

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie

Direktor Prof. Dr. med. Björn Nashan

**Techniken zur Induktion einer segmentalen Hyperplasie der Leber. Ist die präoperative Arterienastembolisation der Pfortaderastembolisation vorzuziehen?**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nils Gerrit Heits aus Emden

Hamburg, 2011

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 23. Februar 2011**

**Tag der mündlichen Prüfung am 15. Juni 2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Dr. med. Jörg-Matthias Pollok**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Knut Helmke**

**Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. med. Axel Larena-Avellaneda**

Meinen Eltern und meiner Freundin  
Marieluise Matzel

<b>Gliederung</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Arbeitshypothese und Fragestellung</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Therapieoptionen bei malignen Tumoren der Leber</b>	<b>2</b>
2.1.1 Die chirurgische Therapie und ihre Grenzen	2
2.1.2 Alternative Therapieverfahren und Grenzen.....	2
<b>2.2 Physiologische Verhältnisse der Leberperfusion und hämodynamische Regulationsmechanismen der Leberregeneration</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Ansätze zur Verbesserung der Resektabilität</b>	<b>5</b>
2.3.1 Klinische Therapieinnovationen zur Verbesserung der Resektabilität	5
<b>2.4 Postinterventionelle Morbidität und Mortalität bei partiellen Okklusionen des arteriellen und portalen Leberstromgebiet</b>	<b>7</b>
2.4.1 Morbidität und Mortalität nach Teilokklusion des portalen Leberstromgebiets	7
2.4.2 Morbidität und Mortalität nach Teilokklusion des arteriellen Leberstromgebiets	8
<b>2.5 Ziel der Arbeit</b>	<b>9</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Aufbau der Studie</b>	<b>9</b>
3.1.1 Rahmenstruktur des Versuchs	9
3.1.2 Versuchsprotokoll	10
3.1.3 Versuchstiere	11
3.1.4 Überprüfung der Haltungsbedingungen und des Allgemeinzustands der Versuchstiere	12
<b>3.2 Technische Durchführung des Versuches</b>	<b>16</b>
3.2.1 Bestimmung des Körpergewichts	16

3.2.2 Bestimmung der Laborwerte	16
	<b>Seite</b>
3.2.3 Anästhesie und Überwachung der Vitalparameter während der Operationen	16
3.2.4 Operationstechniken der Embolisationsverfahren und Scheinoperationen	18
3.2.5 Operative Technik der Scheinoperation	19
3.2.6 Operative Technik der partiellen Pfortaderembolisation	19
3.2.7 Operative Technik der partiellen Arterienembolisation	19
3.2.8 In-situ Angiographie bei partieller Pfortaderembolisation	20
3.2.9 In-situ Angiographie bei partieller Leberarterienembolisation	20
3.2.10 Duplexsonographische Untersuchung der Leber	20
3.2.11 Organentnahme und Einschläfern der Versuchstiere	21
3.2.12 Ex-situ Angiographie	22
3.2.13 Bestimmung des Lebergewichts und Lebergewichtsindex	22
3.2.14 Makroskopische Beurteilung der Leber auf pathologische Veränderungen	22
3.2.15 Färbetechniken und Herstellung der histologischen Präparate	22
3.2.16 Mikroskopische Beurteilung der histologischen Präparate nach pathologischen Veränderungen	24
3.2.17 Mikrobiologische Untersuchung der intrahepatischen Gallenwege zu den Zeitpunkten t1 und t2	25
3.2.18 Dokumentation der Versuchsdaten	26
3.2.19 Statistik	26
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>27</b>
<b>4.1 Stammdaten der Versuchstiere</b>	<b>27</b>
4.1.1 Alter, Körpergewicht und Geschlecht der Versuchstiere	27
4.1.2 Ausschlusskriterien, Studienmortalität und –morbidity	27
4.1.3 Perioperative Befindlichkeit	28
<b>4.2 Veränderungen leberspezifischer Laborparameter</b>	<b>29</b>
<b>4.3 In-Situ-Angiographie des arteriellen und portalen Stromgebiets</b>	<b>32</b>
4.3.1 In-Situ-Angiographie während und nach Embolisation zum Zeitpunkt t1 in der E-Gruppe	32
4.3.2 In-Situ-Angiographie während und nach Embolisation zum Zeitpunkt t1 in der	

AE-Gruppe	33
-----------	----

**Seite**

<b>4.4 Ex-Situ Angiographie des arteriellen, portalen und cholangiolären Stromgebiets</b>	<b>34</b>
4.4.1 Ex-Situ Angiographie der Leber nach Scheinoperation	34
4.4.2 Ex-situ Angiographie der Leber nach Pfortaderembolisation	34
4.4.3 Ex-situ Angiographie der Leber nach Arterienembolisation	36
4.4.4 Ex-situ Cholangiographie der Leber in der Kontroll- und E-Gruppe	37
4.4.5 Ex-situ Cholangiographie der Leber nach Arterienembolisation	37
<b>4.5 Duplexsonographische Untersuchung</b>	<b>38</b>
4.5.1 Strömungsgeschwindigkeitsveränderungen des nicht embolisierten Leberareals	38
4.5.1.1 Verfahrensabhängige Veränderungen der portalen Perfusion	38
4.5.1.2 Verfahrensabhängige Veränderungen der arteriellen Perfusion	39
4.5.2 Strömungsgeschwindigkeitsveränderungen des okkludierten Leberlappens	40
4.5.2.1 Verfahrensabhängige Veränderungen der portalen Perfusion	40
4.5.2.2 Verfahrensabhängige Veränderungen der arteriellen Perfusion	41
4.5.3 Qualitative verfahrensabhängige Veränderungen Leberperfusion	45
4.5.4 Zusammenfassung	45
<b>4.6 Leberregeneration und Leberatrophie</b>	<b>46</b>
4.6.1 Verfahrensabhängige Veränderungen der Lebergesamtwichte	46
4.6.2 Verfahrensabhängige Veränderungen der Leberlappengewichte	46
4.6.2.1 Nicht okkludiertes Leberareal	46
4.6.2.2 Veränderungen des Gewichtsindex für den okkludierten Leberlappen	47
<b>4.7 Pathologische Veränderungen der Leber bei den unterschiedlichen Verfahrenstechniken</b>	<b>49</b>
4.7.1 Makroskopische Beurteilung der Leber in den unterschiedlichen Interventionsgruppen zum Zeitpunkt t2	49
4.7.2 Mikroskopische Veränderungen des Leberparenchyms in den unterschiedlichen Verfahrensgruppen	50

	<b>Seite</b>
4.7.2.1 Mikroskopisch erkennbare pathologische Veränderungen des Leberparenchyms der Kontrollgruppe	50
4.7.2.2 Mikroskopisch erkennbare pathologische Veränderungen des Leberparenchyms der E-Gruppe	50
4.7.2.3 Mikroskopisch histopathologische Veränderungen des Leberparenchyms der AE-Gruppe	51
4.7.2.3.1 Mikroskopisch histopathologische Veränderungen des Leberparenchym der AE-Gruppe zu den Versuchszeitpunkten t0 und t1	52
4.7.2.3.2 Mikroskopisch histopathologische Veränderungen in der AE-Gruppe zum Versuchszeitpunkt t2	52
4.7.2.3.2.1 Mikroskopisch histopathologische Veränderungen der Gallengänge in der AE-Gruppe zum Versuchszeitpunkt t2	52
4.7.2.3.2.2 Mikroskopisch entzündlich histopathologische Veränderungen des Leberparenchyms in der AE-Gruppe zum Versuchszeitpunkt t2	53
4.7.2.3.2.3 Mikroskopisch fibrotischer Umbau des Leberparenchyms in der AE-Gruppe zum Versuchszeitpunkt t2	55
<b>4.8 Mikrobiologische Untersuchungen der intrahepatischen Gallenwege</b>	<b>57</b>
4.8.1 Mikrobiologische Untersuchung der intrahepatischen Gallenwege bei Versuchstieren der K- und E-Gruppe zu den Zeitpunkten t0 und t2	57
4.8.2 Mikrobiologische Untersuchung der intrahepatischen Gallenwege bei Versuchstieren der AE-Gruppe zu den Zeitpunkten t0 und t2	57
<b>5. Diskussion</b>	<b>59</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>

	<b>Seite</b>
<b>9. Anhang</b>	<b>82</b>
9.1 Danksagung	82
9.2 Lebenslauf	83
9.3 Eidesstattliche Versicherung	85

## **1. Arbeitshypothese und Fragestellung**

Die chirurgische Resektion stellt derzeit den einzigen kurativen Therapieansatz zur Behandlung primärer und sekundärer Lebertumoren dar<sup>[1]</sup>. Zur Optimierung der chirurgischen Therapie konnten in den letzten drei Dekaden erfolgreich interventionelle radiologische Therapieformen etabliert werden<sup>[2]</sup>. Hierzu zählt die partielle Embolisation des portalen Leberstromgebiets, wobei die portalen Äste des tumortragenden Anteils der Leber radiologisch interventionell verschlossen werden. Anhand systematischer und standardisierter Studien konnte sowohl in klinischen Studien als auch am Tiermodell gezeigt werden, dass durch partiellen Verschluss der portalen Strombahn eine Vergrößerung des nicht-embolisierten Leberareals erzielt werden kann. Durch Zunahme des prospektiven Leberrestvolumens kann somit ein postoperatives Leberversagen vermieden werden. Die Sicherheit des chirurgischen Verfahrens und die Zahl der für eine chirurgische Therapie in Frage kommenden Patienten konnte durch präoperative Pfortaderokklusionen erhöht werden<sup>[1]</sup>.

Als alternatives radiologisch interventionelles Verfahren zur Unterstützung des chirurgischen Vorgehens wird die partielle arterielle Embolisation des tumortragenden Leberanteils eingesetzt. So dient die superselektive arterielle Embolisation von Malignomen vorwiegend der Tumorgrößenkontrolle<sup>[1]</sup>. Diesbezüglich wird angenommen, dass die Progredienz des Tumorwachstums durch eine Ischämie nach arterieller Embolisation des vorwiegend arteriell versorgten Tumors gehemmt wird<sup>[54]</sup>. Vorteil der arteriellen gegenüber der portalen Teilokklusion ist das potenziell geringere Risiko bei weniger invasivem Zugang über die Leistenarterie. Entgegen bisheriger Erkenntnisse zur Leberregeneration konnte durch die Arbeitsgruppe von Vogl et al. nach partieller arterieller Embolisation eine mittlere Zunahme des prospektiven Leberrestvolumens nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen widersprechen den bisherigen Erkenntnissen über die Leberregeneration, bei denen vermutet wird, dass insbesondere durch Veränderungen der portalen Perfusion regenerative Prozesse in der Leber beeinflusst werden. Derzeit existiert noch keine Studie, bei der diese Verfahren systematisch miteinander verglichen werden. Anhand eines Mini-Pig-Modells haben wir erstmalig die Verfahren der partiellen Arterien- und Pfortaderembolisation systematisch unter standardisierten Bedingungen verglichen.

Folgende Aspekte wurden in dieser Arbeit vorrangig aufgearbeitet:

- 1) *Welche radiologisch interventionelle Embolisationstechnik ist zur Induktion einer Hypertrophie des prospektiven Leberrestvolumens überlegen?*
- 2) *Welche der beiden Embolisationstechniken birgt die geringere postinterventionelle Morbidität?*

## **2. Einleitung**

### **2.1 Therapieoptionen bei malignen Tumoren der Leber**

#### **2.1.1 Die chirurgische Therapie und ihre Grenzen**

Die chirurgische Resektion ist zurzeit der einzige kurative Therapieansatz in der Behandlung primärer und sekundärer Lebertumoren. Kontraindikation der chirurgischen Therapie ist eine nicht realisierbare R0-Resektion des Lebertumors<sup>[3, 58]</sup>. Derzeit ist bei bis zu 45 % der Lebertumoren eine erweiterte Leberteileresektion nötig, um tumorfreie Resektionsränder zu erreichen und ein sicheres Langzeitüberleben zu gewährleisten<sup>[2]</sup>. Ferner konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß funktionellen Leberrestvolumens nach Leberresektionen direkt im Zusammenhang mit der Entwicklung eines postoperativen Leberversagens steht<sup>[86]</sup>. So sind neben Tumorstadium, tumorbiologischen Faktoren und Tumorgröße auch das Ausmaß des zu resezierenden Lebergewebes und die Funktionsfähigkeit des prospektiven Leberrestvolumens entscheidend für die Durchführbarkeit einer kurativ chirurgischen Therapie.

#### **2.1.2 Alternative Therapieverfahren und ihre Grenzen**

Neben den kurativen chirurgischen Therapieverfahren werden alternative Therapieverfahren zur Behandlung primärer und sekundärer Lebermalignome eingesetzt. So wird der therapeutische Nutzen der Chemotherapie als neoadjuvante Therapie und palliative Therapie insbesondere beim kolorektalen Karzinom und dessen Metastasen als gesichert angesehen. Eine primär chemotherapeutische Behandlung sollte bei mehr als 4 Metastasen innerhalb eines Leberlappens oder bei Nachweis von Metastasen in beiden Leberlappen erfolgen<sup>[35]</sup>. In 6-33% der Fälle kann nach primärer Chemotherapie durch Verminderung der Metastasen eine Resektabilität der Metastasen erreicht werden<sup>[4, 13, 34, 92]</sup>. In Fällen, bei denen eine Heilung aufgrund von Anzahl und Lokalisation der Fernmetastasen nicht möglich ist, kann durch die palliative Chemotherapie eine Verminderung der Krankheitssymptome und eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Nach adjuvanten Kombinationschemotherapien werden heutzutage bei positiven

Lymphknotenmetastasen nach chirurgischer Tumorresektion 3-Jahresüberlebensraten von 73% gegenüber 50% bei ausbleibender adjuvanter Therapie erreicht<sup>[6]</sup>.

Neben chemotherapeutischer Behandlung finden die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und lokal destruierende Verfahren (laserinduzierte Thermotherapie (LITT), Radiofrequenzablation (RFA) und perkutane Ethanolinjektion (PEI)) ihre Anwendung. Ziel dieser palliativen Therapieverfahren ist eine Verlängerung der Lebenszeit bei Erhaltung der Lebensqualität. Bei der TACE wird über einen meist über die Leiste eingeführten Katheter nach selektiver Sondierung des arteriellen tumorversorgenden Gefäßastes ein Gemisch aus Kontrastmittel, Lipiodol und Zytostatika (Anthrazykline wie z.B. Epirubicin, Doxorubicin, Mitomycin C) injiziert, um eine Kontrolle des Tumorwachstums zu erreichen. So zeigte eine vergleichende Studie zur palliativen Behandlung des multifokalen HCC eine signifikant längere Überlebenszeit von 17 Monaten bei Patienten, welche zuvor durch eine TACE behandelt wurden<sup>[97]</sup>. Ferner zeigte sich in dieser Studie ein Vorteil der palliativen TACE gegenüber der symptomatischen Behandlung der Erkrankung. Als Ausschlusskriterien der TACE werden eine relevante extrahepatische Metastasierung, eine ausgeprägte intrahepatische Obstruktion der Pfortader und der Gallenwege, eine hochgradig verminderte Lebersyntheseleistung (Quick-Wert < 40%, PTT > 45 s, Albumin kleiner 2 g/dl) sowie ein Tumorbefall der Leber von mehr als 75%<sup>[45]</sup> gesehen. Im Rahmen einer kurativen Therapie des HCC mittels Lebertransplantation wird die TACE als so genannte „Bridging-Therapie“ zum „Down-Staging“ eingesetzt<sup>[89]</sup>. In jüngster Zeit hat sich zur Stadieneinteilung und Therapie des HCC die Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Klassifikation (BCLC) etabliert, welche berücksichtigt, dass das HCC meist auf dem Boden einer Leberzirrhose entsteht. Somit werden in der BCLC bei der Wahl der Therapie neben dem Tumorstadium auch die Leberfunktion und der Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt. Dabei ist die TACE nach der BCLC Therapie der Wahl beim multilokulären HCC ohne Nachweis einer Gefäßinvasion bei guter Lebensqualität (Lebensqualitätsindex nach ECOG von 0) und leichter bis mäßig fortgeschrittener Leberzirrhose (Child Pugh A – B). Unter bestimmten Selektionskriterien, wie den Milan-<sup>[57]</sup> und San Francisco-Kriterien<sup>[96]</sup>, (Milan-Kriterien: 1 Herd ≤ 5 cm oder maximal 3 Herde ≤ 3 cm, San Francisco-Kriterien: 1 Herd ≤ 6,5 cm oder weniger als 3 Herde mit dem größten Herd ≤ 4,5 cm) werden durch Lebertransplantationen bei Patienten mit HCC-Tumoren 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 70 % und Rezidivraten von weniger als 20 % erreicht<sup>[57]</sup>. Schwerwiegende Komplikationen infolge

selektiver Arterienembolisation sind selten und treten als ischämische Komplikationen bei nur ca. 4,6 % der Patienten auf<sup>[84]</sup>. Als häufigste Komplikation wird das Postembolisationssyndrom bei 60-80 % der Patienten beschrieben. Dieses ist ähnlich wie nach der Pfortaderembolisation gekennzeichnet durch ein Auftreten von Fieber einhergehend mit einem Anstieg der Lebertransaminasen im Serum, welche anschließend meist nach drei bis vier Tagen wieder auf das Ausgangsniveau abfallen<sup>[54]</sup>. Eine Hypothese geht davon aus, dass durch die Embolisation induzierte Tumornekrosen ursächlich für die Ausbildung des Syndroms sind<sup>[69, 94]</sup>. In seltenen Fällen konnten als Folge der selektiven arteriellen Embolisation auch Abszesse der Leber und Milz, akute Cholezystitiden sowie Nekrosen und Stenosen der Gallenwege mit diffusen Dilatationen der intrahepatischen Gallenwege beobachtet werden<sup>[36, 84, 91]</sup>. Als vorwiegende Keime dieser intrahepatischen Abszesse und Cholangitiden wurden Keime der Darm- und Hautflora identifiziert<sup>[17, 19]</sup>. Ein postembolisches Leberversagen als schwere Komplikation ist bei 7,5 % der Patienten zu beobachten und tritt meist bei Patienten mit vorgeschädigtem Leberparenchym auf<sup>[54]</sup>.

## **2.2 Physiologische Verhältnisse der Leberperfusion und hämodynamische Regulationsmechanismen der Leberregeneration**

Ein ausschlaggebender Faktor zur Induktion der Leberregeneration scheint eine hämodynamische Veränderung der Leberperfusion zu sein. In der physiologischen Perfusion erfolgt die Blutversorgung der Leber zu 80% durch die Pfortader und zu 20% durch die Leberarterie. Dieses Verhältnis der Leberperfusion unterliegt jedoch keinem statischen System. 1985 beschrieben Lauth et al. nach Verschluss portaler Gefäßäste eine kompensatorisch reflektorische Steigerung der arteriellen Leberperfusion zur Aufrechterhaltung des physiologischen Leberminutenvolumens. Dieses Phänomen beschrieben sie als „hepatic artery buffer response“ (HABR)<sup>[46]</sup>. Die grundlegende Physiologie dieses Effekts ist noch immer unklar. Als Erklärungsansatz wurde der mögliche Einfluss des vasodilatatorischen Faktors Adenosin unterbreitet, wobei Lauth et al. berichteten, dass infolge eines verminderten portalen Blutflusses nach portaler Okklusion das in der Leber akkumulierte Adenosin weniger stark aus dem Lebergewebe herausgewaschen wird. Folglich soll bei verstärkter Konzentration von Adenosin ein größerer vasodilatatorischer Effekt auf die Leberarterien mit einer daraus folgenden erhöhten arteriellen Leberperfusion erfolgen. Rocheleau et al. beobachteten in Bezug auf die HABR nach Ablauf regenerativer und atrophischer Prozesse der Leber infolge einer Teilokklusion des portalen Leberstromgebiets oder partieller Hepatektomie eine

Normalisierung des Volumen-/ Perfuionsverhältnisses. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten nach partieller Pfortaderokklusion oder Leberteilresektion das Ausmaß der Leberregeneration in Beziehung zu einem Anstieg des portal venösen Flusses steht<sup>[28, 37]</sup>. Ein weiterer Erklärungsansatz für die Induktion der Leberregeneration infolge der erhöhten Leberperfusion wäre, dass infolge der gesteigerten Perfusion im nicht-embolisierten Leberareal Druck und Scherkräfte einen möglichen Stimulus für die Initialisierung von Regenerationsprozessen setzen könnten<sup>[62]</sup>. So konnten nach Hepatektomie von 70 % des ursprünglichen Lebervolumens Erweiterungen des sinusoidalen Lebergefäßbettes und ödematös geschwollene Hepatozyten beobachtet werden. In weiteren in vitro- und in vivo-Experimenten wurde an primär kultivierten glatten Muskelzellen und Endothelzellen bzw. Lebergewebe gezeigt, dass hämodynamische und mechanische Veränderungen einen Einfluss auf regenerationsassoziierte Genexpressionen haben<sup>[18, 27, 60, 61, 71, 76, 85, 95]</sup>. Somit ist zu vermuten, dass infolge hämodynamischer Veränderungen der Leberperfusion mechanische Einflüsse auf Hepatozyten Einfluss auf die Expression von potentiell hepatotroph wirkenden Faktoren haben. Infolge dessen könnten regenerative Prozesse der Leber durch eine Veränderung der portalen Perfusion beeinflusst werden.

### **2.3 Ansätze zur Verbesserung der Resektabilität**

Zurzeit stellt die Resektion von Lebermalignomen die einzige kurative Therapieform dar. Dementsprechend wurden verschiedene Therapieansätze entwickelt, um bei ausgeprägtem Malignombefall der Leber die Indikation zur Leberteilresektion zu erweitern und das Risiko des postoperativen Leberversagens zu senken.

