders gut geeignet. Analog zu den Erfahrungen aus den TIPSS Interventionen wurden entweder native CBCTs akquiriert und diese mit präinterventionellen Schnittbildern fusioniert oder es wurden bei nicht nierenfunktionsbeeinträchtigten Patienten CE-CBCTs angefertigt, anhand derer die Punktionsstrecke geplant wurde. Beide Verfahren erwiesen sich als technisch möglich und konnten komplikationslos durchgeführt werden. Die Bildfusion war in dieser Studie erleichtert, da keine Punktionsversuche bei Patienten mit Aszites aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos durchgeführt wurden. Es zeigte sich jedoch, dass die Planung an den aktuellen CE-CBCTs ohne größere Atemlageänderungen oder Bewegungsartefakte deutlich akkurater erfolgen konnte, was zu der, wenn auch nicht statistisch signifikant, niedrigeren Anzahl an Punktionsversuchen im Vergleich der Gruppe mit den fusionierten Datensätzen geführt haben dürfte ( $2,6 \pm 2,1$  vs.  $4,3 \pm 3,2$ ,  $p = 0,30$ ). Gleiches gilt für die Planungs- und Punktionszeiten, die in der CE-CBCT Gruppe deutlich niedriger waren ( $8,7 \pm 7,5$  min. vs.  $18 \pm 15$  min,  $p = 0,25$ ). Auch zeigte sich für die CBCT-Gruppe im Vergleich zur Sonographie-gesteuerten Gruppe eine signifikant längere Gesamtinterventionszeit ( $61 \pm 27$  min. vs.  $41,6 \pm 15,2$  min.,  $p = 0,04$ ). Auch war das Gesamtdosisflächenprodukt bei den CBCT-Interventionen höher als in der Sonographie-Gruppe ( $288.060 \pm 154.383 \text{ mGy*cm}^2$  vs.  $178.501 \pm 115.221 \text{ mGy*cm}^2$ ,  $p = 0,12$ ). Dabei muss jedoch ein möglicher Selektionsbias berücksichtigt werden, da

insbesondere Patienten, bei denen eine Ultraschall-gestützte Punktion aufgrund einer zugrundeliegenden Adipositas für schwierig erachtet wurde oder zuvor eine Ultraschall-gestützte PVE nicht erfolgreich war, der CBCT-gestützten Punktion zugeführt wurden. Andererseits führt die Kontrastmittelapplikation während des CBCTs zu einer Dichteanhebung des Patienten und somit zu einem höheren Dosisflächenprodukt des CE-CBCTs im Vergleich zu den nativen CBCT Aufnahmen ( $16.277 \pm 4769 \text{ mGy}\cdot\text{cm}^2$  vs.  $9763 \pm 2240 \text{ mGy}\cdot\text{cm}^2$ ,  $p = 0,07$ ). Darüber hinaus bedarf die Fusion des nativen CBCTs keiner erneuten Kontrastmittelapplikation. Wie bereits für die TACE Therapien und die TIPSS Anlagen gezeigt, lag der Anteil des CE-CBCTs am Dosisflächenprodukt der gesamten Prozedur bei  $8,7 \pm 4,6\%$ , während der Anteil bei den nativen CBCTs lediglich bei  $4,9 \pm 1,5\%$  lag ( $p = 0,07$ ).

### **3.2 Limitationen**

Gemäß dem Grundprinzip im Strahlenschutz „ALARA“ (As Low As Reasonably Achievable) ist jede unnötige Strahlenexposition unserer Patienten zu vermeiden. Die Indikation zur Anwendung ionisierender Strahlen zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken stellt der fachkundige Arzt und schließt in seine Abwägung alternative Untersuchungsmethoden ein. Mit Einführung des CBCT in der interventionellen Radiologie ergeben sich neue Möglichkeiten zur Visualisierung der Zielstrukturen und der Navigationsplanung. Dennoch muss der Mehrwert dieser neuen Technik, insbesondere bei bereits bekannten und vorthera-pierten Patienten mit bekannter Anatomie, sorgfältig abgewogen werden.

Sämtliche in dieser Schrift zusammengefassten Originalarbeiten ist gemein, dass sie an der Philips Allura FD20 Angiographieanlage durchgeführt wurden und somit sämtliche Dosisüberlegungen nur für diese Anlage gelten. Dennoch ist das Grundprinzip auf weitere Geräte in Abhängigkeit derer Rotationszeiten, Aufnahmespannung und Stromstärke etc. herstellerunabhängig übertragbar. Dabei ist darauf zu achten, dass entsprechende Niedrigdosisprotokolle Anwendung finden und die erreichte Bildqualität zur Beantwortung der Fragestellung angemessen ist.