#### **2.3.1 Klinische Therapieinnovationen zur Verbesserung der Resektabilität**

Im Jahr 1920 konnten Rous und Larimore<sup>[72]</sup> erstmals anhand eines Tierversuchs mit Hasen nach Okklusion eines portalen Gefäßastes eine Atrophie des portal ligierten und eine Hypertrophie der kontralateralen Leberlappen beobachten. Takayasu et al.<sup>[83]</sup> berichteten 1986 über die Hypertrophie von Leberparenchym nach portaler Okklusion durch Invasion portaler Gefäßäste durch Tumorherde. Dabei beschrieben Makuuchi et al. 1990<sup>[53]</sup> erstmals bei Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom die standardisierte Therapieoption der portalen Teilembolisation der Leber zur Induktion einer Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens und Atrophie des portal embolisierten Leberlappens. Ziele des Verfahrens waren, die Anzahl der Patienten für eine erweiterte Leberresektion

zugänglich zu machen und das Risiko des postoperativen Leberversagens zu reduzieren. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die portale Teilokklusion zur Induktion der Hypertrophie des prospektiven Leberrestvolumens auch vor der erweiterten Leberteileresektion bei sekundären Lebermalignomen und dem HCC eingesetzt<sup>[9, 38, 90]</sup>. In zwei Studien wurde zur Vermeidung eines postoperativen Leberversagens nach Leberteileresektion für Patienten mit einer Leberfibrose<sup>[24]</sup> oder einer kürzlich durchgeführten Hochdosismotherapie<sup>[9]</sup> ein prospektives Leberrestvolumen von 40% vorgeschlagen. In unserer Klinik haben wir bei normaler Leberqualität als untere Volumengrenze der Restleber 0.5 % des Körpergewichtes festgelegt, welches 20-25% des Standardlebervolumens entspricht, um längere Liegezeiten der Patienten zu vermeiden und die Rate an postoperativen Komplikationen zu verringern. Bei Bestehen einer Cholestase werden alle Patienten zunächst biliär drainiert und erst dann einer Resektion zugeführt, wenn das Serumbilirubin unterhalb 5 mg % liegt<sup>[42]</sup>. Für die portale Teilembolisation der Leber werden in der Literatur zwei unterschiedliche Zugangswege beschrieben, die transileokolische portale Embolisation (TIPE) und die perkutane transhepatische portale Embolisation (PTPE). Bei der TIPE erfolgt mittels Minilaparotomie in Allgemeinnarkose eine Sondierung portaler Gefäßäste nach Einführung eines Katheters über die V. ileocolica. Vorteil des Verfahrens ist die Möglichkeit einer Exploration und eines intraoperativen Staging des Tumorbefundes zur Planung des weiteren Prozedere und zur Indikationsprüfung der partiellen portalen Embolisation<sup>[2]</sup>. Nachteile des Verfahrens sind ein erhöhtes Risiko für Komplikationen infolge der Allgemeinnarkose sowie das erhöhte Risiko intra- und postoperativer Komplikation<sup>[53]</sup>. Bei der PTPE erfolgt eine perkutane Punktion der zu embolisierenden Äste unter Ultraschallkontrolle. Nach Einführen einer Schleuse kann anschließend die Embolisation des zu embolisierenden Leberlappens mittels Distraktionsangiographie durchgeführt werden. Die PTPE hat sich weltweit als Standardtechnik der Portalembolisation durchgesetzt. Ihre Vorteile gegenüber der TIPE sind die Durchführung in Lokalanästhesie mit einer signifikant geringeren Rate an anästhesiologischen Komplikationen sowie postinterventionellen intraabdominellen Verwachsungen, welche eine spätere Operation zur Tumorresektion erschweren können<sup>[44, 64]</sup>. Zusätzlich ist die PTPE aufgrund kürzerer Liegezeiten das kostengünstigere Verfahren. Nachteil ist die Notwendigkeit einer Abteilung für interventionelle Radiologie zur Durchführung der Embolisation<sup>[2]</sup>. In einer Metaanalyse konnten Abulkhair et al. kürzlich eine signifikant höhere Komplikationsrate geringfügiger Komplikation nach TIPE zeigen als nach PTPE, wobei schwerwiegende Komplikationen bei keiner der beiden

Embolisationstechniken signifikant häufiger auftraten.

Als alternatives Verfahren zur partiellen Pfortaderastembolisation wurde von Vogel et al. die partielle arterielle Embolisation eingeführt. Diese diente bei schonendem Zugang über die Leistenarterie der Induktion einer Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens. Dabei beobachteten Vogl et al. eine mittlere Zunahme des prospektiven Leberrestvolumens von 37 % (Spannbreite: 11% - 68%)<sup>[88]</sup>. Diese Ergebnisse stehen jedoch im Gegensatz zu bisherigen Kenntnissen zur Leberregeneration, wobei vor allem die Veränderung der portalen Perfusion ausschlaggebend für die Induktion der Leberregeneration ist.

In jüngster Zeit postulierten Kokudo und Aoki et al. eine sequentielle transarterielle Chemoembolisation und portale Teilembolisation der Leber vor erweiterter Leberresektion bei kolorektalen Lebermetastasen oder dem HCC<sup>[7, 42]</sup>. Grund dieser Überlegung waren Beobachtungen eines verstärkten Tumorwachstums von HCC-Tumorherden und kolorektalen Lebermetastasen nach portaler Teilokklusion<sup>[7, 8, 65]</sup>. Eine Hypothese dieses beschleunigten Tumorwachstums geht davon aus, dass die portale Teilokklusion zu einer verstärkten Perfusion der arteriell versorgten Tumorherde führt. Ferner stellten Aoki et al. die Hypothese auf, dass der Hypertrophieeffekt infolge portaler Teilembolisation durch arterioportale Shunts in HCC-Tumorherden und zirrhotischen Lebern abgeschwächt wird. Diese Autoren favorisieren die sequentielle transarterielle Chemoembolisation und portale Teilembolisation, um den Effekt der Pfortaderembolisation durch Verschluss arteriportal Shunts zu verstärken und eine Größenprogression der Tumorherde durch Verminderung der arteriellen Perfusion zu erzielen. Dabei erreichten Aoki et al. durch sequentielle Embolisation der Leber bei Patienten mit fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinomen bei begleitender eingeschränkter Leberfunktion nach 2 Wochen eine Hypertrophierate von 20%. Die erreichte mittlere Hypertrophierate des prospektiven Leberrestvolumens war jedoch 10% geringer als bei alleiniger Pfortaderembolisation gesunden Lebergewebes<sup>[7]</sup>.

Die portale Leberteilembolisation hat sich seit Verwendung des Verfahrens in der klinischen Anwendung etabliert. Somit konnte eine erhöhte Anzahl von Patienten der erweiterten Leberteilresektion zugänglich gemacht werden und das Risiko eines postoperativen Leberversagens konnte verringert werden. In ca. 85 %<sup>[2]</sup> der Fälle kann nach Pfortaderembolisation die geplante erweiterte Hemihepatektomie zur kurativen Therapie durchgeführt werden. Nach durchgeführter erweiterter Leberresektion wurde in einer kürzlich erschienen Metaanalyse zur Pfortaderembolisation mit einem Kollektiv von

1088 Patienten eine postoperative Morbidität und Mortalität von lediglich 16% und 1,7% beschrieben<sup>[2]</sup>, was die Effektivität des Verfahrens bestärkt.

## **2.4 Postinterventionelle Morbidität und Mortalität bei partiellen Okklusionen des arteriellen und portalen Leberstromgebiet**

### **2.4.1 Morbidität und Mortalität nach Teilokklusion des portalen Leberstromgebiets**

Die portale Teilembolisation zur Vergrößerung des prospektiven Leberrestvolumens vor geplanten erweiterten Leberresektionen hat sich im klinischen Alltag als Therapieoption etabliert. Seit der Etablierung des Verfahrens ist noch kein Fall einer direkt mit der Embolisation in Zusammenhang stehenden Mortalität bekannt. Ein weiterer Ausdruck der guten Verträglichkeit des Therapieverfahrens ist die geringe postinterventionelle Morbidität von lediglich ca. 2,2%<sup>[2]</sup>.

So werden häufig nach portaler Embolisation vorübergehend geringfügige Komplikationen wie abdominelle Schmerzen, Fieber oder Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Korrespondierend zu diesen auch als Postembolisationssyndrom bezeichneten Symptomen wird eine leichte Erhöhung der Lebertransaminasen (GOT, GPT) beobachtet, welche sich meist nach drei bis vier Tagen wieder normalisieren<sup>[47, 65]</sup>.

Die Ausbildung größerer Komplikationen wie Leberabszesse, Cholangitiden, Thrombosen des Hauptfortaderastes, die portale Hypertension sowie Nekrosen der Leber nach Verletzung der Leberarterie lassen sich hingegen selten infolge der Pfortaderembolisation beobachten<sup>[2]</sup>.

### **2.4.2 Morbidität und Mortalität nach Teilokklusion des arteriellen Leberstromgebiets**

Zur Tumorgrößenkontrolle hat sich beim hepatozellulären Karzinom (HCC) die selektive arterielle Okklusion tumorversorgender Gefäße etabliert<sup>[89, 54]</sup>. Diesbezüglich ist die transarterielle Chemoembolisation (TACE) als oft genutzte Therapieform zu nennen.

Mit der TACE assoziierte Komplikationen sind meist geringfügig. In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse beschrieben Marelli et al. eine mit der TACE assoziierte Mortalität von lediglich 2,4 % bei einem Patientenkollektiv von 2858 Patienten. Gründe des letalen Ausgangs der TACE-Behandlung waren meist akutes Leberversagen, akutes Nierenversagen, Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes, eine Ruptur von Tumorherden und eine infolge der Behandlung entstandene Sepsis<sup>[54]</sup>.

Die am häufigsten beschriebene Komplikation ist analog zur Pfortaderembolisation das Postembolisationssyndrom, welches bei etwa 60-80% der behandelten Patienten auftritt<sup>[54]</sup>.

Schwerwiegendere Komplikationen sind selten und oftmals auf eine Schädigung gesunden Leberparenchyms zurück zu führen. Als schwerwiegende Komplikation wird in einigen Fällen das postinterventionell auftretende akute Leberversagen beobachtet. Dieses ist oft mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose assoziiert und in den meisten Fällen innerhalb einer Woche wieder reversibel<sup>[14]</sup>.

Seltene Folgen der TACE sind Leber- und Milzabszesse, Nekrosen, Stenosen, Entzündungen und Dilatationen der Gallengänge und Gallenblase, Ulkusblutungen des oberen Gastrointestinaltrakt, akutes Nierenversagen, Verstärkung von Aszites und die Exazerbation einer hepatischen Enzephalopathie<sup>[36, 48, 68, 84, 91]</sup>.

Letztendlich ist die TACE bei Patienten mit geringgradiger Leberzirrhose eine effektive und komplikationsarme Behandlung zur Tumorgrößenkontrolle und Verbesserung der mittleren Überlebenszeit bei fortgeschrittenem Malignombefall der Leber. Unklar bleibt jedoch, welchen Einfluss eine Teilembolisation des arteriellen Stromgebiets auf die Ausbildung postinterventioneller Komplikationen sowie die Induktion der Leberregeneration hat.

## **2.5 Ziel der Arbeit**

Die chirurgische Resektion ist derzeit die einzige kurative Therapieform bei der Behandlung primärer und sekundärer Lebermalignome. Die komplikationsarme präoperative Pfortaderteil-embolisation konnte erfolgreich in der klinischen Anwendung zur Senkung des Risikos eines postoperativen Leberversagens etabliert werden.

In einer Studie von Vogl et. al. wurde durch die partielle arterielle Embolisation, eine mittlere Zunahme des prospektiven Leberrestvolumens nachgewiesen. Vorteil der arteriellen gegenüber der portalen Embolisation ist die geringere Invasivität des Verfahrens. Die Beobachtungen von Vogl. et al. widersprechen jedoch bisherigen Erkenntnissen zur Leberregeneration, wobei man davon ausgeht, dass infolge portaler Teilembolisation hämodynamische Veränderungen ausschlaggebend für die Regulation des Leberregenerations- und atrophiekomplexes sind.

Derzeit existiert noch keine Studie bei der die Verfahren der partiellen Arterien- und Pfortaderembolisation systematisch unter standardisierten Bedingungen miteinander verglichen wurden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es anhand eines Mini-Pig-Modells zu ermitteln, welches Verfahren eine stärkere Leberhypertrophie bewirkt und eine geringere postinterventionelle Morbidität aufweist.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Experimentelles Design

##### 3.1.1 Rahmenstruktur des Versuchs

In dieser Studie erfolgte am Mini-Pig-Modell der Vergleich zwischen der systematisierten Teilembolisation des arteriellen Stromgebiets mit der systematisierten Teilembolisation des portalen Stromgebiets der Leber. Im Rahmen des Versuches wurden zwei Operationen durchgeführt. Zwischen der ersten Operation und der zweiten Operation lag ein Zeitintervall von 28 Tagen. Der Zeitpunkt der Erstoperation wurde mit t1 definiert. Der Zeitpunkt der Zweitoperation wurde mit t2 definiert (Abb. 1). Im Sinne dieser Studie wird als partielle Embolisation die Embolisation von 75% der arteriellen oder portalen Strombahn der Leber bezeichnet (rechtsmedialer, linksmedialer und linkslateraler Leberlappen). Während der Studie wurden 12 Tiere in der arteriellen Embolisationsgruppe (AE-Gruppe), 11 Tiere in der portalen Embolisationsgruppe (E-Gruppe) und 6 Schweine in der Scheinoperationsgruppe (K-Gruppe) operiert. Bei Versuchstieren der K-Gruppe wurde der Leberhilus dargestellt, wobei eine Embolisation des portalen oder arteriellen Stromgebiets nicht durchgeführt wurde. Endpunkt des Versuchs war der 28. postoperative Tag mit Entnahme der Leber und Euthanasie des Versuchstiers.

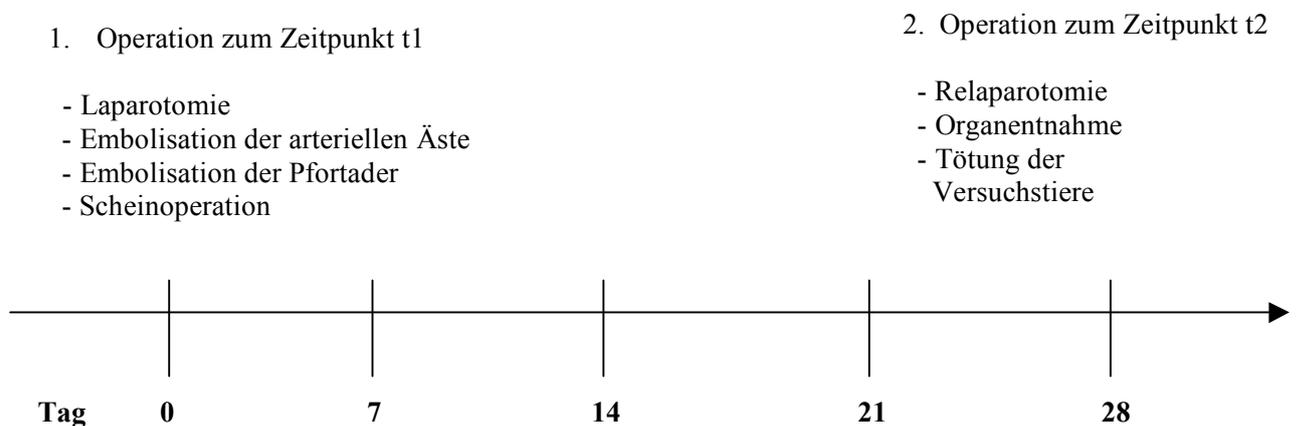


Abb. 1 : Zeitlicher Ablauf des Versuchs

##### 3.1.2 Versuchsprotokoll

Die intraoperativen Zeitpunkte werden mit t0, t1 und t2 definiert. t0 definiert dabei den Zeitpunkt nach Laparotomie im Rahmen der ersten operativen Sitzung kurz vor Durchführung der partiellen Embolisation des arteriellen, bzw. portalen Stromgebiets der Leber. In der K-Gruppe ist t0 als Zeitpunkt der vollendeten Darstellung des Leberhilus

definiert. Der Zeitpunkt t1 beschreibt den Zeitpunkt eine Stunde nach erfolgreicher partieller Embolisation des Stromgebiets der Leber. t2 ist Zeitpunkt nach Laparotomie in der 2. operativen Sitzung 28 Tage nach erfolgreicher partieller Embolisation. In der K-Gruppe ist t2 definiert als Zeitpunkt der 2. postoperativen Sitzung 28 Tage nach erfolgter Scheinoperation. Für jedes Versuchstier werden Alter, Geschlecht, Körpergewicht und intra- sowie postoperative Komplikationen dokumentiert. In den ersten sieben Tagen nach der Operation wird die Belastung der Tiere während des Versuchs anhand einer normierten Punkteskala dokumentiert. Bewertet werden das postoperative Wohlbefinden der Tiere und die postoperativen Haltungsbedingungen. Zur Beurteilung von regenerativen und degenerativen Prozessen nach partieller Embolisation des jeweiligen Stromgebiets wird zum Zeitpunkt t2 das Nassgewicht der Leber und das Nassgewicht der einzelnen Lebersegmente bestimmt. Zur Kontrolle der erfolgreichen partiellen Embolisation wird zum Zeitpunkt t1 eine in-situ Angiographie des portalen und arteriellen Stromgebiets durchgeführt. Zur Beurteilung von Kollateralisierungsprozessen im Stromgebiet der Leber wird zum Zeitpunkt t2 eine ex-situ Angiographie durchgeführt. Die Untersuchung von Perfusionsveränderungen der Leber nach erfolgreicher partieller Embolisation des jeweiligen Stromgebiets wird zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 anhand duplexsonografischer Untersuchungen der Leber durchgeführt. Zur Untersuchung von Veränderung des Leberparenchyms werden zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 Gewebeproben der Leber entnommen. Die Untersuchung der möglichen Keimbesiedlung der Gallenwege erfolgt durch intraoperative Abstriche der Gallenwege und anschließende mikrobiologische Untersuchungen. Zur intraoperativen Überwachung werden die Vitalparameter mittlerer arterieller Druck (MAP), zentral venöser Druck (ZVD) und Herzfrequenz (HF) aufgezeichnet. Die Aufzeichnung der Vitalparameter erfolgt von der Einleitung bis zum Ende der Narkose. Das Ende der Narkose ist definiert als Zeitpunkt der Extubation. Eine gesonderte Aufzeichnung der Vitalparameter erfolgt für den Zeitraum zwischen Start der duplexsonographischen Untersuchung bis 36 Minuten nach Durchführung der Untersuchung zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2.

### **3.1.3 Versuchstiere**

Die Versuche, welche in dieser Studie durchgeführt wurden, sind vom Amt für Gesundheit und Veterinärwesen der Freien und Hansestadt Hamburg genehmigt worden (Genehmigungsnummer 108/04 für die AE-Guppe) (Genehmigungsnummer 1/2000 für die K- und E-Gruppe).

Für die Durchführung der Versuche wurden speziell für tierexperimentelle Zwecke gezüchtete

Mini-Pigs verwendet. Die Versorgung der Versuchstiere wurde von der Versuchstierhaltung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf sichergestellt. Die Haltung der Tiere erfolgte unter Einhaltung des Tag/ Nachtrhythmus in Kleingruppen. Die Fütterungen wurden zu festgelegten Fütterungszeiten mit handelsüblichem Schweinemastfutter durchgeführt. Die Zuteilung der Versuchstiere in die jeweiligen Gruppen erfolgte zufällig. Die Versuchsgruppenbezeichnung wurde durch die jeweilige Okklusionstechnik oder Scheinoperation definiert (Tabelle 1).

Das Alter der Tiere der E- und K-Gruppe betrug durchschnittlich 6-8 Monate, das Körpergewicht der Tiere variierte zwischen 23 und 55 kg. Die Anzahl der Tiere der E-Gruppe bestand aus 11 Tieren, die Anzahl der Tiere der K-Gruppe bestand aus 6 Tieren. Die Schweine der AE-Gruppe waren 14-15 Monate alt und wogen zwischen 44 und 60 kg.

*Tabelle 1: Gruppeneinteilung und -bezeichnung*

<b>Verfahren</b>	<b>Gruppenbezeichnung</b>	<b>Kurzbezeichnung</b>	<b>Anzahl (n)</b>
1. Arterielle Embolisation	Arterienembolisationsgruppe	AE-Gruppe	(n = 12)
2. Portale Embolisation	Pfortaderembolisationsgruppe	E-Gruppe	(n = 11)
3. Scheinoperation	Kontrollgruppe	K-Gruppe	(n = 6)

### **3.1.4 Überprüfung der Haltungsbedingungen und des Allgemeinzustands der Versuchstiere**

Zur Überprüfung der Haltungsbedingungen und des Allgemeinzustands der Versuchstiere wurden diese 7 Tage postoperativ anhand einer normierten Punkteskala bewertet. Es wurden jeden Tag Punkte für Haltungsbedingungen und Allgemeinzustand vergeben. Die Punkteskala zur Bewertung der Haltungsbedingungen bestand aus 6 Bewertungskriterien (siehe Tabelle 2.1), wobei maximal 10 Punkte und minimal 0 Punkte erreicht werden konnten. So ist ein niedriger Punktwert gleichbedeutend mit einer nicht artgerechten Haltung, wogegen ein hoher Punktwert für eine artgerechte Haltung spricht.

*Tabelle 2.1: Punkteskala zur Bewertung der Haltungsbedingungen*

<b>Kriterien</b>	<b>Punktwert</b>
<b>1. Einzel-/Gruppen-Haltung</b>	
Gruppenhaltung	2 Punkte
Einzelhaltung mit Kontakt zu Artgenossen	1 Punkt
Einzelhaltung ohne Kontakt zu Artgenossen	0 Punkte
<b>2. Strukturierung der Umgebung/Beschäftigungsmöglichkeiten</b>	
Einstreu	2 Punkte
Etwas Stroh	1 Punkt
Andere Materialien (Reifen/Ketten)	1 Punkt
Kein Spielzeug	0 Punkte
<b>3. Käfiggrundfläche pro Versuchstier</b>	
> 2m <sup>2</sup> / Tier	1 Punkt
< 2m <sup>2</sup> / Tier	0 Punkte
<b>4. Trennung der Liegeflächen von Defekationsplatz durch das Tier</b>	
Das Tier trennt die Liegefläche vom Kotplatz.	1 Punkt
Das Tier trennt die Liegefläche nicht vom Kotplatz	0 Punkte
<b>5. Stalltemperatur</b>	
16-23 °C	2 Punkte
12-15 °C	1 Punkt
24-28 °C	1 Punkt
<12 °C oder >28 °C	0 Punkte
<b>6. Relative Luftfeuchtigkeit im Stall</b>	
60-80%	2 Punkte
81-90%	1 Punkt
30-59%	1 Punkt
<30% oder >90%	0 Punkte

Bei der Überprüfung des Allgemeinzustands der Versuchstiere wurden anhand von 16 Kriterien jeden Tag maximal 51 Punkte und minimal 0 Punkte vergeben (siehe Tabelle 2.2). Ein hoher Punktwert sprach hier für einen guten Allgemeinzustand. Bei einer erreichten Punktezahl von weniger als 25 Punkten wurde die Euthanasie des Tieres eingeleitet, um ein weiteres unnötiges Leiden des Tieres zu vermeiden.

*Tabelle 2.2: Punkteskala zur Bewertung des Allgemeinzustands*

<b>Kriterien</b>	<b>Punktwert</b>
<b>1. Körpergewicht (Entwicklung des Gewichts im Vergleich zum Vortag)</b>	
Zunahme des Körpergewichts	4 Punkte
Keine Veränderung des Körpergewichts	2 Punkte
Abnahme des Körpergewichts	0 Punkte
<b>2. Rektale Körpertemperatur</b>	
38.3 °C – 39.3 °C	3 Punkte
37.5 °C – 38.2 °C und 39.4 °C – 40.0 °C	1 Punkt
< 37.5 °C und > 40.0 °C	0 Punkte
<b>3. Herzfrequenz</b>	
(ohne vorherige Erregung des Tieres durch Manipulation)	
60–120 Schläge/min	3 Punkte
40-59 und 121-140 Schläge/min	1 Punkt
<40 und >140 Schläge/min	0 Punkte
<b>4. Atemfrequenz</b>	
(ohne vorherige Erregung des Tieres durch Manipulation)	
15-30 Atemzüge/min	3 Punkte
10-14 und 31-40 Atemzüge/min	1 Punkt
<10 und >40 Atemzüge/min	0 Punkte

<b>5.</b>	<b>Schleimhäute</b>	
	Physiologisch (rosig)	3 Punkte
	Abnorm (gerötet, anämisch, zyanotisch, ikterisch)	0 Punkte
<b>6.</b>	<b>Bauchdeckenspannung</b>	
	Physiologisch (weich)	4 Punkte
	Peritonismus	0 Punkte
<b>7.</b>	<b>Umfangvermehrung des Abdomens</b>	
	Nicht vorhanden	3 Punkte
	Vorhanden	0 Punkte
<b>8.</b>	<b>Defäkation</b>	
	Ja	3 Punkte
	Nein	0 Punkte
<b>9.</b>	<b>Harnabsatz</b>	
	Ja	3 Punkte
	Nein	0 Punkte
<b>10.</b>	<b>Futteraufnahme</b>	
	Vollständige Aufnahme des angebotenen Futters	4 Punkte
	Partielle Aufnahme des angebotenen Futters	1 Punkt
	Keine Futteraufnahme	0 Punkte
<b>11.</b>	<b>Wasseraufnahme</b>	
	Ja	3 Punkte
	Nein	0 Punkte
<b>12.</b>	<b>Teilnahme an der Umwelt</b>	
	Normale Aktivität (gelassen, neugierig)	4 Punkte
	Hypersensitiv (schreckhaft, aggressiv)	3 Punkte
	Trauernd (herabgesetztes Sensorium, Teilnahmslosigkeit, Herabhängen von Kopf und Ohren,	2 Punkte

	verlangsamte Körperbewegungen)	
	Inaktiv (Abschalten des optischen und akustischen Apparates)	0 Punkte
<b>13.</b>	<b>Körperhaltung</b>	
	Physiologisch	3 Punkte
	Abnorm (aufgezogene Bauchdecke, gekrümmter Rücken, Seitenlage, Auftreiben sehr mühevoll, hundesitzige Stellung über längere Zeit)	0 Punkte
<b>14.</b>	<b>Gang</b>	
	Normal	3 Punkte
	Gestört (klamm, steif, unkoordiniert, Lahmheit, Wegschleudern einzelner Gliedmaßen)	0 Punkte
<b>15.</b>	<b>Stimmliche Äußerung</b>	
	Normal (gelegentliches Quieken, Schreien, Grunzen)	3 Punkte
	Abnorm (gellendes Schreien, tonloses Stöhnen, Zusammenpressen der Schnauze verbunden mit Zähneknirschen)	0 Punkte
<b>16.</b>	<b>Sozialverhalten</b>	
	Interesse an Artgenossen vorhanden	2 Punkte
	Interesselosigkeit	0 Punkte

### 3.2 Technische Durchführung des Versuches

#### 3.2.1 Bestimmung des Körpergewichts

Das Körpergewicht wurde anhand einer tarierbaren Großtierwage bestimmt. Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu Beginn der ersten Operation sowie 28 Tage später zu Beginn der 2. Operation.

#### 3.2.2 Bestimmung der Laborwerte

Während des Versuchs wurden verschiedene Laborwerte zu definierten Zeitpunkten bestimmt. Dazu wurde Blut über einen zentralen Venenkatheter aus der V. jugularis interna entnommen. Bestimmt wurden die Werte AST (U/l), ALT (U/l), gGT (U/l), GLDH (U/l),

direktes Bilirubin (*mg/dl*), Quick-Wert (%), die Hämoglobinkonzentration (*g/dl*), die Leukozytenkonzentration (*Mrd/l*), die Thrombozytenkonzentration (*Mrd/l*), Lipase (*U/l*), Amylase (*U/l*), die Konzentration des Gesamteiweiß (*g/l*) und Albumin (*g/l*). Die erste Blutentnahme zur Bestimmung der Blutwerte wurde in der jeweiligen Interventionsgruppe intraoperativ vor der Embolisation durchgeführt. Nach erfolgter Embolisation wurden die weiteren Blutentnahmen nach 6 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden, 7 Tagen, 14 Tagen, 21 Tagen und 28 Tagen durchgeführt.

### **3.2.3 Anästhesie und Überwachung der Vitalparameter während der Operationen**

Die Prämedikation der Versuchstiere erfolgte mit Stresnil® 0,1 mg/kg KG (Jansen-Cilag GmbH, Neuss) und Ketamin 10%® 15 mg/kg KG (Atarost GmbH, Twistringen) durch intramuskuläre Gabe der Medikamente. Die Lagerung der Versuchstiere erfolgte anschließend in Rückenlage. Die Narkose wurde bei allen Tieren mittels total intravenöser Anästhesie (TIVA) (Disoprivan 1%® (Zeneca GmbH, Plankstadt) und Propofols Liperio® (Braun, 34212 Melsungen, 30-50 mg Bolusdosis, 15 mg/kg KG/h Erhaltungsdosis), Fentanyl® (Janssen-Cilag GmbH, Neuss, 0,3-0,5 mg Bolusdosis, Erhaltungsdosis 0,01 mg/kg KG/h) und Pancoronium® (Ratiopharm, 89023 Ulm)) durchgeführt. Die Anästhesie und Infusionsgabe erfolgte über einen Venenverweilkatheter (Becton Dickinson AG, Basel, Schweiz), der in eine Ohrvene eingebracht wurde. Die Narkose wurde durch Bolusgaben des Propofols (1,5-2,5 mg/kg KG), Fentanyl®-Janssen (0,5-2,5 mg/kg KG) und Pancoronium® (0,07-0,1 mg/kg KG) eingeleitet. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch körperrgewichtsadaptierte Gabe des Propofols (6-12 mg/kg/h) über einen Perfusor (Typ „fm“ und „VI“ ®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen), sowie körperrgewichtsadaptierte Bolusgaben von Fentanyl®-Janssen (0,5-2,5 mg/kg alle 30 Min.) und Pancoronium® (0,5-2 mg/kg KG alle 30 Min.). Als Infusionen wurden über 500 ml-Infusionsflaschen NaCl (Delta Select, 72753 Pfullingen), Ringerlösung (Baxter, 85716 Unterschleißheim) und 5% Glucoselösung (Braun, 34212 Melsungen) gegeben. Kolloidale Infusionen wurden in Form von Haes 5% (Braun, 34212 Melsungen) und Haes 10% (Braun, 34212 Melsungen) gegeben. Die postoperative körperrgewichtsadaptierte Analgesie wurde über die ersten 3 postoperativen Tage durch rektale Gabe von Novaminsulfon® ((Lichtenstein, 56218 Mülheim-Körlich) 500 mg/Zäpfchen) und subcutane Injektion von 0,3 mg/ml Temgesic® ((Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Ltd., Hull, HU8 7DS, Großbritannien) (3-6 mg/kg KG)) gewährleistet.

Die intraoperative Beatmung wurde mit einem volumengesteuerten Beatmungsgerät mit dem Handelsnamen „Bennett“® (MA-1B, Hoyer Bremen) durchgeführt. Zur Intubation wurden ein übliches humanes Laryngoskop und Endotrachealtuben der Größe 5,5 und 6,0 (Mallinckrodt Medical, Cornamaddy Athlone, Co. Westmeath, Ireland) verwendet. Zur Überwachung der regelrechten pulmonalen Ventilation und Oxygenierung wurde mit einer Pulsoxymetrie die kapilläre O<sub>2</sub>-Sättigung bestimmt. Zudem erfolgte eine Messung des expiratorischen CO<sub>2</sub> (AS®, Datex-Ohmeda GmbH, Helsinki, Finnland).

Die Herzfunktion während der Narkose wurde elektrokardiographisch (Ableitungen: I-III) überwacht (AS®, Datex-Ohmeda GmbH, Helsinki, Finnland). Der systolische, diastolische und mittlere arterielle Druck (MAP, mmHg) sowie der zentralvenöse Druck (ZVD, mmHg) wurden invasiv durch ein mit Kochsalzlösung gespültes Druckabnahmesystem gemessen. Die invasive Messung des MAP erfolgte über die A. femoralis. Der ZVD wurde invasiv über die V. jugularis interna gemessen. Die A. femoralis wurde nach Freipräparation der Arterie durch das Seldingerprinzip mit einem Seldinger-Venenpunktions-Set (18G-10cm Vygon, Ecouen, Frankreich) punktiert, wobei der Katheter mit einer 3/0 Miralene® Naht (Ethicon GmbH, 22851 Norderstedt) befestigt wurde. Nach den Messungen wurde die Hautinzision mit einer 3/0 Miralene® Naht (Ethicon GmbH, 22851 Norderstedt) verschlossen. Zur Messung des ZVD und Anbringen eines zentralvenösen Katheters wurde die V. jugularis interna dargestellt. Diese wurde in Höhe des Manubrium sterni durch Hautinzision, Spaltung des Platysma und Anhebung des M. sternocleidomastoideus freipräpariert. Anschließend wurde die V. jugularis interna ebenfalls nach Seldingertechnik mit einem Seldinger-Arterienpunktionsset (18G-10cm Vygon, Ecouen, Frankreich) punktiert. Nach der Punktion und dem Einbringen eines ein- oder dreilumigen zentralvenösen Katheters (Certofix® Trio Sb 730,7 Fx 30cm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) wurde der Katheter im subkutanen Fettgewebe mit einer 3/0 JB Vicryl® Naht (75cm, Ethicon GmbH, 22851 Norderstedt) fixiert. Der Verschluss der Hautinzision erfolgte ebenfalls mit einer 3/0 Miralene® Naht (Ethicon GmbH, 22851 Norderstedt).

Die Vitalparameter (Herzfrequenz, systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Druck; O<sub>2</sub> –Sättigung, expiratorisches CO<sub>2</sub> und Atemfrequenz) wurden mit Hilfe des Monitorsystems (AS®, Datex-Ohmeda GmbH, Helsinki, Finnland) kontrolliert. Die Aufzeichnung und Speicherung der Vitalparameter wurde mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogramms Datex AS 3 PC Data Collection Software Version 1.3 (Datex Division Instrumentarium Corp. USA) sichergestellt. Dabei erfolgte der

Datentransfer alle 2 Minuten seriell vom Narkosemonitor (AS® Datex-Ohmeda GmbH, Helsinki, Finnland) auf einen IBM® Computer (AMD 486 DX 4 100 Prozessors, 1985).

### **3.2.4 Operationstechniken der Embolisationsverfahren und Scheinoperationen**

Die Operationen wurden unter aseptischen Bedingungen durchgeführt. Hierzu wurde das Operationsfeld mit einem Hautdesinfektionsmittel (Cutasept® gefärbt, Bode Chemie, Hamburg) desinfiziert. Anschließend erfolgte von caudal die Abdeckung des Operationsfeldes mit einem sterilen U-Tuch (228 x 260cm, 3M, Borken). Von cranial wurde das Operationsfeld zudem noch mit einem großen Klebetuch (175 x 240 cm, Sengewald GmbH, Rohrdorf) steril abgedeckt. Die Eröffnung des Operationssitus erfolgte durch einen Sternschnitt des Oberbauchs. Anschließend wurde der Operationssitus dargestellt. Hierbei wurde die Leber mobilisiert, wobei die Rippen durch Rochard-Hakensysteme fixiert wurden. Im Operationssitus wurden anschließend standardisierte Messungen durchgeführt. Die durchgeführten Messungen bestanden aus Vermessung der einzelnen Lebersegmente (Länge und Breite), Messung von ZVD, Pfortaderfluss und Pfortaderdruck sowie einer duplexsonographischen Untersuchung der einzelnen Lebersegmente. Die Messungen erfolgten in der ersten Operation vor und nach der Embolisation sowie in der zweiten Operation nach 28 Tagen. Nach Beendigung der standardisierten Messungen wurde am Ende der ersten Operationssitzung der Operationssitus mit CT-1 Vicryl® Nähten (Ethicon Norderstedt) schichtgerecht verschlossen. Zudem wurde die Hautinzision durch eine fortlaufende 3/0 SH-Miralene® Naht (Ethicon Norderstedt) verschlossen. In der zweiten operativen Sitzung erfolgte nach Beendigung der standardisierten Messungen die Entnahme der Leber (Hepatektomie).

### **3.2.5 Operative Technik der Scheinoperation**

Bei der Scheinoperation erfolgte eine Darstellung der Leber mit anschließenden standardisierten Messungen und Verschluss des Operationssitus. Die Operation glich in Ablauf und Durchführung der Operation der Embolisationsgruppen (AE, PVE).

### **3.2.6 Operative Technik der partiellen Pfortaderembolisation**

Bei der partiellen Pfortaderembolisation wurde die Pfortader mit einer Kanüle punktiert, über welche nach Seldingertechnik ein Führungsdraht (0.035 inch "soft tip" Fa. Terumo) in den linken Pfortaderast vorgeschoben wurde. Dieser Führungsdraht diente danach dem Vorschieben einer 5-French Schleuse (Fa. Terumo) nach Seldingertechnik. Diese Schleuse

wurde bis unmittelbar vor den Abgang des Pfortaderastes zum rechten Leberlappen geschoben. Anschließend wurde über die Schleuse mit Hilfe des Führungsdrahtes ein zweilumiger Katheter (5 French "cobra", Fa. Cordes) nach Seldingertechnik in das Pfortadersystem eingebracht. Zur partiellen Embolisation wurde ein Gemisch aus Lipiodol® (Guerbet Aulnay, Frankreich) und Histoacryl® (Histoacryl (n-butyl-2-cyanoacrylat), Braun, Melsungen, Deutschland) im Verhältnis 1-1,5: 1 unter Bildwandlerkontrolle (HBV 25, Philips, Germany) in einer Gesamtmenge von 3-5 ml injiziert. Die Injektion von Lipiodol® und Histoacryl® erfolgte pro Lumen jeweils mit einer 5 ml Spritze. Zur angiographischen Erfolgskontrolle wurde das Kontrastmittel Soultrast® 300 (Fa. Byk Gulden, Konstanz) verwendet. Die radiologischen Interventionen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. G. Krupski der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

### **3.2.7 Operative Technik der partiellen Arterienembolisation**

Bei der partiellen Arterienembolisation wurde die A. femoralis nach operativer Freipräparation in der Leiste mit einer Kanüle punktiert. Anschließend wurde über die Kanüle nach Seldingertechnik ein Führungsdraht in das Gefäß vorgeschoben, woraufhin über den Seldingerdraht eine 5-French Schleuse (Fa. Terumo) eingebracht wurde. Anschließend wurde über die Schleuse mit Hilfe eines weichen Führungsdrahtes (Guide Wire M von Terumo) die A. hepatica propria sondiert. Ein zweilumiger, hydrophil beschichteter und mit 60% Glucose durchgespülter 5 F Cobrakatheter (Glidecath, Fa. Terumo) wurde anschließend über den Führungsdraht in das Gefäß vorgeschoben. Nach Sondierung der proximalen Abgänge der Lebersegmentarterien wurden diese mit Histoacryl® (n-butyl-2-cyanoacrylat) (Histoacryl, Braun, Melsungen, Deutschland) embolisiert. Die Menge des zu applizierenden Histoacryls richtete sich nach der jeweiligen Länge der Segmentarterien. Die Sondierung der Lebersegmentarterien, die angiographische Darstellung und die Erfolgskontrolle der Embolisation geschahen unter Bildwandlerkontrolle mittels Bildverstärker BV Pulsera (Philips Medizin Systeme, Hamburg). Die Applikation des iodhaltigen Kontrastmittels Imeron 300® (Fa. Altana Konstanz), sowie des Histoacryl® (Histoacryl, Braun, Melsungen, Deutschland) wurde pro Lumen mit Hilfe von 5 ml Spritzen gegeben. Die radiologischen Interventionen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. A. Koops der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

### **3.2.8 In-situ Angiographie bei partieller Pfortaderembolisation**

Zur Erfolgskontrolle der Okklusion der gewünschten Pfortaderäste erfolgte eine Punktion der Hauptpfortader. Anschließend wurde nach dem Seldingerprinzip eine 5 F-Schleuse eingebracht. Über die Schleuse wurde manuell das iodhaltige Kontrastmittel Solustrast 300® (Fa. Byk Gulden, Konstanz) unter Bildwandlerkontrolle (HBV 25, Philips, Deutschland) injiziert. Abschließend wurde nach Entfernung der Schleuse der Gefäßdefekt mit einer 6/0 Prolene® Naht (Ethicon, Norderstedt) verschlossen.

### **3.2.9 In-situ Angiographie bei partieller Leberarterienembolisation**

Zur Erfolgskontrolle der partiellen Leberarterienembolisation wurde eine Hepaticographie unter Bildwandlerkontrolle Bildverstärker BV Pulsera (Philips Medizin Systeme, Hamburg) durchgeführt. Dabei wurde über den mit 60% Glucose durchgespülten 5 F Cobrakatheter (Glidecath, Fa. Terumo) manuell das Kontrastmittel Imeron 300® (Fa. Altana Konstanz) mit Hilfe einer 5 ml Spritze in die A. hepatica propria gespritzt. Der Gefäßdefekt wurde nach Entfernen der 5 F-Schleuse mit einer 6/0 Prolene® Naht (Ethicon, Norderstedt) verschlossen.

### **3.2.10 Duplexsonographische Untersuchung der Leber**

Die Ultraschallmessungen der Leber erfolgten mit einem HDI 3000 Duplexsonographie-Gerät (ATL = Advanced Technology Laboratories, Solingen, Deutschland), welches mit Sektor- (C7-4) und Linear- (L10-5) Schallköpfen ausgestattet war. Die Dokumentation der Messdaten wurde durch Videoaufzeichnung (S VHS, VCR MD 830, Sony, Deutschland) und Videoprinter (Color Videoprinter UP 1850, Sony, Deutschland) archiviert. Die Messungen wurden vor und nach Embolisation, sowie 28 Tage nach der Intervention durchgeführt. Dabei wurden in jedem Segment (Segment 2, Segment 3, Segment 5/8 und Segment 6/7) Arterie, Vene und Pfortader zentral und peripher gemessen. Als zentral wurden die segmentversorgenden hilusnahen Gefäße 1. Ordnung definiert. Als peripher wurden alle Gefäße definiert, die sich in einem Areal von 3 cm vom Lappenrand befanden. Als Messgrößen wurden systolische und enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit der Arterie sowie die Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader und Vene bestimmt. Untersucht wurden die Echointensität des Leberparenchyms, die Oberflächenstruktur und die Hilusstruktur. Dabei wurde mit dem B-Mode die Leberparenchymstruktur dargestellt. Im CCI (Colour Coded Imaging) wurden anschließend die Gefäße dargestellt. Anhand des

Flussmusters und der Messungen von Doppler- und Flussgeschwindigkeiten wurden die Gefäße identifiziert und in Vene, Arterie und Pfortader unterteilt. Zudem wurde aus den Werten der systolischen und enddiastolischen Flussgeschwindigkeit der Resistance Index (RI) berechnet.

$$RI = A-B/A$$

*A: Maximale Systolische Strömungsgeschwindigkeit*

*B: Minimale Diastolische Strömungsgeschwindigkeit*

Während der Messungen wurde keine Winkelkorrektur vorgenommen. Anstattdessen wurden Gefäße gemessen, welche im Winkel von +/- 30° zum Schallkopf verliefen. Bei der Bewertung der portalen Flussrichtung wurde eine orthograde Flussrichtung (hepatopetal) mit positiven Werten bezeichnet. Eine retrograde Flussrichtung (hepatofugal) wurde mit negativen Werten gekennzeichnet. Für die Auswertung der portalen Flussgeschwindigkeiten wurden für jeden Messpunkt sowohl der maximale wie minimale portale Fluss bestimmt und in das Messprotokoll aufgenommen. Dabei wurde für jeden Messpunkt die mittlere portale Flussgeschwindigkeit berechnet. Bei der Auswertung der arteriellen Flussgeschwindigkeit wurden der mitsystolische Fluss und der Resistance Index berechnet. Die Untersuchungen wurden immer standardisiert von denselben Personen durchgeführt. Die sonographischen Untersuchungen erfolgten in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. med. K. Helmke und Herrn Dr. med. J. Herrmann aus der Abteilung für Kinderradiologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

### **3.2.11 Organentnahme und Euthanasie der Versuchstiere**

Am Ende der 2. operativen Sitzung, 28 Tage nach der Erstoperation, wurden die Tiere nach Abschluss aller Messungen getötet. Anschließend wurde die Leber entnommen (Hepatektomie). Das Einschlafen der Tiere erfolgte durch intrakardiale Injektion von T61 (Intervet Deutschland, Unterschleißheim).