Da es sich in der vorgelegten Schrift um mehrere retrospektive Machbarkeitsstudien handelt, ist eine der wesentlichen Limitationen die jeweils kleine Anzahl von Patienten.

In den Originalarbeiten 1 und 2 wurde im Sinne des Strahlenschutzes kein direkter Vergleich des Splitbolusprotokolls mit den bereits erfolgreich an anderen Institutionen etablierten dual phase Protokoll durchgeführt. Dafür wurden die Studien mit den jeweiligen aus der Literatur bekannten Referenzmodalitäten durchgeführt, um eine Vergleichbarkeit herzustellen. Im Falle der hypervaskularisierten Tumore war dies die MRT und im Falle der hypovaskularisierten Tumore die DSA. Die Ergebnisse hätten durch eine histopathologische Korrelation der therapierten Tumore aufgewertet werden können. Alle Patienten wurden jedoch einer gründlichen präinterventionellen MRT oder CT Schnittbildung zugeführt. Weitere in unserem

Institut routinemäßig durchgeführten Verlaufskontrollen bestätigen dabei den therapeutischen Erfolg. Eine zusätzliche Biopsie hätte darüber hinaus in ca. 3% der Fälle zu einer Tumoraussaat im Stichkanal führen können [75]. In der zweiten Originalarbeit wurden diverse hypovaskularisierte Tumorentitäten zusammengefasst, die sich lediglich durch typische Bildmuster bedingt durch die Tumorbiologie glichen. Künftige, größer angelegte Studien sollten dies berücksichtigen und die Ergebnisse an Kollektiven mit der gleichen intraarteriellen Prozedur an der gleichen Tumorentität bestätigen. Als Limitation in der 2. Originalarbeit kann angeführt werden, dass nicht alle Patienten die gleiche Referenzschnittbildgebung für die qualitative Bildanalyse vorliegen hatten. Dennoch war die Bildgebung qualitativ ausreichend, um das Ausmaß der Tumormanifestationen beurteilen zu können. Aufhärungsartefakte durch die verwendeten Diagnostikkatheter verringerten die CBCT-Qualität in der Studie zu den hypovaskularisierten Tumoren deutlich, dennoch war die Detektion der Tumore durch die Artefakte nicht beeinträchtigt.

Eine wesentliche Einschränkung der 3. Originalarbeit zur Dosis des CBCT während TACE Therapien ist die hohe Anzahl an verschiedenen Untersuchern. Da die CBCTs im Rahmen der klinischen Routine akquiriert wurden, spiegeln die Ergebnisse jedoch den Alltag an unserem Institut realistisch wider. Kritisch ist zu erwähnen, dass die Dosismessungen durch das vom Hersteller verbaute Flächendosimeter erfolgten. Darüber hinaus konnten keine effektiven Dosiswerte ermittelt werden, da bislang noch keine geeigneten Konversionsfaktoren veröffentlicht sind.

In der 4. vorgelegten Originalarbeit zur Prostataarterienembolisation konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der semiautomatischen Gefäßerkennungssoftware sämtliche prostataversorgenden Gefäße besser als in den selektiven DSA erkannt werden können. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnte allerdings nicht ermittelt werden, wie viele Vorschläge durch die Software unmittelbar korrekt ausgegeben wurden. Hier ist darauf zu achten, dass Knochenkanten oder wenn zwei kräftige Arterien sich langstreckig anliegen und dabei überkreuzen gelegentlich fehlinterpretiert werden könnten. So könnte eine falsche virtuelle Roadmap ausgegeben werden, wobei die vorgeschlagene Endstrecke bei den auch in der DSA schwer zu erkennenden kleinen Gefäßen immer korrekt ist. Da es sich hier um eine Machbarkeitsstudie handelte, liegen keine Vergleichsgruppen vor, so dass noch nicht klar ist, wie viel Kontrastmittel mit welcher Injektionsrate auf Höhe der Aortenbifurkation appliziert werden muss, um die effizientesten Ergebnisse zu erzielen. Dies sollte Bestandteil weiterer Forschung sein.

Der 5. und 6. Originalarbeit ist gemein, dass aufgrund der retrospektiven Auswertung und dem Vergleich mit historischen Patientenkollektiven lediglich die Interventionszeiten, jedoch nicht die exakte Punktionszeit vorlag. Die Interventionszeit wurde rekonstruiert aus den Zeitpunkten des ersten und letzten Bildes der Intervention, so dass es hier systematisch und bei allen

Gruppen gleich zu einer geringen Unterschätzung der gesamten Interventionszeit gekommen sein dürfte. In der 5. Arbeit konnte die Anzahl der Punktionsversuche nur in der prospektiven Ultraschall-Kontrollgruppe, jedoch nicht in der historischen Fluoroskopie-Gruppe ermittelt werden.