### **3.2.12 Ex-situ Angiographie**

Die Ex-situ Angiographie erfolgte nach Übernähren der verbleibenden offenen Gefäße am Leberpräparat mittels einer modernen DSA-Anlage (Multistar T.O.P®, Siemens AG, Erlangen; 1024er Bildmatrix, 28 cm BV, 2 Bilder/s). Nacheinander wurden der Pfortader- und Arteriengefäßbaum durch manuelle Injektion von iodhaltigem Kontrastmittel in den

jeweiligen Gefäßstamm am Leberhilus dargestellt. Ergänzend wurden die intrahepatischen Gallengänge in einer ex-situ Cholangiographie dargestellt. Als Kontrastmittel wurden Solustrast 300® (Fa. Byk Gulden, Konstanz) und Imeron 300® (Fa. Altana Konstanz) verwendet.

### **3.2.13 Bestimmung des Lebergewichts und Lebergewichtsindex**

Das Lebergewicht wurde mit Hilfe einer tarierbaren Labor Wage bestimmt. In diesem Kontext wurden die Leberlappen standardisiert anhand der anatomisch makroskopischen Lappengrenzen abgetrennt. Zum Ausschluss von körperrgewichtbezogenen Lebergewichtsschwankungen wurde ein körperrgewichtbezogener Lebergewichtsindex (LGI) berechnet. Der Leberlappengewichtsindex wird aus dem Quotienten von Leberlappengewicht und Körpergewicht gebildet ( $LLGI = \frac{\text{Leberlappengewicht (kg)}}{\text{Körpergewicht (kg)}} \times 100$ ). Zur Berechnung des Lebergewichtsindex (LGI) erfolgte die Addition der einzelnen Leberlappengewichtsindices (LLGI).

### **3.2.14 Makroskopische Beurteilung der Leber auf pathologische Veränderungen**

Am 28. postoperativen Tag erfolgte bei jedem Tier der unterschiedlichen Interventionsgruppen die Entnahme der Leber. Das entnommene Organ wurde anhand der makroskopisch sichtbaren anatomischen Grenzen der Lebersegmente mit Hilfe eines Skalpell in die unterschiedlichen Lebersegmente aufgeteilt. Es wurden die Schnittflächen des Leberparenchyms untersucht. Anschließend wurde das Leberparenchym der einzelnen Lebersegmente durch Auffächerung nach lamellenartiger Inzision untersucht.

### **3.2.15 Färbetechniken und Herstellung der histologischen Präparate**

Nach Gewinnen der Gewebeproben wurden diese in einer Formaldehydlösung fixiert. Zur Herstellung der Gewebeschnitte wurden die gewonnenen Proben in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und anschließend in Paraffin eingebettet. Nach Einbetten der Proben wurden die Paraffinblöcke am Schlittenmikrotom geschnitten und anschließend auf einen Objektträger aufgezogen. Daraufhin erfolgte die Entparaffinierung der Schnitte. Zur Färbung wurden die entparaffinierten Schnitte in einer abfallenden Alkoholreihe zur bewässert. Die anschließende Färbung erfolgte in HE-Färbetechnik (Tabelle 3.1) und nach Masson-Goldner (Tabelle 3.2). Nach erfolgter Färbung wurden die Schnitte schließlich wieder entwässert und mit einem Deckglas eingedeckt.

*Tabelle 3.1: Färbeprotokoll zur Anfertigung der HE-Färbung*

<b>1. Entparaffinierung und Rehydrierung der Schnitte:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2 x 10 Minuten in Xylol;</li><li>• 2 x 2 Minuten in 100% Alkohol</li><li>• 2 x 2 Minuten in 96% Alkohol</li><li>• 1 x 2 Minuten in 70 % Alkohol</li></ul>
<b>3. Hämalan nach Meyer: für 6 Minuten</b>
<b>4. Bläuen in Leitungswasser für 15 Minuten</b>
<b>5. Eosin: 2 Minuten</b>
<b>6. Dehydrierung der Schnitte:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 x 2 Minuten in 70 % Alkohol</li><li>• 2 x 2 Minuten in 96% Alkohol</li><li>• 2 x 2 Minuten in 100% Alkohol</li></ul>
<b>7. Eindecken der Schnitte aus dem Xylol heraus</b>

*Tabelle 3.2: Färbeprotokoll zur Anfertigung einer Trichromfärbung nach Masson-Goldner*

<b>1. Schnitte zum Rehydrieren in absteigende Alkoholreihe geben:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2 x 2 Minuten in 100 % Alkohol</li><li>• 1 x 2 Minuten in 96 % Alkohol</li><li>• 1 x 2 Minuten in 80 % Alkohol</li><li>• 1 x 2 Minuten in 70 % Alkohol</li></ul>
<b>2. 2-4 Minuten Kernfärbung mit Weigerts Eisenhämatoxylin</b>
<b>3. 10 Minuten Spülen in Leitungswasser</b>
<b>4. 5 Minuten Färben in Säurefuchsin- Ponceau</b>

<b>5. Spülen in 1 % Essigsäure</b>
<b>6. 18 - 20 Minuten differenzieren in Phosphomolybdänsäure Orange G bis das Bindegewebe vollständig entfärbt ist</b>
<b>7. Spülen in 1 % Essigsäure</b>
<b>8. 10 Minuten Gegenfärben mit Lichtgrün</b>
<b>9. Spülen in 1 % Essigsäure</b>
<b>10. Entwässern in aufsteigender Alkoholreihe:</b> . kurz 1 x 80% Alkohol . kurz 1 x 96% Alkohol . kurz 2 x 100% Alkohol
<b>11. 2 x 5 Minuten Entfetten in Xylol</b>
<b>12. Eindecken mit Vitroclud und Deckgläschen</b>

### **3.2.16 Mikroskopische Beurteilung der histologischen Präparate nach pathologischen Veränderungen**

Die histologischen Präparate, welche vor der Embolisation, nach der Embolisation und während der Organentnahme entnommen worden waren, wurden auf pathologische Veränderungen mikroskopisch untersucht. Diese Untersuchung erfolgte anhand standardisierter Kriterien und einer standardisierten Punkteskala. Gemäß der Punkteskala wurden 0,5 Punkte bei sehr geringen pathologischen Veränderungen, 1 Punkt bei geringen pathologischen Veränderungen, 2 Punkte bei mäßigen pathologischen Veränderungen und 3 Punkte bei starken pathologischen Veränderungen gegeben (Tabelle 4). Zur Beurteilung von fibrotischen Veränderungen des Leberparenchyms wurde die Masson-Goldner-Färbetechnik angewandt. Zur Beurteilung der weiteren pathologischen Veränderungen des

Leberparenchyms wurde, wie in Tabelle 3 aufgezeigt, die Hämatoxylin-Eosin Färbetechnik angewandt. Die mikroskopische Beurteilung der histologischen Präparate nach pathologischen Veränderungen erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. S. Koops aus dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf.

*Tabelle 4: normierte Skala zur Bewertung des Schweregrades bei den mikroskopisch diagnostizierten pathologischen Veränderungen des Leberparenchyms*

0	Keine pathologische Veränderung des Leberparenchyms mikroskopisch erkennbar
0,5	Sehr geringe pathologische Veränderung des Leberparenchyms mikroskop. erkennbar
1	Geringe pathologische Veränderung des Leberparenchyms mikroskopisch erkennbar
2	Mäßige pathologische Veränderung des Leberparenchyms mikroskopisch erkennbar
3	Starke pathologische Veränderung des Leberparenchyms mikroskopisch erkennbar

### **3.2.17 Mikrobiologische Untersuchung der intrahepatischen Gallenwege zu den Zeitpunkten t1 und t2**

Zum Zeitpunkt t0 und t2 wurden in der AE Gruppe intraoperativ Abstriche der intrahepatischen Gallenwege genommen. Diese wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Knobloch aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf ausgewertet. Die Kontamination wurde je nach Schweregrad anhand einer normierten Skala eingeteilt (Tabelle 5). Ein geringfügiges Keimwachstum wurde anhand der normierten Skala zur Einteilung des Schweregrades mit der Zahl 0,5 gleichgesetzt. Ein geringes Wachstum wurde mit der Zahl 1, ein mäßiges Wachstum mit der Zahl 2 und ein massenhaftes Wachstum der Kultur mit der Zahl 3 gleichgesetzt.

*Tabelle 5: normierte Skala zur Bewertung des Schweregrades des Keimwachstums in Abstrichen der Gallenwege zu den Zeitpunkten t1 und t2.*

	Geringfügig, vereinzelt/ nach Anreicherung	Gering	Mäßig	Massenhaft
Zahlenäquivalenz	0,5	1	2	3

### **3.2.18 Dokumentation der Versuchsdaten**

Im Anschluss an jede Untersuchung wurden die Messdaten auf gesonderten Protokollblättern dokumentiert und archiviert. Diese Protokollierung der Versuchsdaten

erfolgte für jedes einzelne Versuchstier in einem für jedes Versuchstier spezifischen Versuchprotokoll.

### **3.2.19 Statistik**

Bei der statistischen Auswertung der Pfortaderembolisationsstudie erfolgte die Angabe der kontinuierlichen Variablen (Alter, Körpergewicht, Lebergewicht, LGI, Herzfrequenz, Arterieller und zentralvenöser Mitteldruck, Flussgeschwindigkeit) als Mittelwert (M) mit der Standardabweichung (s). Dagegen wurden kategorische Daten, wie eingriffsspezifische und postoperative Letalität, Geschlecht und Perfusionsqualität (nachweisbarer/ nicht nachweisbarer, antegrader oder retrograder arterieller oder portaler Fluss) ihrer Häufigkeit nach deskriptiv dargestellt. Anschließend wurde die Normalverteilung der Daten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.

Eine Signifikanzprüfung für unabhängige Stichproben kontinuierlicher Variablen wurde bei einer Versuchsgruppe von mehr als zwei Tieren und multiplen Messzeiten (t0 bis t2) mit einer multivariaten Varianzanalyse durchgeführt. Als Analyseverfahren wurde ANOVA mit Bonferoni-Post Hoc Test benutzt, wobei ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant bewertet wurde.

Bei der statistischen Auswertung der kontinuierlichen Variablen wurde der Gruppenvergleich mittels der  $\chi^2$ -Statistik bewertet. Hierbei wurde das Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt. Ferner wurden bivariate Beziehungen von Variablen anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet, wobei p-Werte  $< 0,05$  als signifikant bewertet wurden. Soweit duplexsonographische Messwerte der K-Gruppe (K-Gruppe: Scheinoperation) vorhanden waren, stammten diese von Messungen der Zeitpunkte t0 und t2. Dabei wurden sämtliche statistischen Auswertungen mit Hilfe des Programms „SPSS“ (SPSS Inc., IBM Company Headquarters, Chicago, USA) errechnet.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Stammdaten der Versuchstiere**

#### **4.1.1 Alter, Körpergewicht und Geschlecht der Versuchstiere**

Das Alter der Versuchstiere variierte zum Zeitpunkt t0 zwischen 6 und 15 Monaten. Die Geschlechtsverteilung zwischen den Versuchstieren war ausgeglichen. Im Verlauf der Messzeitpunkte t0 bis t2 wurde bei den Versuchstieren der Pfortaderembolisations- (Gewichtszunahme von 12,98 % ( $\pm 8,93$ )) und K-Gruppe (Gewichtszunahme von 8,02 % ( $\pm 5,53$ )) eine geringe Zunahme des Körpergewichts beobachtet. Bei Versuchstieren der

AE-Gruppe wurde dagegen eine Abnahme des Körpergewichts von 2,83 % ( $\pm 8,44$ ) beobachtet.

#### **4.1.2 Ausschlusskriterien, Studienmortalität und -morbidity**

Bei der E-Gruppe und AE-Gruppe wurde jeweils ein Tier aus der Wertung der Versuchsreihe entfernt. Bei der E-Gruppe erfolgte der Ausschluss des Versuchstiers aufgrund einer kompletten Embolisation des zu verschließenden Pfortaderstromgebiets, bei der AE-Gruppe wurde das Versuchstier aufgrund einer kompletten Embolisation des arteriellen Leberstromgebiets aus der Wertung genommen.

In der Versuchsreihe bestand eine Gesamtmortalität von 12,12 % (ngesamt=4, AE-Gruppe n=3, E-Gruppe n=1). In der E-Gruppe verstarb ein Tier (9,1 %). In der AE-Gruppe verstarben drei Tiere (25 %). In der K-Gruppe verstarb keines der Versuchstiere. In der E-Gruppe verstarb das Versuchstier am 3. postoperativen Tag infolge eines Leberversagens bei vollständiger Embolisation des Pfortaderstromgebiets. In der AE-Gruppe verstarb ein Versuchstier am 3. postoperativen Tag an einem septischen Multiorganversagen. Ein weiteres Versuchstier verstarb am 7. postoperativen Tag an den Folgen einer nekrotisierenden Pankreatitis. Das dritte Tier der AE-Gruppe verstarb intraoperativ nach erfolgter arterieller Embolisation im Rahmen eines Narkosezwischenfalles an den Folgen eines Myocardinfarktes.

In der AE-Gruppe traten multilokuläre Leberabszesse und eine diffuse Cholangitis auf, welche mit einer gangränösen Cholezystitis vergesellschaftet war (n (%) = 54,5). Diese traten im Vergleich zu den übrigen Versuchsgruppen signifikant häufiger auf (*AE-Gruppe vs. E- und K-Gruppe,  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson*) und waren in den okkludierten wie nicht-okkludierten Leberarealen zu beobachten. Bei jeweils einem Tier konnte in der AE-Gruppe eine biliocutane Fistel und eine nekrotisierende Pankreatitis beobachtet werden. In allen drei Versuchsgruppen konnten oberflächliche Wundinfektionen beobachtet werden (K-Gruppe (n (%) = 50), E-Gruppe (n (%) = 40), AE-Gruppe (n (%) = 54)).

Zusammenfassend traten in der AE-Gruppe im Vergleich zu den übrigen Interventionsgruppen 28 Tage nach Okklusion entzündliche Veränderungen des Leberparenchyms und der Gallenwege auf. Diese zeigten sich in okkludierten wie nicht-okkludierten Anteilen der Leber. Oberflächliche Wundinfektionen konnten in allen 3 Versuchsgruppen beobachtet werden.

### 4.1.3 Perioperative Befindlichkeit

In der K- und E-Gruppe wurde bis zum zweiten postoperativen Tag ein Abfall der perioperativen Befindlichkeit auf einen Wert von 88% des maximal zu erreichenden Punktwertes von 51 beobachtet, welcher sich im weiteren Verlauf jedoch bei Werten zwischen 94% und 97% des maximal zu erreichenden Punktwertes einpendelte (Abb. 3). In der AE-Gruppe fiel der Messwert der perioperativen Befindlichkeit am ersten postoperativen Tag auf einen Wert von 69,5% ab und pendelte sich anschließend nach stetigem Anstieg ab dem vierten postoperativen Tag auf dem Niveau der Messwerte der E- und K-Gruppe ein (Abb. 2). Dabei variierte der in der AE-Gruppe gemessene Befindlichkeitswert zwischen 90% (4. Tag post OP) und 94% (7. Tag post OP) des maximal zu erreichenden Punktwertes.

Im gesamten Versuchszeitraum fiel der Befindlichkeitswert bei zwei Tieren der AE-Gruppe und bei einem Tier der E-Gruppe unter 25 Punkte. Bei diesen Tieren wurde eine Analgesie mit anschließender Euthanasie eingeleitet. In der K-Gruppe erfolgte bei keinem der Tiere ein Abfall des Befindlichkeitswerts unter 25, so dass keines der Tiere vorzeitig aus dem Versuch genommen werden musste.

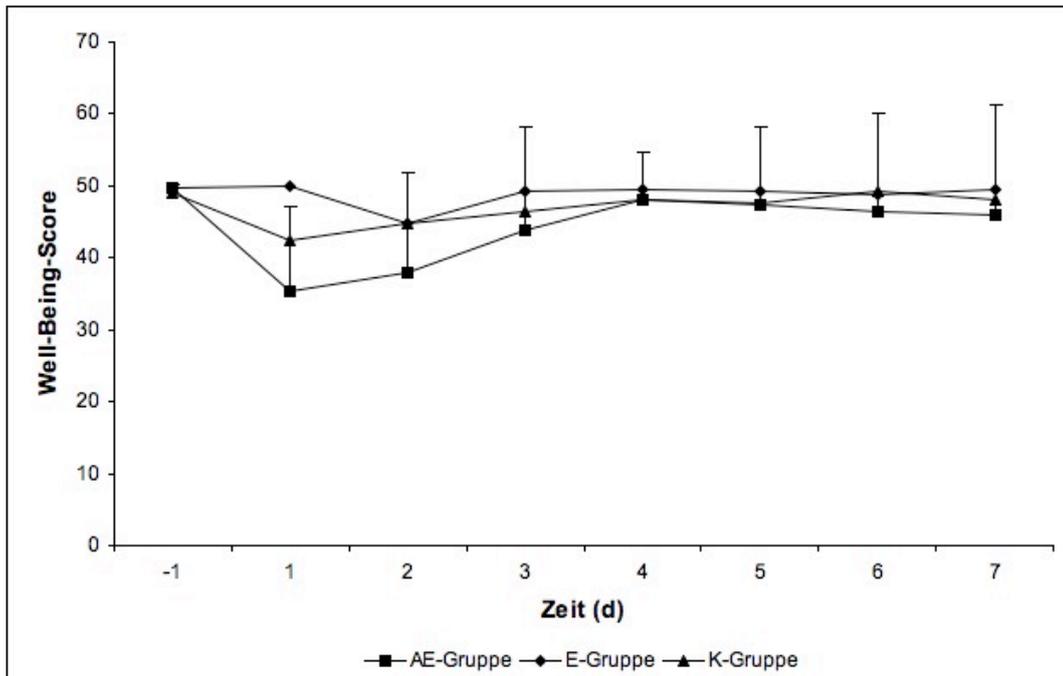


Abb. 2: Well-Being-Score zum Versuchszeitpunkt 1 Tag vor der Intervention bis zum Versuchszeitpunkt 7 Tage nach Intervention. Graphisch dargestellt sind die Kurven der Kontroll- (K-Gruppe), Arterienembolisations- (AE-Gruppe) und E-Gruppe (E-Gruppe). \*AE-Gruppe vs. E-Gruppe  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferroni-Test.

## 4.2 Veränderungen leberspezifischer Laborparameter

In der AE-Gruppe konnten für die Transaminasen ALT und AST sowie für die GLDH ähnliche Kurvenverläufe gesehen werden. Dabei zeigte sich bei allen drei Messwertkurven postinterventionell ein starker Anstieg mit einem Messwertmaximum 24 Stunden nach Intervention. Anschließend war ein Abfall der Lebertransaminasen mit nachfolgender Annäherung an die Messwertkurven der K- und E-Gruppe zu beobachten. In der K- und E-Gruppe war der Kurvenverlauf der Lebertransaminasen gleichmäßig und unauffällig. In der E-Gruppe war lediglich in den ersten drei postinterventionellen Tagen ein leichter Anstieg der Lebertransaminasen zu beobachten, wobei diese anschließend wieder auf das Ausgangsniveau abfielen (Abb. 3, 4, 5).

Zu allen postinterventionellen Messzeitpunkten konnten in der AE-Gruppe signifikante Messwertunterschiede der Lebertransaminasen gegenüber der K- und E-Gruppe gemessen werden (Abb. 3, 4, 5).

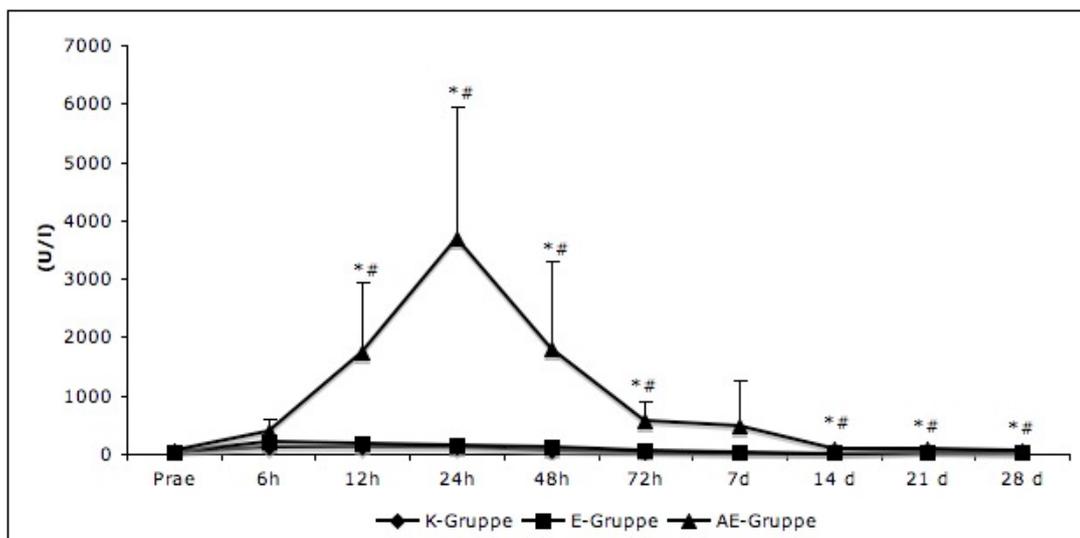


Abb. 3

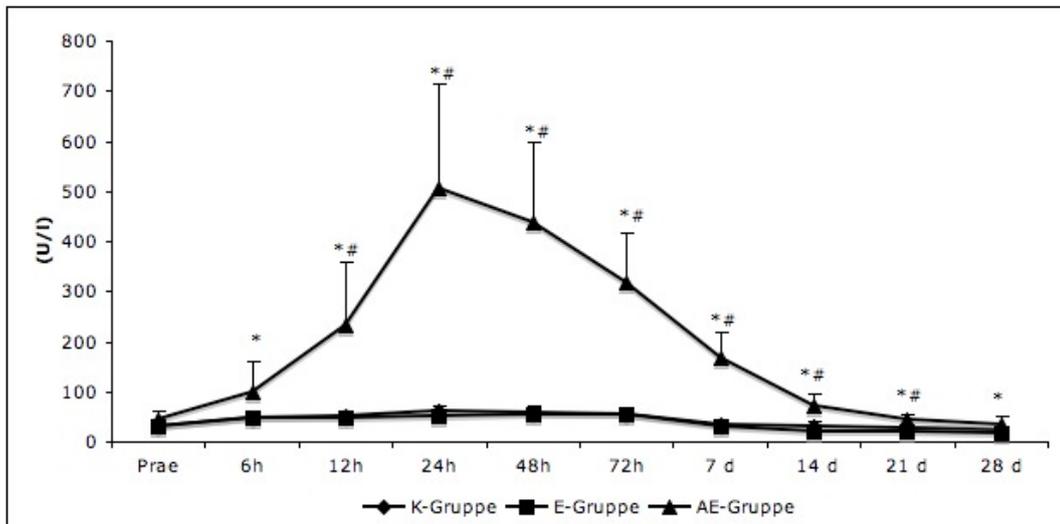


Abb. 4

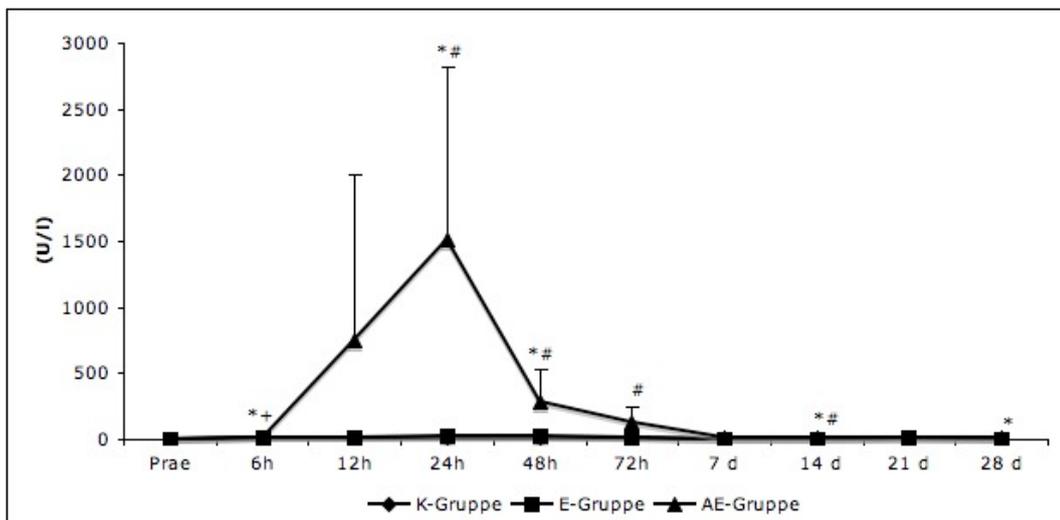


Abb. 5

Abb. 3-5: Kurvenverlauf der AST (Abb. 3), ALT (Abb. 4) und GLDH (Abb. 5) in den unterschiedlichen Interventionsgruppen (K-Gruppe: Kontrollgruppe, E-Gruppe: E-Gruppe, AE-Gruppe: AE-Gruppe) zu unterschiedlichen Messzeitpunkten. \*AE-Gruppe vs. E-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test. #AE-Gruppe vs. K-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test.

Für den Quickwert war im Laufe des Versuchs in den verschiedenen Interventionsgruppen der Kurvenverlauf unauffällig. Bei allen Interventionsgruppen fiel der Messwert auf ein Minimum zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Intervention ab. Anschließend war in allen Interventionsgruppen ein Anstieg der Messwerte bis zum siebten postinterventionellen Tag zu beobachten, woraufhin sich der Kurvenverlauf in den unterschiedlichen Interventionsgruppen auf einem gleichmäßigen Niveau einpendelte (Abb. 6).

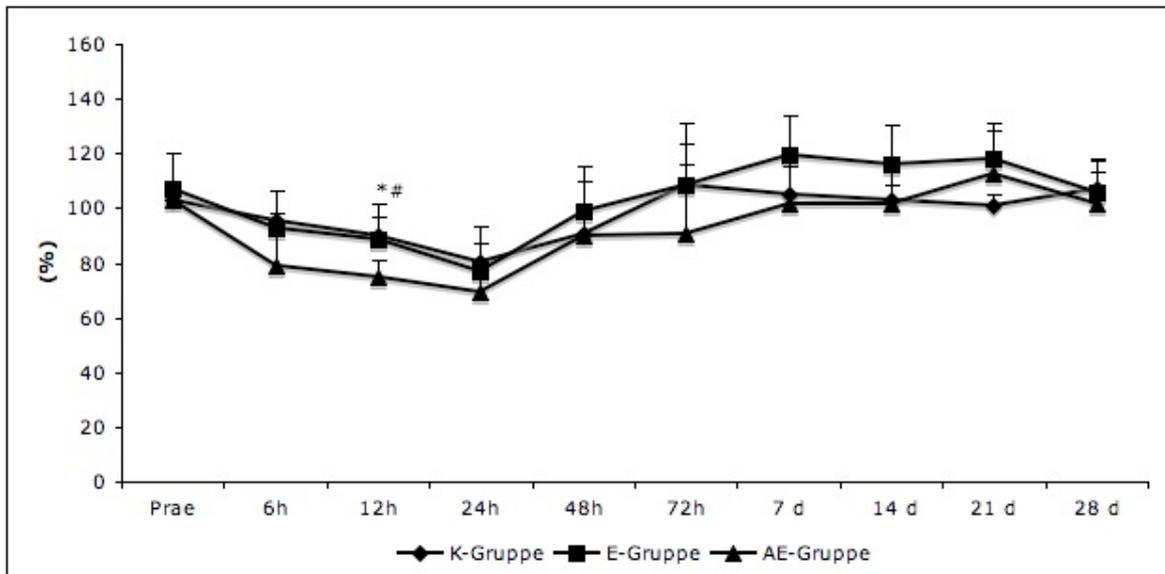


Abb. 6: Kurvenverlauf des Quickwertes zu verschiedenen Messzeitpunkten in den unterschiedlichen Interventionsgruppen (K-Gruppe: Kontrollgruppe, E-Gruppe: E-Gruppe, AE-Gruppe: AE-Gruppe). \*AE-Gruppe vs. E-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test. #AE-Gruppe vs. K-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test.

Für das direkte Serumbilirubin zeigte sich in der AE-Gruppe bis zum 7. postinterventionellen Tag ein gleichmäßiger Kurvenverlauf. Ab dem 7. postinterventionellen Tag stieg das Serumbilirubin kontinuierlich an, wohingegen der Kurvenverlauf in der K- und E-Gruppe zu jedem Versuchszeitpunkt auf gleichem Niveau unauffällig war (Abb. 7).

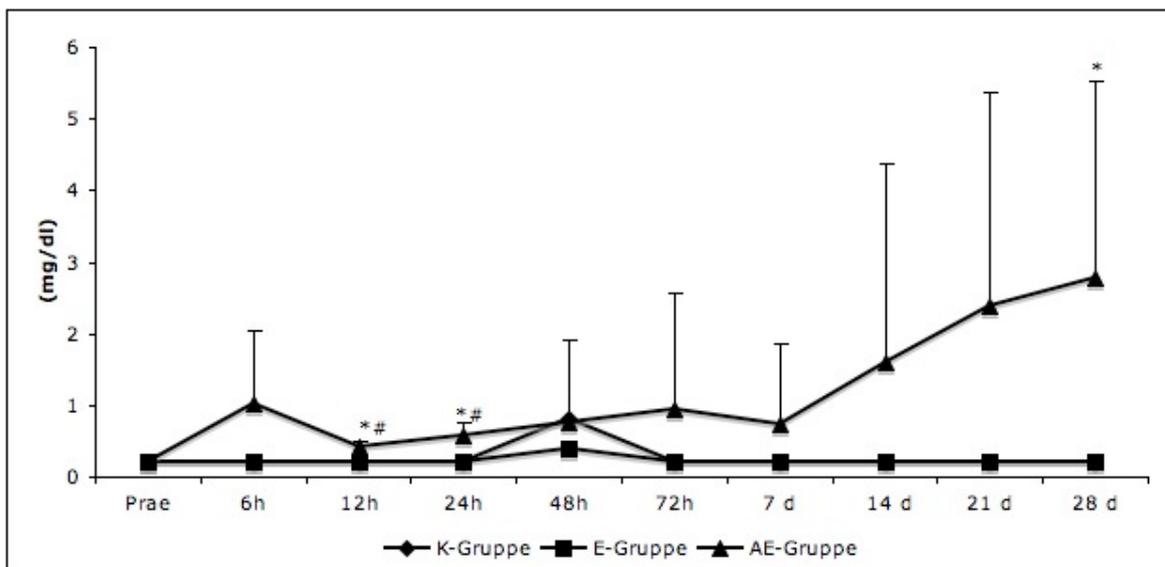


Abb. 7: Kurvenverlauf des direkten Serumbilirubins zu verschiedenen Messzeitpunkten in den unterschiedlichen Interventionsgruppen (K-Gruppe: Kontrollgruppe, E-Gruppe:

*Pfortaderembolisationsgruppe, AE-Gruppe: Arterienembolisationsgruppe). \*AE-Gruppe vs. E-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni- Test. #AE-Gruppe vs. K-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni- Test.*

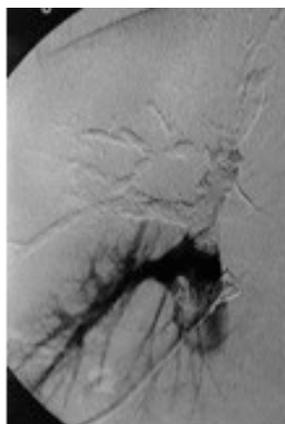
### **4.3 In-Situ-Angiographie des arteriellen und portalen Stromgebiets**

#### **4.3.1 In-Situ-Angiographie zum Zeitpunkt t1 in der E-Gruppe**

Bei der E-Gruppe konnten bei 10 von 11 Versuchstieren der linkslaterale, linksmediale und rechtsmediale Leberlappen erfolgreich okkludiert werden. Die Abbildung 8 zeigt eine intraoperative Portographie des gesamten Pfortaderstromgebiets vor und nach Embolisation. Über eine in der Hauptpfortader liegende Schleuse wurden die Pfortaderäste des rechts- und linksmedialen, sowie linkslateralen Pfortaderastes okkludiert.



*A*



*B*

*Abb. 8: Portographien vor (A) und nach (B) der kompletten Embolisation der Pfortaderäste des rechtsmedialen (RM) und der beiden linken Leberlappen (LM: linksmedial, LL: linkslateral)*

#### **4.3.2 In-Situ-Angiographie zum Zeitpunkt t1 in der AE-Gruppe**

Bei der AE-Gruppe erfolgte bei 10 von 12 Versuchstieren eine angiographisch erfolgreiche Embolisation des linkslateralen, linksmedialen und rechtsmedialen Leberlappens (Tabelle 6). Bei einem Tier erfolgte eine komplette Embolisation des arteriellen Stromgebiets. Bei einem weiteren Tier war eine Embolisation der zu embolisierenden Leberlappen aufgrund einer anatomischen Variante der arteriellen Gefäßversorgung nicht möglich.

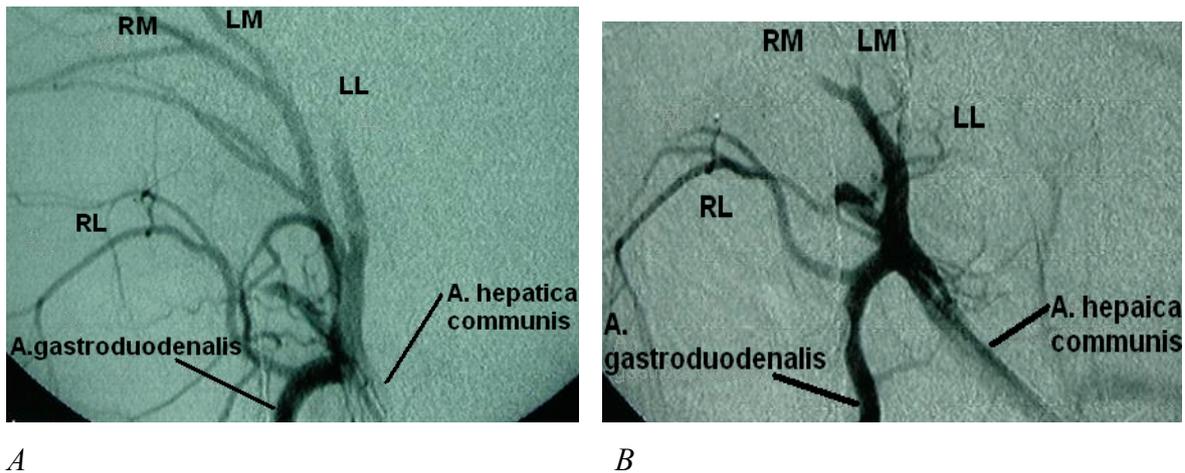


Abb. 9: Arteriographien vor (A) und nach (B) der Embolisation der arteriellen Gefäße des rechtsmedialen (RM) und der beiden linken Leberlappen (LM: linksmedial, LL: linkslateral).

Abbildung 10 zeigt die intraoperative Angiographie des arteriellen Leberstromgebiets vor und nach erfolgreicher Embolisation. Nach der Embolisation zeigt sich ein arterieller Restfluss in der Lebersegmentarterie des rechtslateralen Leberlappens. Die intrahepatischen Arterien des linksmedialen, rechtsmedialen und linkslateralen Leberlappens sind nicht kontrastiert.

Tabelle 6: Angiographisch erfolgreiche und nicht-erfolgreiche Embolisationen zum Zeitpunkt t1 in der E- und AE-Gruppe

Gruppe	n	Angiographisch erfolgreich okkludiert in %	Angiographisch nicht erfolgreich okkludiert (n)	Angiographisch inkomplett okkludiert in %
AE	12	83,33 % (n=10)	2	16,66 % (n=2)
E	11	63,64 % (n=7)	4	36,36 % (n=4)

#### 4.4 Ex-Situ Angiographie des arteriellen, portalen und cholangiolären Stromgebiets

##### 4.4.1 Ex-Situ Angiographie der Leber nach Scheinoperation

In der K-Gruppe füllten sich bei der ex-situ Angiographie die portalen und arteriellen Gefäße aller vier Leberlappen gleichmäßig und vollständig. Die Abbildungen 11 und 12 zeigen die portale und arterielle ex-situ Angiographie der K-Gruppe.

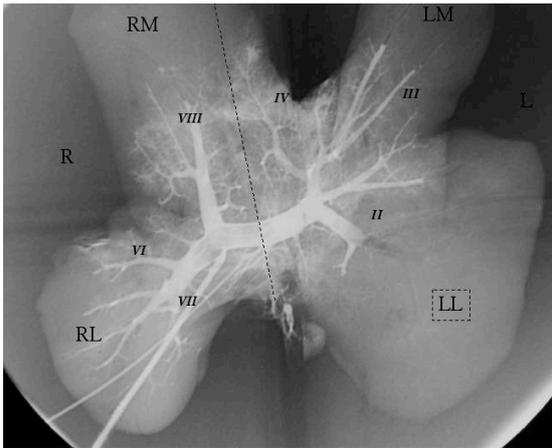


Abb. 10

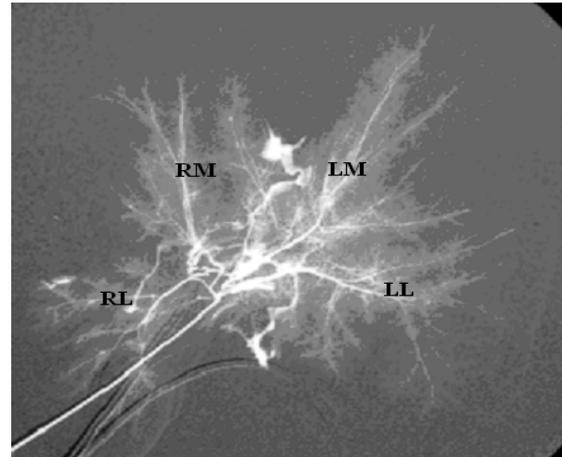


Abb. 11

Abb. 10-11: Ex-situ Porto- und Arteriographie der K-Gruppe. Die korrespondierenden humanen Lebersegmente nach Couinaud (I-VIII) sind nummeriert (Abb. 10). Die gestrichelte Linie kennzeichnet die Grenze zwischen linkem und rechtem Leberlappen (R = rechts, L = links) (Abb. 10). RM: rechtsmedial, RL: rechtslateral, LM: linksmedial und LL: linkslateral

#### 4.4.2 Ex-situ Angiographie der Leber nach Pfortaderembolisation

In der E-Gruppe zeigte sich in der ex-situ Portographie am 28. postinterventionellen Tag eine rasche Füllung der Pfortadergefäße des hypertrophierten rechtslateralen Leberlappens. Verzögert füllten sich auch wenige Pfortadergefäße des rechtsmedialen Leberlappens über Kollateralgefäße in der kleinen Parenchymbrücke. Zentrale Pfortadergefäßanteile des linken Leberlappens wurden bei der Portographie nicht kontrastiert. Über Kollateralen füllten sich lediglich sehr verzögert einige der unvollständig okkludierten, peripheren portalen Äste der beiden linken Lappen (Abb. 12).

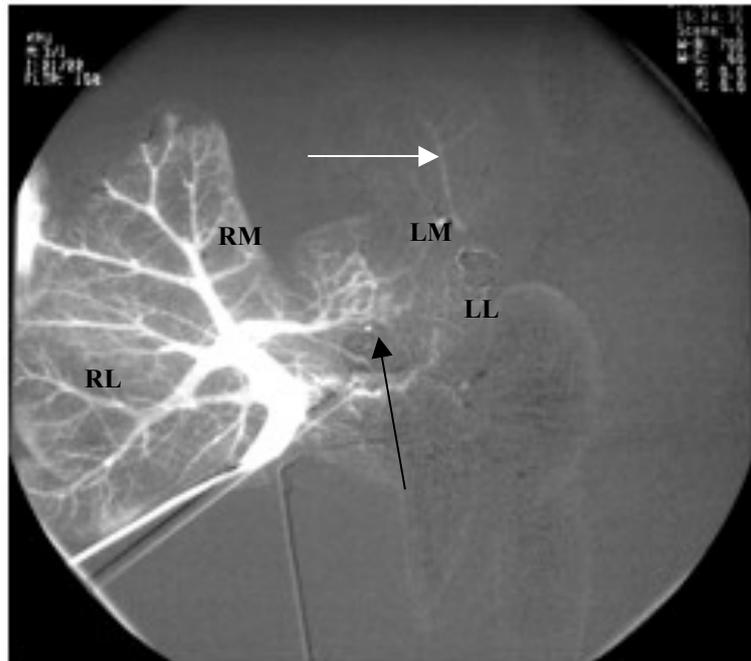


Abb. 12: Ex-situ Portographie in der E-Gruppe. (schwarzer Pfeil: Kollateralgefäße in der hilären Platte, weißer Pfeil: kontrastierende inkomplett okkludierte Pfortadergefäße, LL: linkslateral, LM: linksmedial RL: rechtslateral, RM: rechtsmedial).

Bei der ex-situ Angiographie des arteriellen Stromgebiets erfolgte eine rasche Kontrastierung des arteriellen Gefäßbaums. Arterielle Gefäße der portal okkludierten Leberlappen kontrastierten sich rascher als arterielle Gefäße des nicht-okkludierten rechtslateralen Leberlappens (Abb. 13).

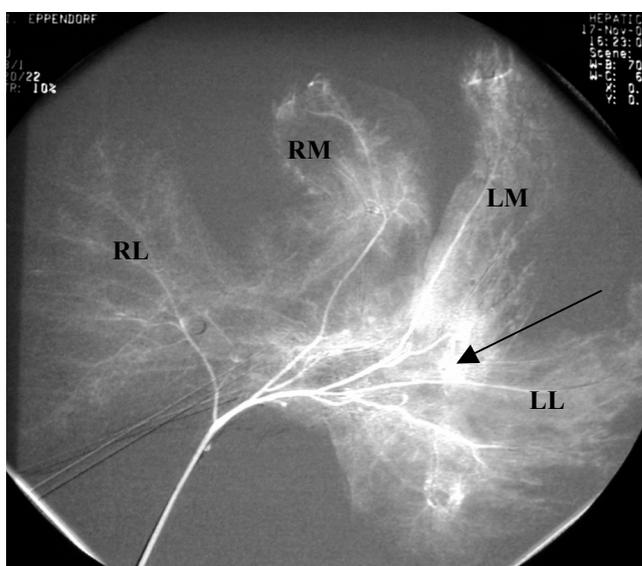


Abb. 13: Ex-situ Arteriographie 28 Tage nach Pfortaderembolisation. (Pfeil: schnellere Kontrastierung arterieller Gefäße im okkludierten Leberlappen, RL: rechtslateral, RM: rechtsmedial, LM: linksmedial, LL: linkslateral)

#### 4.4.3 Ex-situ Angiographie der Leber nach Arterienembolisation

Bei der AE-Gruppe zeigte sich bei der ex-situ Portographie eine regelrechte Darstellung des Pfortaderstromgebiets (Abb. 14).