Da viele TIPSS-Patienten aufgrund der Leberfunktionsstörung sich oft auch mit einem hepatorenalen Syndrom präsentieren, wäre es interessant gewesen, die genauen Kontrastmittelmengen, die periinterventionell appliziert wurden, zu ermitteln.

Die Live-Bildüberlagerung ist wie die konventionelle Roadmap ein statisches Bild, so dass die Atem- sowie die Armbewegung, insbesondere wenn die Arme nach der CBCT-Akquisition wieder neben den Körper gelagert werden, für die Orientierung an den Bildern zu beachten ist. Künftig wird es Softwarelösungen geben, die diese Bewegungsartefakte in Echtzeit ausgleichen können, diese standen während des Studienzeitraumes jedoch nicht zur Verfügung. Darüber hinaus stehen künftig iterative Bildrekonstruktionsverfahren ähnlich wie bei der konventionellen CT zur Verfügung, so dass der Dosisanteil der CBCTs noch weitergesenkt werden könnte [76]. Auch diese technischen Neuerungen standen uns im Rahmen der Studie nicht zur Verfügung, was für künftige Studienvergleiche berücksichtigt werden muss.

## 4. Zusammenfassung

Jede Intervention lässt sich in die Schritte Visualisierung des Ziels, Navigation und Therapie unterteilen. Durch die Entwicklung neuer periinterventioneller, bildgebender Verfahren wie der Cone Beam Computertomographie (CBCT) besteht die Möglichkeit, dreidimensionale Schnittbilddatensätze mit isotropen Voxeln unmittelbar während einer Intervention zu akquirieren. Dieses Verfahren eröffnet somit neue Möglichkeiten für die Detektion von Zielstrukturen und Gefäßen. Die weitere Verarbeitung der Daten mit semiautomatisierten Softwaretools kann entscheidend zum Therapieerfolg beitragen.

Wie bei jedem neuen bildgebenden Verfahren müssen entsprechende Untersuchungsprotokolle in der klinischen Routine in Bezug auf ihre Grenzen und ihre Dosiseffizienz getestet werden. In der vorliegenden Schrift wurden 6 Arbeiten zusammengefasst, welche die erarbeiteten Untersuchungsprotokolle in Hinblick auf die Möglichkeit der Tumor- und Gefäßdetektion sowie deren Dosiseffizienz evaluieren.

Dafür wurden in der 1. Originalarbeit retrospektiv bei 28 Patienten mit insgesamt 85 hypervaskularisierten, hepatozellulären Karzinomen die Tumordetektionsrate eines neuen, einphasigen Splitbolus-Kontrastmittelprotokolls mit der präinterventionellen MRT in der arteriellen sowie hepatobiliären Kontrastmittelphase verglichen. Im CBCT ließen sich in einer qualitativen Untersuchung mit zwei Readern signifikant mehr Tumore im Vergleich zum MRT in der arteriellen Phase detektieren (121 vs. 94 / 170). Es konnte auch gezeigt werden, dass das periinterventionelle CBCT vergleichbar viele HCC-Manifestationen identifizieren kann wie das MRT in der hepatobiliären Kontrastmittelphase. Dabei zeigte sich in der quantitativen Analyse, dass der intrinsische Bildkontrast des CBCTs deutlich höher ist als im MRT (arterielles MRT: 0,11; hepatobiläres MRT:0,13; CBCT: 0,97,  $p < 0,001$ ). Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis ist dabei im MRT nicht signifikant höher als im CBCT (arterielles MRT: 7,79; hepatobiläres MRT: 8,58; CBCT: 4,43,  $p = 0,157$ ). Basierend auf den Ergebnissen der ersten Studie wurde das Splitbolusprotokoll für die Detektion von hypervaskularisierten Tumoren optimiert.

Die 2. Originalarbeit untersuchte retrospektiv an 20 konsekutiv therapierten Patienten mit 77 hypovaskularisierten Tumormanifestationen die Detektionsrate des modifizierten CBCT-Splitbolusprotokolls im Vergleich zur DSA. Es zeigte sich das 90% der Zieltumore im CBCT sichtbar waren, wohingegen in der konventionellen DSA lediglich 37,5% der Zielmanifestationen dargestellt werden konnten. Bezogen auf die Kontrast-zu-Rausch und intrinsischen Kontrastverhältnisse im Vergleich zur präinterventionellen MRT konnten die Ergebnisse der 1. Originalarbeit auch für diese Tumorentitäten bestätigt werden.