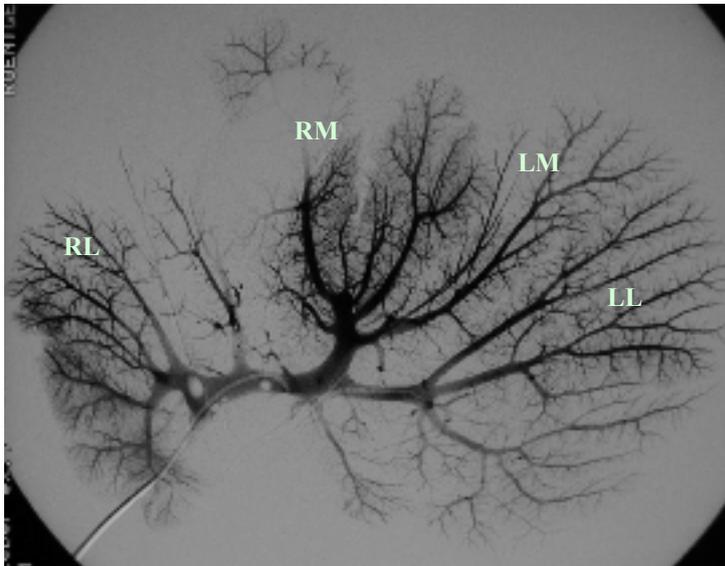


Abb. 14: Ex-situ Portographie der AE-Gruppe (RM: rechtsmedial, RL: rechtslateral, LM: linksmedral und LL: linkslateral).

In der AE-Gruppe war bei der ex-situ-Arteriographie des arteriellen Stromgebiets eine Kontrastierung der Gefäße in allen Leberlappen zu beobachten. Wie in Abbildung 15 zu erkennen zeigte sich im Bereich der hilären Platte ein starkes Netz an arteriellen Kollateralgefäßen und Neokollateralen (schwarzer Pfeil). Diese rekanalisierten arterielle Gefäße des okkludierten Leberlappens in der Peripherie (weißer Pfeil). Die Gefäße des nicht-okkludierten rechtslateralen Leberlappens kontrastierten sich vollständig und gleichmäßig (Abb. 15).

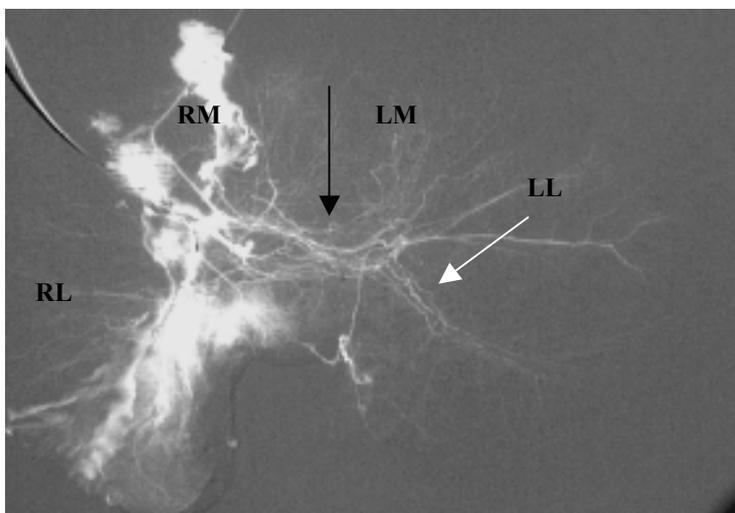


Abb. 15: Ex-situ-Angiographie des arteriellen Stromgebiets in der AE-Gruppe. (RM: rechtsmedial, RL: rechtslateral, LM: linksmedral und LL: linkslateral)

#### 4.4.4 Ex-situ Cholangiographie der Leber in der K- und E-Gruppe

In der K- und E-Gruppe zeigte sich bei der ex-situ Cholangiographie am 28. postinterventionellen Tag eine gleichmäßige und vollständige Kontrastierung der Gallengänge in allen vier Leberlappen (rechtslateraler, rechtsmedialer, linksmedialer und linkslateraler Leberlappen) (Abb. 16).

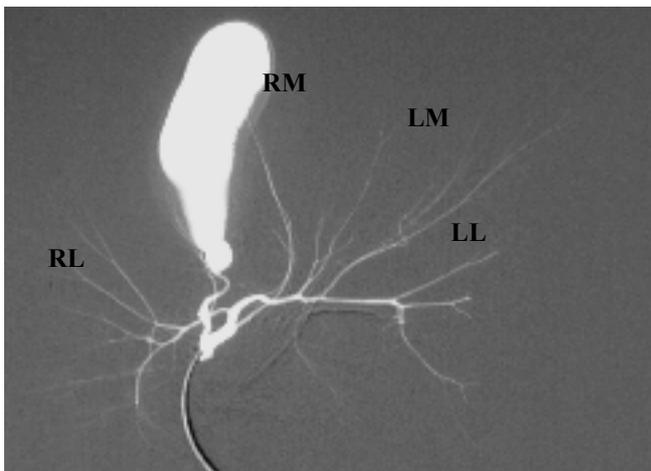


Abb. 16: Ex-situ Cholangiographie in der E-Gruppe. (RM: rechtsmedial, RL: rechtslateral, LM: linksmedial und LL: linkslateral)

#### 4.4.5 Ex-situ Cholangiographie der Leber nach Arterienembolisation

In der AE-Gruppe zeigten sich in der ex-situ Cholangiographie in allen Leberlappen intrahepatisch erweiterte Gallengänge mit unregelmäßigem Wandbereich. Ferner waren in der gesamten Leber Stenosen und Dilatationen der Gallenwege zu erkennen (Abb. 17).

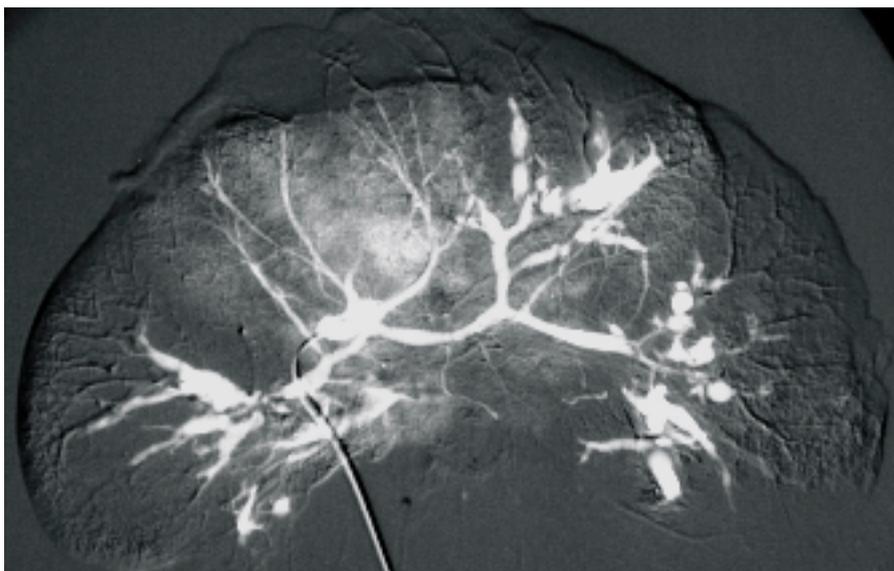


Abb. 17: Ex-situ Cholangiographie der intrahepatischen Gallengänge in der AE-Gruppe (RM: rechtsmedial, RL: rechtslateral, LM: linksmedial und LL: linkslateral)

## 4.5 Duplexsonographische Untersuchung

### 4.5.1 Strömungsgeschwindigkeitsveränderungen des nicht-okkludierten Leberareals

#### 4.5.1.1 Verfahrensabhängige Veränderungen der portalen Perfusion

Für den nicht-okkludierten rechtslateralen Leberlappen wurde bei der Kontrollgruppe (K-Gruppe) im Verlauf der Versuchszeitpunkte von t0 nach t2 eine geringe Zunahme der mittleren Pfortaderströmungsgeschwindigkeit festgestellt.

In der Pfortaderembolisationsgruppe (E-Gruppe) zeigte sich im Verlauf von t0 nach t2 ein Anstieg der mittleren portalen Strömungsgeschwindigkeit. In der Arterienembolisationsgruppe (AE-Gruppe) blieb die mittlere Pfortaderströmungsgeschwindigkeit im Verlauf von t0 nach t2 stationär. Die AE-Gruppe wies im Vergleich zu den anderen Versuchsgruppen zu jedem Zeitpunkt ein niedrigeres Gesamtmesswertniveau der mittleren Pfortaderströmungsgeschwindigkeit auf. Zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 wurden im Vergleich zur K-Gruppe bei keiner der Okklusionsverfahrensgruppen eindeutige Messwertdifferenzen ermittelt. Verfahrensabhängige Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen wurden zu den Versuchszeitpunkt t1 und t2 beobachtet (Abbildung 18). Hierbei wies die E-Gruppe im Vergleich zur AE-Gruppe ein signifikant höheres Strömungsgeschwindigkeitsprofil auf. Für dieses Ereignis fand sich keine Erklärung.

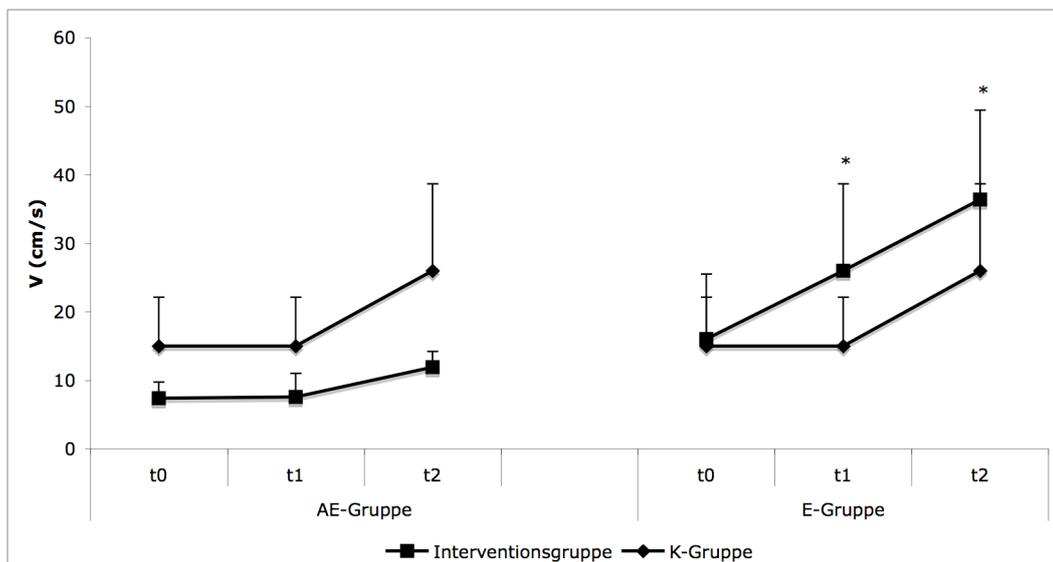


Abb. 18: Pfortaderströmungsgeschwindigkeit (v) im nicht-okkludierten Areal der Leber zu den prae- und postinterventionellen Messzeitpunkten t0, t1 und t2 nach partieller portaler Embolisation oder partieller Arterienembolisation oder Scheinoperation. \*AE-Gruppe vs. E-Gruppe  $p < 0,05$ ; ANOVA,

Bonferoni- Test (K-Gruppe: Kontrollgruppe, E-Gruppe: Pfortaderembolisationsgruppe, AE-Gruppe: Arterienembolisationsgruppe).

#### 4.5.1.2 Verfahrensabhängige Veränderungen der arteriellen Perfusion

Im nicht-okkludierten rechtslateralen Leberlappen waren die Messwerte der mittleren arteriellen Strömungsgeschwindigkeit bei der K-, E- und AE-Gruppe im Versuchsverlauf stationär. Zu den Zeitpunkten t0, t1 und t2 wurden im Vergleich zur K-Gruppe bei keiner der Okklusionsverfahrensgruppen eindeutige Messwertdifferenzen ermittelt. Verfahrensabhängige Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen wurden zum Versuchszeitpunkt t2 beobachtet (Abbildung 19). Hierbei wies die E-Gruppe im Vergleich zur AE-Gruppe ein signifikant höheres Strömungsgeschwindigkeitsprofil auf. Für dieses Ereignis fand sich keine Erklärung.

Der Resistance-Index für den nicht-okkludierten rechtslateralen Leberlappen variierte zu den genannten Versuchszeitpunkten bei der K-Gruppe zwischen 0,55 ( $\pm 0,1$ ) und 0,6 ( $\pm 0,07$ ). Bei der E-Gruppe wurden zu den genannten Versuchszeitpunkten Messwerte zwischen 0,49 ( $\pm 0,06$ ) und 0,62 ( $\pm 0,09$ ) ermittelt. Bei der AE-Gruppe variierten diese zwischen 0,38 ( $\pm 0,08$ ) und 0,62 ( $\pm 0,13$ ). Zum Zeitpunkt t0 wiesen die Messwerte der AE-Gruppe im Vergleich zur K- und E-Gruppe ein signifikant niedrigeres Messwertniveau auf (Abbildung 20). Für dieses Ereignis fand sich keine Erklärung.

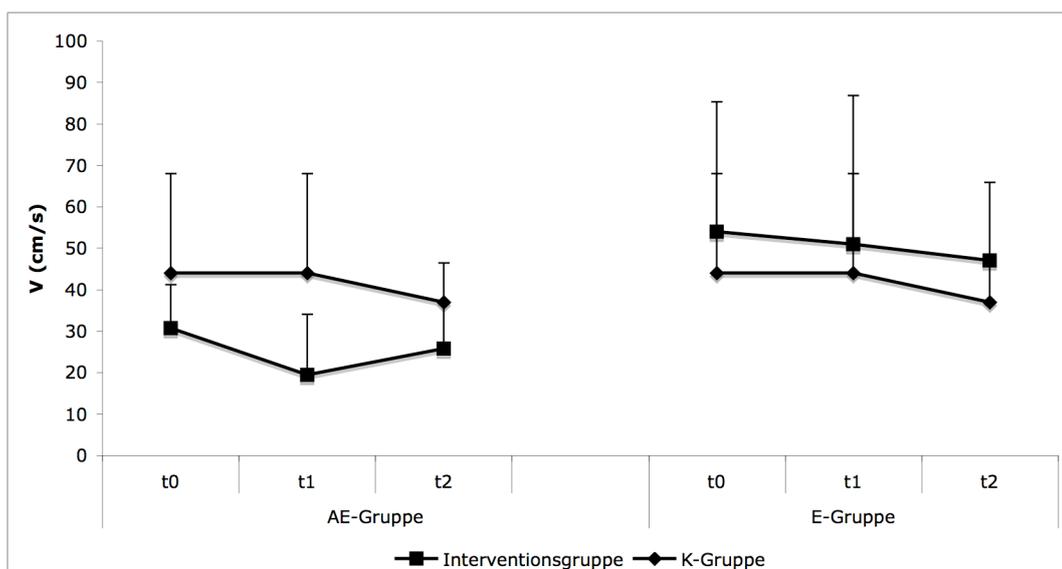


Abb. 19

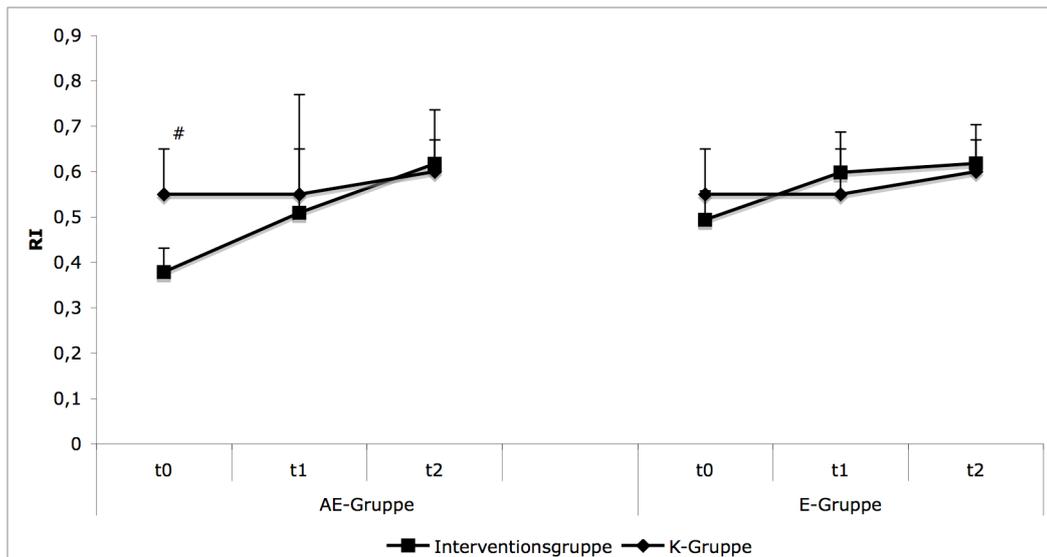


Abb. 20

Abb. 19 und 20: Mittlere arterielle Strömungsgeschwindigkeit ( $V$ ) (Abb. 19) und Resistance-Index (Abb. 20) im nicht-okkludierten rechtslateralen Leberlappen zu den prae- und postinterventionellen Messzeitpunkten  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  in den verschiedenen Interventionsgruppen (K-Gruppe: Kontrollgruppe, E-Gruppe: Pfortaderembolisationsgruppe, AE-Gruppe: Arterienembolisationsgruppe). #AE-Gruppe vs. K-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test.

#### 4.5.2 Strömungsgeschwindigkeitsveränderungen des okkludierten Leberlappens

##### 4.5.2.1 Verfahrensabhängige Veränderungen der portalen Perfusion

Für das okkludierte Leberareal wurde bei der K-Gruppe im rechtsmedialen und den beiden linken Leberlappen im Verlauf von  $t_0$  nach  $t_2$  ein geringfügiger Anstieg der mittleren Pfortaderströmungsgeschwindigkeit festgestellt.

Bei der E-Gruppe wurde in allen drei okkludierten Leberlappen im Verlauf von  $t_0$  nach  $t_1$  eine ausgeprägte Reduktion der mittleren Pfortaderströmungsgeschwindigkeit beobachtet. Im Verlauf von  $t_1$  nach  $t_2$  erfolgte im rechtsmedialen Leberlappen eine Normalisierung der Strömungsgeschwindigkeitsverhältnisse gegenüber dem Ausgangsniveau, wohingegen das portale Strömungsgeschwindigkeitsniveau im linksmedialen und linkslateralen Leberlappen bis zum Zeitpunkt  $t_2$  unverändert reduziert blieb.

Bei der AE-Gruppe war das portale Strömungsgeschwindigkeitsniveau im rechtsmedialen Leberlappen im Verlauf von  $t_0$  bis  $t_2$  stationär. Dahingegen wurde sowohl im linksmedialen als auch im linkslateralen Leberlappen im Verlauf von  $t_0$  nach  $t_1$  eine deutliche Reduktion der portalen Strömungsgeschwindigkeiten festgestellt. Im

Untersuchungsintervall t1 nach t2 blieben diese auf reduziertem Niveau. Zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten kam es bezüglich der portalen Strömungsgeschwindigkeit zwischen den unterschiedlichen Verfahrensgruppen zu signifikanten Messwertunterschieden (Abbildungen 21-22).

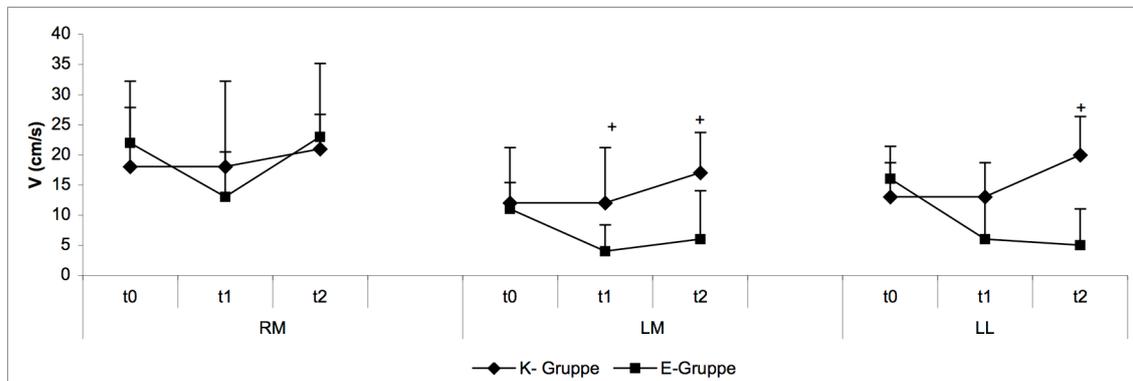


Abb. 21: Portales Strömungsgeschwindigkeitsprofil ( $v$ ) in den portal okkludierten Leberlappen (RM: rechtsmedial, LM: linksmedial, LL: linkslateral) bei der Pfortaderembolisationsgruppe (E-Gruppe) zu den prae- und postinterventionellen Messzeitpunkten t0, t1 und t2. +E-Gruppe vs. K-Gruppe; ANOVA, Bonferoni- Test. (E-Gruppe: Pfortaderembolisationsgruppe, K-Gruppe: Kontrollgruppe).

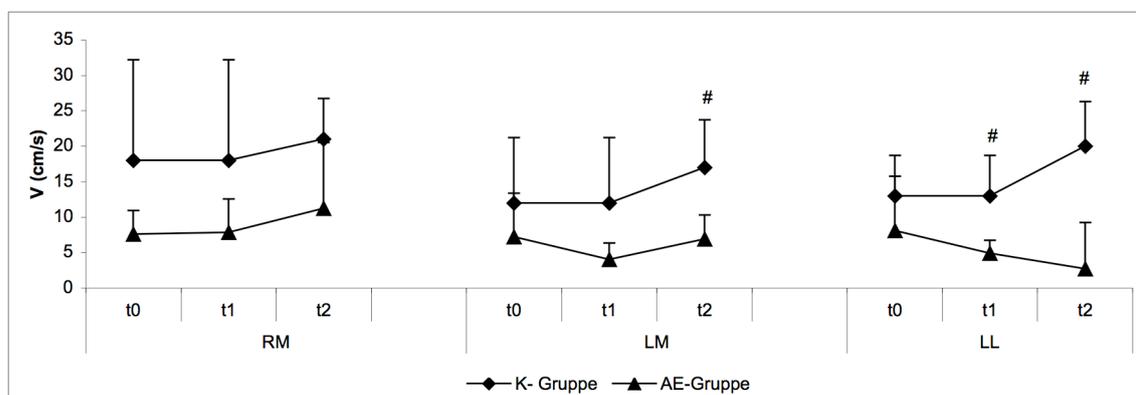


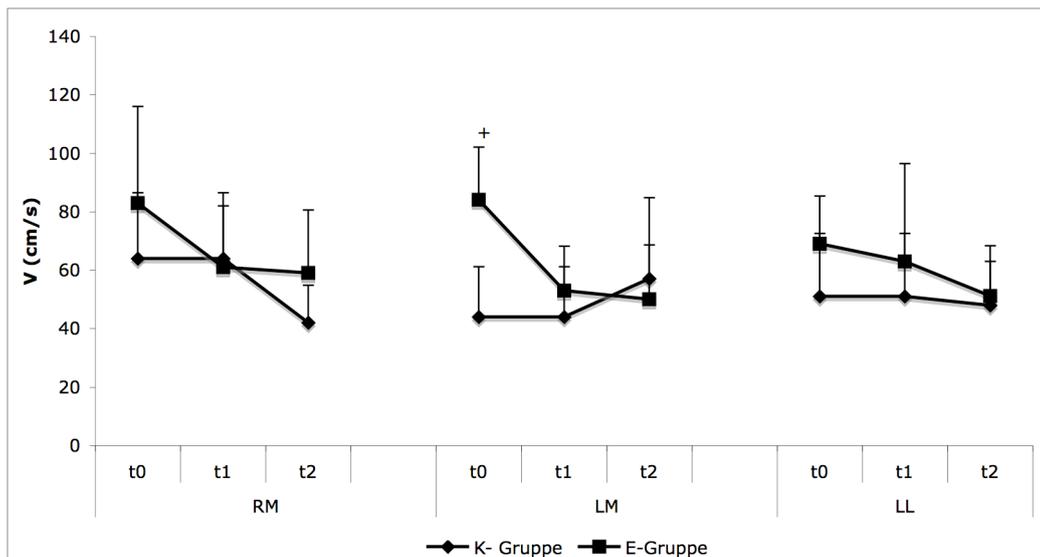
Abb. 22: Portales Strömungsgeschwindigkeitsprofil ( $v$ ) nach Arterienembolisierung zu den prae- und postinterventionellen Messzeitpunkten t 0, t 1 und t 2 (RM: rechtsmedial, LM: linksmedial, LL: linkslateral), #AE-Gruppe vs. K-Gruppe; ANOVA, Bonferoni- Test. (AE-Gruppe: Arterienembolisationsgruppe, K-Gruppe: Kontrollgruppe).

#### 4.5.2.2 Verfahrensabhängige Veränderungen der arteriellen Perfusion

Bei der K-Gruppe blieben die Strömungsgeschwindigkeitsprofile des rechtsmedialen, linksmedialen und linkslateralen Leberlappens im Verlauf von t0 nach t2 nahezu auf einheitlichem Niveau.

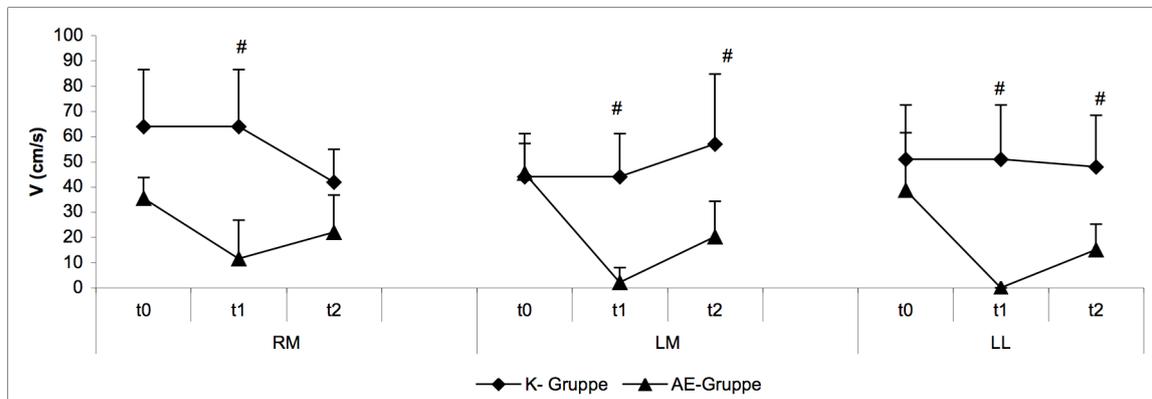
Bei der E-Gruppe wurde im Verlauf von t0 nach t2 in allen drei portal okkludierten Leberlappen eine stetige Abnahme der mittleren Arterienströmungsgeschwindigkeit festgestellt. Eine kompensatorische Hochregulation des arteriellen Perfusionsprofils, konnte nicht festgestellt werden.

Bei der AE-Gruppe wurde zum Zeitpunkt t1 im rechtsmedialen Leberlappen eine deutliche Abnahme der arteriellen Perfusion festgestellt. Im linksmedialen und linkslateralen Leberlappen wurde zum selben Zeitpunkt dahingegen ein vollständiges Sistieren der arteriellen Perfusion beobachtet. Im Verlauf der Messintervalle t1 nach t2 wurde im rechtsmedialen Leberlappen eine erneute Zunahme der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit gemessen. Im linksmedialen und linkslateralen Leberlappen konnte eine Reperfusion der ehemals arteriell okkludierten Areale beobachtet werden. In allen drei okkludierten Leberlappen wurde zum Zeitpunkt t2 ein niedrigeres Strömungsgeschwindigkeitsniveau gegenüber der Ausgangsmessung zum Zeitpunkt t0 festgestellt. Zu allen Versuchszeitpunkten zeigten sich in der AE-Gruppe gegenüber den übrigen Verfahrensgruppen signifikante Messwertdifferenzen der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit (Abb.:23-24).



**Abb. 23:** Arteriellles Strömungsgeschwindigkeitsprofil (V) in den portal okkludierten Leberlappen (RM: rechtsmedial, LM: linksmedial, LL: linkslateral) bei der Pfortaderembolisationsgruppe zu den prae- und

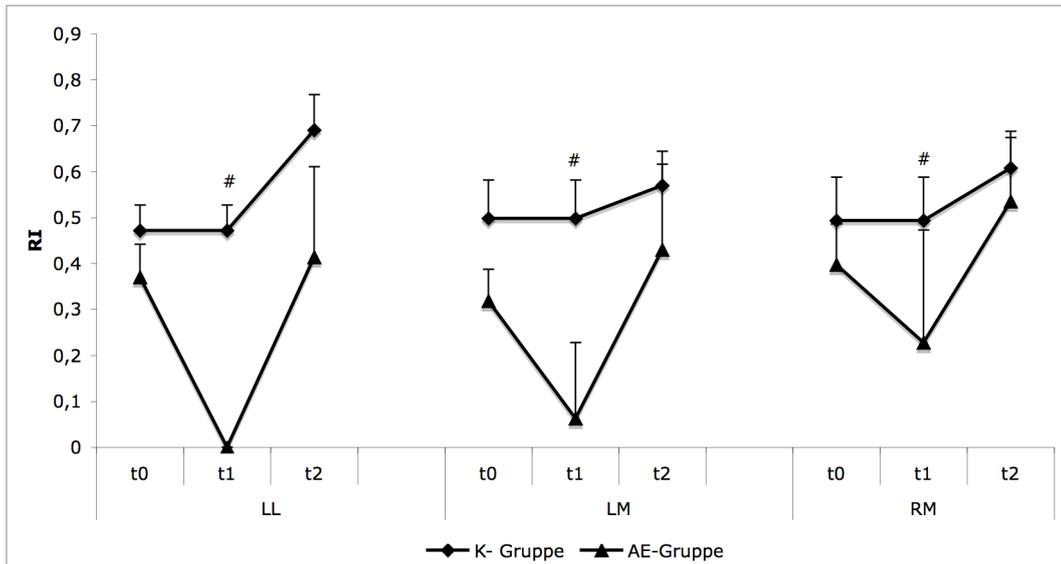
postinterventionellen Messzeitpunkten  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$ . +E-Gruppe vs. K-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test. (RM: rechtsmedial, LM: linksmedial, LL: linkslateral, E-Gruppe: Pfortaderembolisationsgruppe, K-Gruppe: Kontrollgruppe).



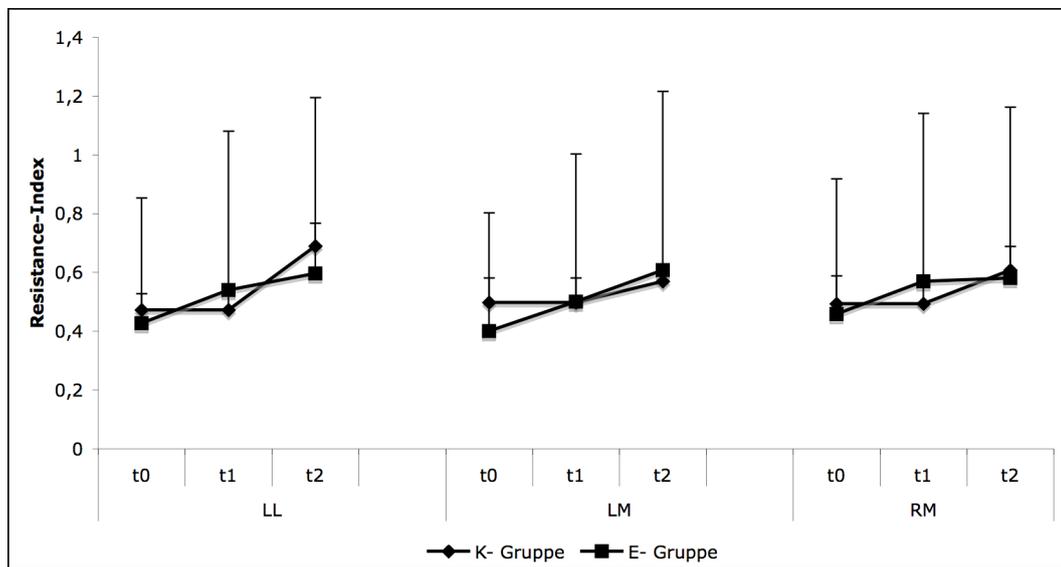
**Abb. 24:** Arterielles Strömungsgeschwindigkeitsprofil ( $v$ ) nach Arterienembolisation zu den prae- und postinterventionellen Messzeitpunkten  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  (RM: rechtsmedial, LM: linksmedial, LL: linkslateral). #AE-Gruppe vs. K-Gruppe; ANOVA, Bonferoni-Test (AE-Gruppe: Arterienembolisationsgruppe, K-Gruppe: Kontrollgruppe).

Die arteriellen Resistance-Indices variierten bei der Kontrollgruppe im rechtsmedialen, linksmedialen und linkslateralen Leberlappen zu den genannten Zeitpunkten zwischen 0,47 ( $\pm 0,06$ ) und 0,69 ( $\pm 0,08$ ). Bei der E-Gruppe differierten diese in den genannten Leberlappen zwischen 0,4 ( $\pm 0,08$ ) und 0,61 ( $\pm 0,13$ ).

Bei der AE-Gruppe wurden Messwerte zwischen 0 und 0,54 ( $\pm 0,14$ ) ermittelt. Mit Ausnahme der AE-Gruppe zum Zeitpunkt  $t_1$ , infolge deutlicher Reduktion der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit rechtsmedial und linksmedial oder des kompletten Sistierens des arteriellen Flusses linkslateral, wiesen die Messwerte der Okklusionsverfahrensgruppen in keinem der genannten okkludierten Leberlappen und zu keinem Zeitpunkt signifikante Messwertdifferenzen gegenüber der Kontrollgruppe auf (0,47 ( $\pm 0,06$ ) - 0,69 ( $\pm 0,08$ )). Signifikante verfahrensabhängige Messwertdifferenzen wurden mit Ausnahme der AE-Gruppe zum Zeitpunkt  $t_1$  ebenfalls nicht festgestellt (Abbildungen 25-26).



**Abb. 25:** Veränderung des Resistance-Index im okkludierten Areal der Leber zu den prae- und postinterventionellen Messzeitpunkten t0, t1 und t2 nach partieller Arterienembolisation oder Scheinoperation. (K-Gruppe: Kontrollgruppe, AE-Gruppe: Arterienembolisationsgruppe). #AE-Gruppe vs. K-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test.



**Abb. 26:** Veränderung des Resistance-Index im okkludierten Areal der Leber zu den prae- und postinterventionellen Messzeitpunkten t0, t1 und t2 nach partieller portaler Embolisation oder Scheinoperation (K-Gruppe: Kontrollgruppe, E-Gruppe: Pfortaderembolisationsgruppe).

### **4.5.3 Qualitative verfahrensabhängige Veränderungen der Leberperfusion**

Zum Zeitpunkt t1 trat bei der E-Gruppe das Ereignis eines kompletten Sistierens des Pfortaderflusses mit einer Häufigkeit von 10%, 50% und 50% im rechtsmedialen, linksmedialen und linkslateralen Leberlappen auf. Zum Zeitpunkt t2 war das genannte Ereignis bei der E-Gruppe mit einer Häufigkeit von 10%, 55% und 45% zu beobachten. Bei Nachweis eines portalen Flusses war dieser zu jedem Zeitpunkt hepatopetal. Qualitative Veränderungen der portalen Perfusionsverhältnisse wurden bei der Kontroll- oder AE-Gruppe zu keinem Messzeitpunkt ermittelt.

Bei der AE-Gruppe trat zum Messzeitpunkt t1 ein komplettes Sistieren des arteriellen Flusses bei 67%, 89% und 100% im rechtsmedialen, linksmedialen und linkslateralen Leberlappen auf. Zum Zeitpunkt t2 konnte im linksmedialen Leberlappen bei 14% der Versuchstiere ein Sistieren der arteriellen Perfusion beobachtet werden. Im rechtsmedialen und linkslateralen Leberlappen konnte dieses Ereignis bei keinem der Versuchstiere mehr beobachtet werden. Qualitative Veränderungen der arteriellen Perfusionsverhältnisse wurden weder bei der Kontroll- noch bei der E-Gruppe beobachtet.

### **4.5.4 Zusammenfassung**

Zusammenfassend war in der E-Gruppe im nicht-okkludierten rechtslateralen Leberlappen zu den Versuchszeitpunkten t1 und t2 gegenüber der AE-Gruppe eine signifikante Zunahme der portalen Perfusionsverhältnisse zu beobachten. In der K- und AE-Gruppe zeigte sich im nicht-okkludierten Leberlappen keine signifikante Messwertdifferenz der portalen Strömungsgeschwindigkeit. Das arterielle Strömungsgeschwindigkeitsprofil war während des Versuchs im nicht-okkludierten Leberlappen in allen Versuchsgruppen stationär.

Eine dauerhafte Veränderung der portalen oder arteriellen Perfusionsverhältnisse war in der E-Gruppe und AE-Gruppe in den okkludierten Leberlappen zu beobachten. In der E-Gruppe war nach der Embolisation in den okkludierten Leberlappen eine signifikante Reduktion des Pfortaderflusses zu beobachten. Zum Zeitpunkt t2 normalisierte sich die portale Strömungsgeschwindigkeit im rechtsmedialen Leberlappen gegenüber dem Ausgangsniveau, wobei in den linken Leberlappen eine bleibende signifikante Reduktion der portalen Flussgeschwindigkeit zu beobachten war. In der AE-Gruppe war das portale Strömungsgeschwindigkeitsprofil im rechts- und linksmedialen Leberlappen im Versuchsverlauf stationär. Im linkslateralen Leberlappen zeigte sich während des

Versuchsverlaufs eine unerwartete signifikante Abnahme der portalen Flussgeschwindigkeit.

In der AE-Gruppe bestand nach Okklusion in allen okkludierten Leberlappen eine signifikant reduzierte arterielle Flussgeschwindigkeit. Der arterielle Fluss sistierte im linkslateralen und linksmedialen Leberlappen. Im rechtsmedialen Leberlappen bestand nach Embolisation ein reduzierter arterieller Restfluss. Zum Zeitpunkt t2 stieg der arterielle Fluss in allen okkludierten Leberlappen wieder an, wobei er im rechtsmedialen Leberlappen wieder auf das Ausgangsniveau vor Okklusion anstieg und in den linksmedialen und –lateralen Leberlappen signifikant reduziert blieb. In der E-Gruppe zeigte sich nach Okklusion in den okkludierten Leberlappen keine signifikante Veränderung der mittleren arteriellen Flussgeschwindigkeit.

#### **4.6 Leberregeneration und Leberatrophie**

##### **4.6.1 Verfahrensabhängige Veränderungen der Lebergesamtwichte**

In der K-Gruppe betrug der prozentuale Gewichtsindex der Leber am Körpergesamtwicht (LGI) 1,92 % ( $\pm 0,52$ ). In der E-Gruppe betrug der LGI 1,99 % ( $\pm 0,37$ ) und war geringfügig größer als in der K-Gruppe. In der AE-Gruppe wurde der größte LGI mit 2,022 % ( $\pm 0,4$ ) gemessen. Zum Zeitpunkt t2 kam es zu keinen signifikanten Messwertunterschieden zwischen den LGI der verschiedenen Versuchsgruppen.

##### **4.6.2 Verfahrensabhängige Veränderungen der Leberlappengewichte**

###### **4.6.2.1 Nicht-okkludiertes Leberareal**

In der K-Gruppe betrug der LGI des rechtslateralen Leberlappens zum Zeitpunkt t2 0,4 % ( $\pm 0,13$ ). In der AE-Gruppe betrug dieser 0,5 % ( $\pm 0,09$ ). In der E-Gruppe betrug der LGI 0,91 % ( $\pm 0,28$ ). Der gemessene LGI des rechtslateralen Leberlappens war in der E-Gruppe signifikant höher als in der K- und AE-Gruppe (Abb. 27). Zwischen der AE-Gruppe und K-Gruppe traten keine signifikanten Messwertunterschiede auf.

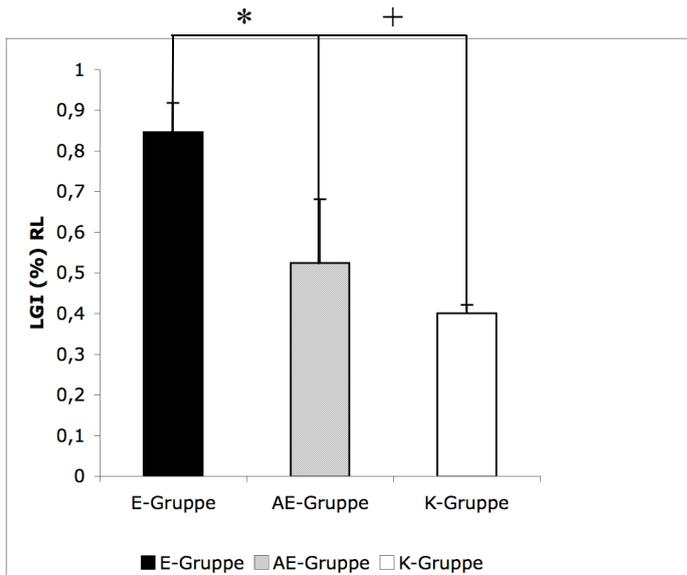


Abb. 27: Veränderung des LGI des rechtslateralen Leberlappens der verschiedenen Interventionsgruppen. # E-Gruppe vs. AE-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test. + E-Gruppe vs. K-Gruppe  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test. (E-Gruppe: Pfortaderembolisationsgruppe, AE-Gruppe: Arterienembolisationsgruppe, K-Gruppe: Kontrollgruppe,

RL: rechtslateralen Leberlappen, RM: rechtsmedialer Leberlappen, LM: linksmedialer Leberlappen, LL: linkslateralen Leberlappen, LGI: Lebergewichtsindex).

#### 4.6.2.2 Veränderungen des Gewichtsindex für den okkludierten Leberlappen

In der K-Gruppe betrug der LGI im okkludierten Leberareal 1,42% ( $\pm 0,04$ ) (linkslateraler Leberlappen 0,52 ( $\pm 0,13$ ), linksmedialer Leberlappen 0,42 ( $\pm 0,11$ ) und rechtsmedialer Leberlappen 0,49 % ( $\pm 0,19$ )). In der AE-Gruppe betrug der LGI im okkludierten Leberareal 1,49% ( $\pm 0,36$ ) (rechtsmedialer Leberlappen 0,55 % ( $\pm 0,19$ ) und linksmedialer Leberlappen 0,45% ( $\pm 0,11$ ), linkslateralen 0,49 % ( $\pm 0,15$ )). In der E-Gruppe betrug der LGI des im okkludierten Leberareals 1,05 % ( $\pm 0,09$ ) (linkslateraler Leberlappen 0,27% ( $\pm 0,08$ ), linksmedialer Leberlappen 0,3% ( $\pm 0,07$ ), rechtsmedialer Leberlappen 0,48 % ( $\pm 0,11$ )). Der LGI des okkludierten Leberareals war in der E-Gruppe signifikant kleiner als in der K- und AE-Gruppe. Zwischen der K- und AE-Gruppe differierte der LGI des okkludierten Leberlappens nicht signifikant (Abb. 28).