Das CBCT kann potentiell zu einer zusätzlichen Strahlenexposition bei TACE-Therapien führen. Daher wurden in der 3. Originalarbeit retrospektiv 140, in der klinischen Routine

untersuchte, Patienten (70 Patienten mit CBCT- und 70 mit DSA-Navigation) in Hinblick auf die zusätzliche Strahlenbelastung durch das CBCT untersucht. Der Anteil des CBCTs an der Gesamtdosis betrug 6%. Aus einem CBCT-Datensatz kann jedoch der komplette Gefäßbaum extrahiert und der Fluoroskopie überlagert werden. Die Durchführung der CBCTs führte in der Studie im Durchschnitt zu einer Erhöhung des Gesamtdosisflächenproduktes um ca. 2%, jedoch besteht das Potential durch wegfallende DSA-Untersuchungen und konsequente Nutzung des 3D-Overlays die Gesamtdosis um bis zu 46% zu reduzieren.

Das Konzept zur Erkennung der Zielgefäße wurde in der 4. Originalarbeit auf die Prostataarterienembolisation (n = 22) übertragen. Da diese Intervention mit einer vergleichsweise hohen Strahlenexposition für Patient und Personal verbunden ist, ist eine schnelle Detektion der versorgenden Gefäße bei sehr variabler Anatomie im kleinen Becken und benigner Grunderkrankung von hoher Relevanz. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Versorgungstyp im CBCT signifikant besser bestimmt werden konnte als in der selektiven DSA über die A.iliaca int. (p = 0,047). Während im CBCT alle Prostataarterien korrekt erkannt werden konnten, wurden in der DSA 18% (links) bzw. 17% (rechts) der Arterien nicht identifiziert. Der Dosisanteil des CBCTs an der Gesamtintervention lag erneut bei 6%, jener der DSA bei 84%. Somit kann das CBCT zu einer sicheren Detektion der Zielarterien sowie auch hier zu einer potentiellen Dosisreduktion beitragen.

Daraufhin wurde der Einsatz des CBCT zur Führung transjugulärer Pfortaderpunktionen im Rahmen von 21 TIPSS-Anlagen (5. Originalarbeit) evaluiert. Eine CBCT-Gruppe wurde mit einer sonographisch geführten Vergleichsgruppe prospektiv (n = 15) sowie mit einem historischen Kollektiv mit alleiniger fluoroskopischer Navigation (n = 23) retrospektiv verglichen. Dabei konnte der transjuguläre Zugang zur Pfortader, wenn auch statistisch nicht signifikant, jedoch mit einer geringeren Anzahl an Punktionsversuchen im Vergleich zur Ultraschall-Kontrollgruppe (CBCT: 2, Ultraschall: 4) und einer niedrigeren Punktionszeit ( $32 \pm 45$ min vs.  $36 \pm 45$ min) bei etwas längeren Interventionszeiten (CBCT  $115 \pm 52$ min, Ultraschall:  $112 \pm 41$ min, Fluoroskopie:  $110 \pm 33$  min) erreicht werden. Die Strahlenexposition im CBCT war mit  $563 \pm 289$  Gy\*cm<sup>2</sup> gegenüber der Ultraschall- ( $322 \pm 186$  Gy\*cm<sup>2</sup>) und der Fluoroskopiegruppe mit  $469 \pm 352$  Gy\*cm<sup>2</sup> und einem Dosisanteil von ca. 4% nicht signifikant erhöht (p = 0,069). Somit konnte gezeigt werden, dass TIPSS-Anlagen in CBCT-Navigation sicher möglich sind. Bei vergleichbarer Anzahl an Punktionen, Interventionsdauer sowie Strahlenexposition steht somit eine weitere Methode für komplexe TIPSS-Prozeduren zur Verfügung.

In der 6. Originalarbeit wurden CBCT-gesteuerte, perkutane Pfortaderpunktionen im Rahmen von 20 Pfortaderembolisationen retrospektiv bewertet und mit einer sonographisch geführten Kontrollgruppe verglichen (CBCT: 10, Ultraschall: 10 Patienten). Unter CBCT-Führung konnte nach  $3,1 \pm 2,5$  Punktionen ein sicherer perkutaner Zugang zur Pfortader hergestellt werden.

Jedoch zeigte sich im Vergleich zur sonographischen Kontrollgruppe eine signifikant längere Interventionszeit ( $61 \pm 27$  min vs.  $41,6 \pm 15,2$  min,  $p = 0,04$ ) bei nicht signifikant höherer Strahlenexposition (CBCT:  $288.060 \pm 154.383$  mGy\*cm<sup>2</sup> vs.  $178.501 \pm 115.221$  mGy\*cm<sup>2</sup>,  $p = 0,12$ ), während der Dosisanteil des CBCTs bei 6% lag. Daraus lässt sich schließen, dass CBCT-gestützte perkutane Pfortaderpunktionen sicher möglich sind und insbesondere bei Patienten mit schlechten Schallbedingungen eine Alternative zur bisherigen Punktionsmethode darstellen können.

Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen jedoch bei der Übertragung auf neuere Angiographieanlagen entsprechend überprüft und ggf. angepasst werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die CBCT eine große Bereicherung für vaskuläre Interventionen, insbesondere in Hinblick auf die Präzision der Eingriffe, darstellt. Sie bietet dabei ein großes Potential zur Dosisreduktion. Des weiteren kann die CBCT-Navigation auch für Punktionen beweglicher Zielstrukturen eine sichere Alternative darstellen, wenn herkömmliche Methoden an ihre Grenzen stoßen.

## 5. Liste der in dieser Habilitation zusammengefassten Veröffentlichungen

1. *Diagnostic Accuracy of Split-Bolus Single-Phase Contrast-Enhanced Cone-Beam CT for the Detection of Liver Tumors before Transarterial Chemoembolization.*

**Jonczyk M**, Chapiro J, Colletini F, Geisel D, Schnapauff D, Streitparth F, Schmidt T, Hamm B, Gebauer B, Wieners G.

J Vasc Interv Radiol 2017; 28:1378-1385. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2017.05.018>

2. *Visibility of Hypovascularized Liver Tumors during Intra- Arterial Therapy Using Split-Bolus Single-Phase Cone Beam CT.*

**Jonczyk M**, Colletini F, Schnapauff D, Geisel D, Böning G, Lüdemann WM, Wieners G, Hamm B, Gebauer B.

Cardiovasc Intervent Radiol 2019; 42:260–267. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-2101-2>

3. *Radiation exposure during TACE procedures using additional cone-beam CT (CBCT) for guidance: safety and precautions.*

**Jonczyk M**, Colletini F, Geisel D, Schnapauff D, Böning G, Wieners G, Gebauer B.

Acta Radiol 2018; 59:1277–1284. <https://doi.org/10.1177/0284185118761203>

4. *Semi-automatic prostatic artery detection using cone-beam CT during prostatic arterial embolization.*

Schnapauff D, Maxeiner A, Wieners G, Denecke T, Hamm B, Gebauer B, **Jonczyk M**.

Acta Radiol 2020; 61:1116-1124. <https://doi.org/10.1177/0284185119891689>

5. *Clinical Experience with Real-Time 3-D Guidance Based on C-Arm-Acquired Cone-Beam CT (CBCT) in Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent Shunt (TIPSS) Placement.*

Böning G, Lüdemann WM, Chapiro J, **Jonczyk M**, Hamm B, Günther RW, Gebauer B, Streitparth F.

Cardiovasc Intervent Radiol 2018; 41:1035-1042. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-1877-4>

6. *C-Arm Cone Beam CT for Intraprocedural Image Fusion and 3D Guidance in Portal Vein Embolization (PVE).*

Lüdemann WM, Böning G, Chapiro J, **Jonczyk M**, Geisel D, Schnapauff D, Wieners G, Schmelzle M, Chopra S, Günther RW, Gebauer B, Streitparth F.

Cardiovasc Intervent Radiol 2018; 41:424-432. <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1782-2>

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Seeram E. Digital Fluoroscopy. *Digital Radiography: Physical Principles and Quality Control*. Singapore: Springer Singapore, 2019; p. 95-110.
- [2] El-Sheik M, Heverhagen JT, Alfke H, et al. Multiplanar reconstructions and three-dimensional imaging (computed rotational osteography) of complex fractures by using a C-arm system: initial results. *Radiology* 2001; 221:843-9.
- [3] Fahrig R, Fox AJ, Lownie S, Holdsworth DW. Use of a C-arm system to generate true three-dimensional computed rotational angiograms: preliminary in vitro and in vivo results. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:1507-14.
- [4] Kyriakou Y, Struffert T, Dorfler A, Kalender WA. [Basic principles of flat detector computed tomography (FD-CT)]. *Radiologe* 2009; 49:811-9.
- [5] Loose R. Dynamische Flat-Panel-Detektoren: Technik und Anwendungen. *Radiologie up2date* 2011; 11:135-46.
- [6] Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical cone-beam algorithm. *Journal of the Optical Society of America A* 1984; 1:612-9.
- [7] Orth RC, Wallace MJ, Kuo MD. C-arm cone-beam CT: general principles and technical considerations for use in interventional radiology. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:814-20.
- [8] Paul J, Mbalisike EC, Vogl TJ. Radiation dose to procedural personnel and patients from an X-ray volume imaging system. *Eur Radiol* 2013; 23:3262-70.
- [9] Lu SN. Liver Tumor Ablation Assisted by Image Fusion. *J Med Ultrasound* 2019; 27:61-2.
- [10] Yu JI, Kim JS, Park HC, et al. Evaluation of anatomical landmark position differences between respiration-gated MRI and four-dimensional CT for radiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2013; 86:20120221.
- [11] Calandri M, Mauri G, Yevich S, et al. Fusion Imaging and Virtual Navigation to Guide Percutaneous Thermal Ablation of Hepatocellular Carcinoma: A Review of the Literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42:639-47.
- [12] Braak SJ, van Strijen MJ, van Es HW, Nievelstein RA, van Heesewijk JP. Effective dose during needle interventions: cone-beam CT guidance compared with conventional CT guidance. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22:455-61.
- [13] Iwazawa J, Ohue S, Hashimoto N, Mitani T. Ablation margin assessment of liver tumors with intravenous contrast-enhanced C-arm computed tomography. *World J Radiol* 2012; 4:109-14.
- [14] Braak SJ, van Melick HH, Onaca MG, van Heesewijk JP, van Strijen MJ. 3D cone-beam CT guidance, a novel technique in renal biopsy--results in 41 patients with suspected renal masses. *Eur Radiol* 2012; 22:2547-52.

- [15] Ben-Shlomo A, Cohen D, Bruckheimer E, et al. Comparing Effective Doses During Image-Guided Core Needle Biopsies with Computed Tomography Versus C-Arm Cone Beam CT Using Adult and Pediatric Phantoms. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39:732-9.
- [16] Zheng J, Li J, Cui X, Ye H, Ye L. Comparison of diagnostic sensitivity of C-arm CT, DSA and CT in detecting small HCC. *Hepatogastroenterology* 2013; 60:1509-12.
- [17] Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, et al. Usefulness of cone-beam computed tomography during ultraselective transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinomas that cannot be demonstrated on angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32:255-64.
- [18] Miyayama S, Yamashiro M, Hashimoto M, et al. Identification of small hepatocellular carcinoma and tumor-feeding branches with cone-beam CT guidance technology during transcatheter arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:501-8.
- [19] Iwazawa J, Ohue S, Hashimoto N, Mitani T. Accuracy of software-assisted detection of tumour feeders in transcatheter hepatic chemoembolization using three target definition protocols. *Clin Radiol* 2014; 69:145-50.
- [20] Iwazawa J, Ohue S, Hashimoto N, Muramoto O, Mitani T. Clinical utility and limitations of tumor-feeder detection software for liver cancer embolization. *Eur J Radiol* 2013; 82:1665-71.
- [21] Iwazawa J, Ohue S, Mitani T, et al. Identifying feeding arteries during TACE of hepatic tumors: comparison of C-arm CT and digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:1057-63.
- [22] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol* 2018; 69:182-236.
- [23] Ray CE, Jr., Edwards A, Smith MT, et al. Metaanalysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:1218-26.
- [24] Ngo A, von Stempel C, Corbo B, et al. Transarterial Chemoembolisation of Colorectal Liver Metastases with Irinotecan-Loaded Beads: A Bi-institutional Analysis of 125 Treatments in 53 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019; 42:979-90.
- [25] Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:1209-17.
- [26] Laurent A, Moine L. [The new biomaterials of embolization: the shift to degradable]. *Med Sci (Paris)* 2017; 33:25-31.
- [27] Craig P, Young S, Golzarian J. Current Trends in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Transarterial Embolization: Variability in Technical Aspects. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019.

- [28] Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2015; 121:1172-86.
- [29] Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol* 2016; 34:2046-53.
- [30] Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer research* 2012; 32:1387-95.
- [31] Takayasu K, Arai S, Matsuo N, et al. Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *American Journal of Roentgenology* 2000; 175:699-704.
- [32] Choi BI, Kim HC, Han JK, et al. Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings. *Radiology* 1992; 182:709-13.
- [33] Mondazzi L, Bottelli R, Brambilla G, et al. Transarterial oily chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Hepatology* 1994; 19:1115-23.
- [34] Takayasu K, Muramatsu Y, Maeda T, et al. Targeted transarterial oily chemoembolization for small foci of hepatocellular carcinoma using a unified helical CT and angiography system: analysis of factors affecting local recurrence and survival rates. *American Journal of Roentgenology* 2001; 176:681-8.
- [35] Carnevale FC, Antunes AA, da Motta Leal Filho JM, et al. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary results in two patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:355-61.
- [36] Sun F, Sanchez FM, Crisostomo V, et al. Benign prostatic hyperplasia: transcatheter arterial embolization as potential treatment--preliminary study in pigs. *Radiology* 2008; 246:783-9.
- [37] Abt D, Hechelhammer L, Mullhaupt G, et al. Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial. *Bmj* 2018; 361:k2338.
- [38] Ray AF, Powell J, Speakman MJ, et al. Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU international* 2018.
- [39] Amouyal G, Thiounn N, Pellerin O, et al. Clinical Results After Prostatic Artery Embolization Using the PERFecTED Technique: A Single-Center Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39:367-75.

- [40] Bagla S, Rholl KS, Sterling KM, et al. Utility of cone-beam CT imaging in prostatic artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:1603-7.
- [41] Rösch J, Hanafee WN, Snow H. Transjugular Portal Venography and Radiologic Portacaval Shunt: An Experimental Study. *Radiology* 1969; 92:1112-4.
- [42] Rossle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol* 2013; 59:1081-93.
- [43] Perarnau JM, Noeldge G, Rossle M. [Intrahepatic portacaval anastomosis by the transjugular approach. Use of the Palmaz endoprosthesis]. *Presse Med* 1991; 20:1770-2.
- [44] Fidelman N, Kwan SW, LaBerge JM, Gordon RL, Ring EJ, Kerlan RK, Jr. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an update. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:746-55.
- [45] Strunk H, Marinova M. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Pathophysiologic Basics, Actual Indications and Results with Review of the Literature. *Rofo* 2018; 190:701-11.
- [46]
- [47] Aloia TA. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy: Portal Vein Embolization Should Remain the Gold Standard. *JAMA surgery* 2015; 150:927-8.
- [48] Denys AL, Abehsera M, Sauvanet A, Sibert A, Belghiti J, Menu Y. Failure of right portal vein ligation to induce left lobe hypertrophy due to intrahepatic portoportal collaterals: successful treatment with portal vein embolization. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:633-5.
- [49] Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107:521-7.
- [50] Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11:525-35.
- [51] Wang Z, Chen R, Duran R, et al. Intraprocedural 3D Quantification of Lipiodol Deposition on Cone-Beam CT Predicts Tumor Response After Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38:1548-56.
- [52] Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:3677-83.
- [53] Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, et al. Detection of hepatocellular carcinoma by CT during arterial portography using a cone-beam CT technology: comparison with conventional CTAP. *Abdominal Imaging* 2008; 34:502-6.
- [54] McRobbie DW, Moore, E. A., Graves, M. J., Prince, M. R. *MRI from Picture to Proton* 2nd edition: Cambridge University Press, 2006.
- [55] Davis SC, Pogue BW, Dehghani H, Paulsen KD. Contrast-detail analysis characterizing diffuse optical fluorescence tomography image reconstruction. *J Biomed Opt* 2005; 10:050501.

- [56] Tacher V, Lin M, Duran R, et al. Comparison of Existing Response Criteria in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization Using a 3D Quantitative Approach. *Radiology* 2015; 278:1429-51.
- [57] Bapst B, Lagadec M, Breguet R, Vilgrain V, Ronot M. Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Field of Interventional Oncology of the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39:8-20.
- [58] Loffroy R, Lin M, Rao P, et al. Comparing the detectability of hepatocellular carcinoma by C-arm dual-phase cone-beam computed tomography during hepatic arteriography with conventional contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35:97-104.
- [59] Minami Y, Murakami T, Kitano M, Sakurai T, Nishida N, Kudo M. Cone-Beam CT Angiography for Hepatocellular Carcinoma: Current Status. *Dig Dis* 2015; 33:759-64.
- [60] Kothary N, Abdelmaksoud MH, Tognolini A, et al. Imaging guidance with C-arm CT: prospective evaluation of its impact on patient radiation exposure during transhepatic arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22:1535-43.
- [61] Scherthaner RE, Duran R, Chapiro J, Wang Z, Geschwind J-FH, Lin M. A new angiographic imaging platform reduces radiation exposure for patients with liver cancer treated with transarterial chemoembolization. *Eur Radiol* 2015; 25:3255-62.
- [62] Carnevale FC, Soares GR, de Assis AM, Moreira AM, Harward SH, Cerri GG. Anatomical Variants in Prostate Artery Embolization: A Pictorial Essay. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40:1321-37.
- [63] Carnevale FC, Antunes AA. Prostatic artery embolization for enlarged prostates due to benign prostatic hyperplasia. How I do it. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36:1452-63.
- [64] de Assis AM, Moreira AM, de Paula Rodrigues VC, et al. Pelvic Arterial Anatomy Relevant to Prostatic Artery Embolisation and Proposal for Angiographic Classification. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38:855-61.
- [65] Laborda A, De Assis AM, Ioakeim I, Sanchez-Ballestin M, Carnevale FC, De Gregorio MA. Radiodermatitis after prostatic artery embolization: case report and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38:755-9.
- [66] Garzon WJ, Andrade G, Dubourcq F, et al. Prostatic artery embolization: radiation exposure to patients and staff. *J Radiol Prot* 2016; 36:246-54.
- [67] Pisco JM, Bilhim T, Pinheiro LC, et al. Medium- and Long-Term Outcome of Prostate Artery Embolization for Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: Results in 630 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27:1115-22.
- [68] Andrade G, Khoury HJ, Garzon WJ, et al. Radiation Exposure of Patients and Interventional Radiologists during Prostatic Artery Embolization: A Prospective Single-Operator Study. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28:517-21.

- [69] Bagla S, Martin CP, van Breda A, et al. Early results from a United States trial of prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25:47-52.
- [70] Kim AY, Field DH, DeMulder D, Spies J, Krishnan P. Utility of MR Angiography in the Identification of Prostatic Artery Origin Prior to Prostatic Artery Embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29:307-10.e1.
- [71] Wang MQ, Duan F, Yuan K, Zhang GD, Yan J, Wang Y. Benign Prostatic Hyperplasia: Cone-Beam CT in Conjunction with DSA for Identifying Prostatic Arterial Anatomy. *Radiology* 2017; 282:271-80.
- [72] Ketelsen D, Groezinger G, Maurer M, et al. Three-dimensional C-arm CT-guided transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: Feasibility, technical success and procedural time. *Eur Radiol* 2016; 26:4277-83.
- [73] Bell BM, Jr., Cura M, Shaw CJ, Rees CR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation using a three-dimensional fluoroscopy guidance system in patients with the Budd-Chiari syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015; 28:484-7.
- [74] Luo X, Wang X, Zhao Y, et al. Real-Time 3D CT Image Guidance for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation Using Preoperative CT: A Prospective Feasibility Study of 20 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208:W11-w6.
- [75] Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57:1592-6.
- [76] Yang C, Wu P, Gong S, et al. Shading correction assisted iterative cone-beam CT reconstruction. *Phys Med Biol* 2017; 62:8495-520.

## 7. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Chef, Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernd Hamm, Direktor der Klinik für Radiologie, der mir eine außerordentlich fundierte klinische und wissenschaftliche Ausbildung auf höchstem Standard ermöglicht hat und mich stets auf dem Wege zur Erarbeitung dieser Schrift unterstützt hat.

Bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Gebauer möchte ich mich ebenso für die fortlaufende, interventionsradiologische Ausbildung wie auch für seinen wissenschaftlichen Rat und seine Anregungen bedanken.

Herrn Dr. Julius Chapiro danke ich für seine außergewöhnliche wissenschaftliche Unterstützung und dafür, dass er mich früh dazu gebracht hat, mich mit dem CBCT zu beschäftigen. Herrn PD Dr. Federico Colletini danke ich, dass er mir stets ein Vorbild war und fortwährend mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Ulf Teichgräber bin ich bis heute dankbar, dass er meine Freude an der Interventionsradiologie und dem wissenschaftlichen Arbeiten seit dem 3. Studiensemester geweckt hat. Herrn PD Dr. Dr. Maximilian de Bucourt möchte ich danken, dass er mich seit dem Studium in meinen wissenschaftlichen Bemühungen stets begleitet hat.

Des Weiteren möchte ich mich insbesondere bei Herrn PD Dr. Dirk Schnapauß, PD Dr. Dominik Geisel, PD Dr. Gero Wieners, Dr. Dr. Georg Böning, Dr. Willie Lüdemann, Prof. Dr. Florian Streitparth, Prof. Dr. Rolf Günther, Frau Gerlach und Frau Geister aus der MITT-Ambulanz sowie bei allen weiteren aktuellen und ehemaligen Kollegen für die Zusammenarbeit bei diversen Projekten bedanken.

Ein besonderer Dank kommt dem Berlin Institute of Health (BIH) zu, welches mir im Rahmen des Junior Clinician Scientist Programms die Möglichkeit gab meinem wissenschaftlichen Interesse nachzukommen.

Ich bin ebenfalls allen Pflegekräften, MTRA sowie Anmeldekräften der Klinik für Radiologie dankbar, ohne deren täglichen Einsatz sämtliche Therapien nicht hätten stattfinden können.

Nicht zuletzt danke ich meiner gesamten Familie und insbesondere meinen Eltern, die mir schon früh ermöglicht haben, meinen Interessen nachzugehen und somit die Grundlage zum Entstehen dieser Arbeit gelegt haben.

## 8. Erklärung

### Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

29.10.2020

.....

Datum

.....

Unterschrift