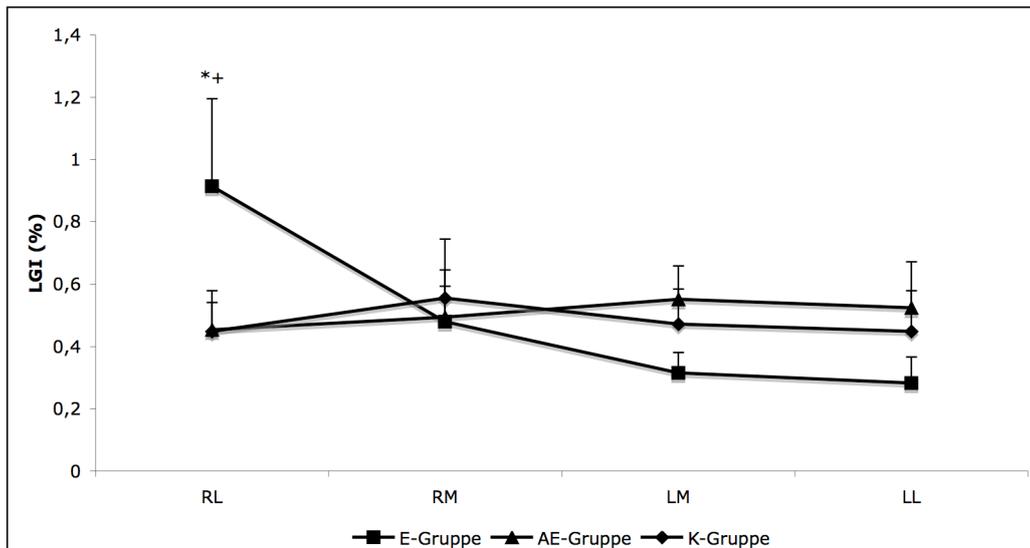


Abb. 28: Veränderung des LGI im rechtslateralen, rechtsmedialen, linksmedialen und linkslateralen Leberlappen in den unterschiedlichen Interventionsgruppen. (E-Gruppe: Pfortaderembolisationsgruppe, AE-Gruppe: Arterienembolisationsgruppe, K-Gruppe: Kontrollgruppe, RL: rechtslateraler Leberlappen, RM: rechtsmedialer Leberlappen, LM: linksmedialer Leberlappen, LL: linkslateraler Leberlappen, LGI: Lebergewichtsindex) \*E-Gruppe vs. AE-Gruppe  $p < 0,05$ , +E-Gruppe vs. K-Gruppe  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni- Test.

Zusammenfassend zeigten sich in der AE- und E-Gruppe der linkslaterale und linksmediale Leberlappen gegenüber der K-Gruppe reduziert. Dabei war in beiden Embolisationsgruppen der linkslaterale Leberlappen stärker gegenüber der K-Gruppe reduziert als der linksmediale Leberlappen. In der E-Gruppe war im linkslateralen Leberlappen die stärkste Reduktion des LGI zu beobachten. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass in beiden Embolisationsgruppen im okkludierten Teil der Leber eine Abnahme des mittleren Leberlappengewichtsindex gegenüber der K-Gruppe zu beobachten war. Hierbei gab es in der E-Gruppe jedoch eine signifikant stärkere Abnahme des LGI als in der AE-Gruppe. In der AE-Gruppe war im Vergleich zur K-Gruppe die Abnahme des LGI der okkludierten Leberlappen nicht signifikant.

## 4.7 Pathologische Veränderungen der Leber bei den unterschiedlichen Verfahrenstechniken

### 4.7.1 Makroskopische Beurteilung der Leber in den unterschiedlichen Interventionsgruppen zum Zeitpunkt t2

In der AE-Gruppe war nach makroskopischer Untersuchung in 63,6% der Fälle (n=7) eine entzündlich, nekrotische Veränderung der Leber zu erkennen (Abb. 29). 63,3% (n=7) der Versuchstiere hatten flächenhafte Leberzellnekrosen am caudalen Leberrand. Die Lokalisation der Nekrosen war vor allem im Bereich der linkslateralen Leberlappen zu erkennen. Eine weitere Häufung der Nekrosen trat im Bereich des Gallenblasenbetts auf. Bei 54,5% der Fälle (n=6) waren multilokuläre Leberabszesse sowie eine diffuse Cholangitis zu erkennen, welche mit einer gangränösen Cholezystitis vergesellschaftet waren. Es gab keinen Unterschied in der Häufung der makroskopisch pathologischen Veränderungen zwischen den okkludierten und nicht-okkludierten Leberlappen. Zum Zeitpunkt t2 wurden bei der makroskopisch pathologischen Untersuchung in der AE-Gruppe, im Vergleich zur K- und E-Gruppe, signifikant häufiger ( $p = 0,025$ ,  $\chi^2$  nach Pearson) entzündliche und nekrotische Veränderungen festgestellt.



*Abb. 29: Das Bild zeigt makroskopische Veränderungen im arteriell okkludierten rechtsmedialen Leberlappen bei einem Tier der AE-Gruppe zum Zeitpunkt t2. Zu sehen sind entzündlich erweiterte Gallengänge und ein Nekroseareal am caudalen Leberrand.*

In der K- und E-Gruppe wurden zum Zeitpunkt t2 bei keinem der Versuchstiere makroskopisch pathologische Veränderungen des Leberparenchyms festgestellt. Bei der AE-Gruppe gab es zum Zeitpunkt t2 bei 54% der Versuchstiere eitrige Cholangitiden, intrahepatische Abszesse sowie eine gangränöse Cholezystitis. Flächenhafte Leberzellnekrosen traten vermehrt am caudalen Leberrand auf. Dabei traten entzündlich nekrotische Veränderungen

gleich häufig im okkludierten und nicht-okkludierten Leberlappen auf. Zwischen der AE-Gruppe, der K- und E-Gruppe kam es zu einer signifikant unterschiedlichen Häufung von entzündlich, nekrotischen Veränderungen der Leber.

#### **4.7.2 Mikroskopische Veränderungen des Leberparenchyms in den unterschiedlichen Verfahrensgruppen**

##### **4.7.2.1 Mikroskopisch erkennbare pathologische Veränderungen des Leberparenchyms der Kontrollgruppe**

Bei den Versuchstieren der K-Gruppe traten in den Gewebeproben zu keinem Versuchszeitpunkt pathologische Veränderungen in den scheinokkludierten und nicht-scheinokkludierten Leberlappen auf (Abb. 30 u. 32).

##### **4.7.2.2 Mikroskopisch erkennbare pathologische Veränderungen des Leberparenchyms der E-Gruppe**

In der E-Gruppe zeigten sich in den okkludierten wie nicht-okkludierten Leberlappen zu den Zeitpunkten t0 und t1 keine histopathologischen Veränderungen des Leberparenchyms (Abb. 31 u. 33). Zum Zeitpunkt t2 trat bei jeweils 10% (n=1) der Versuchstiere im okkludierten wie nicht-okkludierten Leberareal eine leichte portale bzw. lobuläre Hepatitis auf.

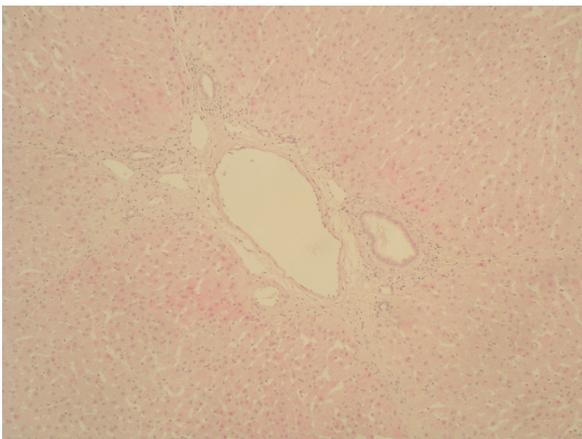


Abb. 30 Portalfeld K-Gruppe  
HE-Färbung 40x

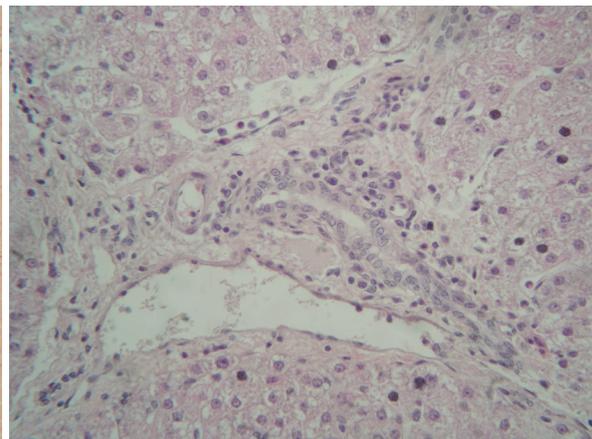


Abb. 31 Portalfeld E-Gruppe  
HE-Färbung 40x

*Abb. 30-31: Portalfeld in einem nach HE gefärbten Präparat bei 10x und 40x Vergrößerung im nicht-okkludierten Leberlappen bei einem Tier der K-Gruppe und E-Gruppe zum Zeitpunkt t2. Bild 31 zeigt ein Portalfeld bei einem Tier der E-Gruppe zum Zeitpunkt t2 bei 40x Vergrößerung im nicht-okkludierten rechtslateralen Leberlappen.*

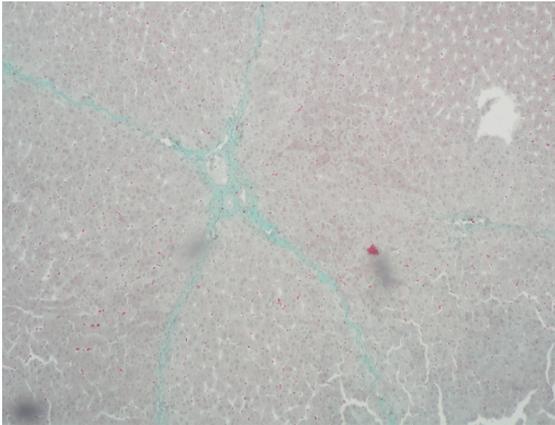


Abb. 32 K-Gruppe Masson  
Goldner Färbung 10x

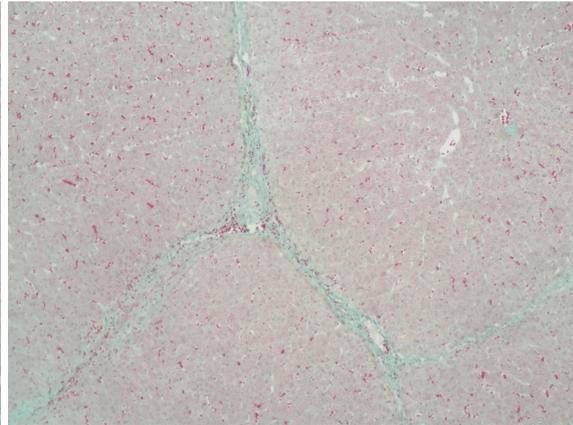


Abb. 33 E-Gruppe Masson  
Goldner Färbung 10x

*Abb. 32-33: Nach Mason Goldner gefärbtes Präparat bei 10x Vergrößerung im linkslateralen Leberlappen der K-Gruppe und okkludierten linkslateralen Leberlappen der E-Gruppe zum Zeitpunkt t2.*

#### **4.7.2.3 Mikroskopisch histopathologische Veränderungen des Leberparenchyms der AE-Gruppe**

##### **4.7.2.3.1 Mikroskopisch histopathologische Veränderungen des Leberparenchyms der AE-Gruppe zu den Versuchszeitpunkten t0 und t1**

Zu den Interventionszeitpunkten t0 und t1 trat in der AE-Gruppe bei 3 Versuchstieren im okkludierten wie nicht-okkludierten Leberlappen eine geringgradige portale Hepatitis auf. Diese differierte im okkludierten wie nicht-okkludierten Leberlappen in ihrem Schweregrad nicht signifikant gegenüber den übrigen Interventionsgruppen.

##### **4.7.2.3.2 Mikroskopisch histopathologische Veränderungen in der AE-Gruppe zum Versuchszeitpunkt t2**

Zum Zeitpunkt t2 zeigten sich in der AE-Gruppe im okkludierten wie nicht-okkludierten Leberlappen histopathologische Veränderungen des Leberparenchyms und Gallenwegsystems. Es zeigten sich eine Cholangitis der großen und kleinen Gallengänge, periductale Fibrosen, eine Cholestase, Neoductuli, Abszessbildungen im Leberparenchym, lobuläre und portale Hepatitiden sowie eine Fibrose des Leberparenchyms.

#### **4.7.2.3.2.1 Mikroskopisch histopathologische Veränderungen der Gallengänge in der AE-Gruppe zum Versuchszeitpunkt t2**

Eine Cholangitis der großen Gallengänge (Abb. 34) trat im okkludierten bei 87,5% und im nicht-okkludierten Leberlappen bei 50% der Versuchstiere auf. Der mittlere Schweregrad im okkludierten Leberlappen lag bei 1,75 ( $\pm$  0,97), im nicht-okkludierten Leberlappen bei 1,375 ( $\pm$  1,408). Schweregrad (AE-Gruppe vs. E- und K-Gruppe:  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni- Test) und Häufigkeit (AE-Gruppe vs. E- und K-Gruppe:  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson) des Auftretens waren in der AE-Gruppe im okkludierten wie nicht-okkludierten Leberlappen signifikant gegenüber den übrigen Interventionsgruppen (Abb. 38 und 39).

Eine Cholangitis der kleinen Gallengänge war im okkludierten bei 75% und im nicht-okkludierten Leberlappen bei 37,5% der Versuchstiere zu beobachten (Abb. 36). Der mittlere Schweregrad lag im okkludierten Leberlappen bei 0,75 ( $\pm$  0,433), im nicht-okkludierten Leberlappen bei 0,375 ( $\pm$  0,484). Hier wurden im okkludierten und nicht-okkludierten Leberlappen signifikant stärkere Schweregrade gemessen als in der K- und E-Gruppe (AE-Gruppe vs. E- und K-Gruppe:  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni- Test). Die Häufigkeit des Auftretens war im okkludierten wie nicht-okkludierten Leberlappen ebenfalls signifikant häufiger als in der E- und K-Gruppe (AE-Gruppe vs. E- und K-Gruppe:  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson) (Abb. 38 und 39).

Wie exemplarisch in den Abb. 35 und 36 zu sehen ist, traten in der AE-Gruppe neben der Cholangitis bei 62,5% der Versuchstiere im okkludierten Leberlappen eine periductale Fibrose der großen Gallengänge und Neoductuli auf. Eine periductale Fibrose der kleinen Gallengänge war im okkludierten Leberlappen bei 50% zu beobachten. Dabei traten eine periductale Fibrose der großen und kleinen Gallengänge sowie Neoductuli (Abb. 34 und 36) im okkludierten Leberlappen signifikant häufiger auf als in den übrigen Interventionsgruppen (AE-Gruppe vs. E- und K-Gruppe:  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson) (Abb. 39). Im nicht-okkludierten Leberlappen traten diese in der AE-Gruppe nicht signifikant häufiger auf.

In der AE-Gruppe zeigte sich zum Zeitpunkt t2 in 37,5% der Fälle im okkludierten und in 25% im nicht-okkludierten Leberlappen eine Cholestase (Abb. 35). Diese trat im okkludierten Leberlappen signifikant häufiger auf als in der E-Gruppe (AE-Gruppe vs. E-Gruppe:  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson) (Abb. 39). Der mittlere Schweregrad der Cholestase lag im okkludierten Leberlappen bei 0,88 ( $\pm$  1,17) und im nicht-okkludierten Leberlappen

bei 0,25 ( $\pm$  0,43). Der Schweregrad der Cholestase differierte zu keinem Zeitpunkt in der AE-Gruppe signifikant gegenüber der K- und E-Gruppe (Abb. 38).

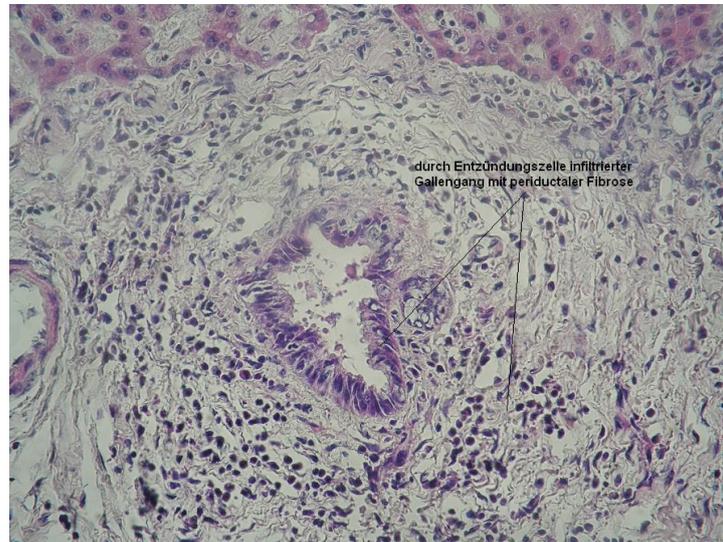


Abb. 34 AE-Gruppe Gallengang HE-Färbung 40x

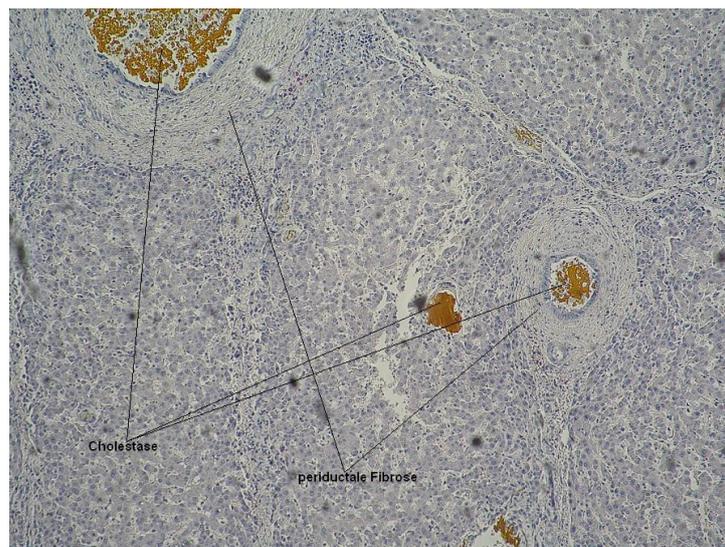


Abb. 35 AE-Gruppe HE-Färbung 10x

*Abb. 34-35: Cholangitis eines großen Gallengangs mit periductaler Fibrose im linksmedialen Leberlappen (Abb. 34). Ausgeprägte Cholestase mit periductaler Fibrose der Gallengänge im linksmedialen Leberlappen zum Versuchszeitpunkt t2 (Abb. 35).*

#### **4.7.2.3.2 Mikroskopisch entzündlich histopathologische Veränderungen des Leberparenchyms in der AE-Gruppe zum Versuchszeitpunkt t2**

Mikroskopisch diagnostizierte Abszesse (Abb. 37) waren in der AE-Gruppe bei 50% der Versuchstiere im okkludierten Leberlappen und bei 37,5% im nicht-okkludierten

Leberlappen zu erkennen und traten in der AE-Gruppe signifikant häufiger auf als in der E- und K-Gruppe (AE-Gruppe vs. E-Gruppe:  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson) (Abb. 39).

Eine lobuläre Hepatitis trat in der AE-Gruppe im okkludierten Leberlappen bei 87,5% und im nicht-okkludierten Leberlappen bei 50% der Versuchstiere auf. Diese war im okkludierten wie nicht-okkludierten Leberlappen signifikant häufiger als in der K- und E-Gruppe ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson) (Abb. 39). Der mittlere Schweregrad lag im okkludierten Leberlappen bei 1,25 ( $\pm 0,661$ ) und im nicht-okkludierten Leberlappen bei 0,625 ( $\pm 0,695$ ). Dabei war der Schweregrad der lobulären Hepatitis im okkludierten Leberlappen signifikant stärker als in der K- und E-Gruppe ( $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test) (Abb. 38). Im nicht-okkludierten Leberlappen zeigten sich in der AE-Gruppe gegenüber den übrigen Interventionsgruppen keine signifikanten Messwertdifferenzen bezüglich des mittleren Schweregrades.

Eine portale Hepatitis wurde bei allen Versuchstieren der AE-Gruppe im nicht-okkludierten sowie okkludierten Leberlappen nachgewiesen. So trat die portale Hepatitis in der AE-Gruppe im okkludierten und nicht-okkludierten Leberlappen im Vergleich zur K- und E-Gruppe signifikant häufiger auf (AE-Gruppe vs. E-Gruppe:  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson) (Abb. 39). Der mittlere Schweregrad lag im okkludierten Leberlappen bei 1,625 ( $\pm 0,484$ ) und im nicht-okkludierten Leberlappen bei 1,5 ( $\pm 0,707$ ) und war signifikant größer als in der K- und E-Gruppe ( $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test) (Abb. 38).

#### **4.7.2.3.2.3 Mikroskopisch fibrotischer Umbau des Leberparenchyms in der AE-Gruppe zum Versuchszeitpunkt t2**

Ein fibrotischer Umbau des Leberparenchyms (Abb. 37) war in der AE-Gruppe im okkludierten Leberlappen bei allen Versuchstieren zu beobachten und signifikant häufiger als in der K- und E-Gruppe ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson) (Abb. 39). Der mittlere Schweregrad des fibrotischen Umbaus im okkludierten Leberlappen lag bei 1,625 ( $\pm 0,696$ ) und war signifikant größer als in der K- und E-Gruppe (ANOVA, Bonferoni-Test  $p < 0,05$ ) (Abb. 38). Im nicht-okkludierten Leberlappen war eine Fibrose des Leberparenchyms bei 25% der Versuchstiere zu sehen und hatte einen mittleren Schweregrad von 0,375 ( $\pm 0,696$ ). Ein fibrotischer Umbau des Leberparenchyms im nicht-okkludierten Leberlappen trat in der AE-Gruppe nicht signifikant stärker und häufiger auf als in den übrigen Interventionsgruppen. Innerhalb der AE-Gruppe trat im okkludierten Leberlappen signifikant häufiger ein fibrotischer Umbau des Leberparenchyms auf als in

den nicht-okkludierten Leberlappen (AE-Gruppe vs. E-Gruppe:  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson) (Abb. 38).

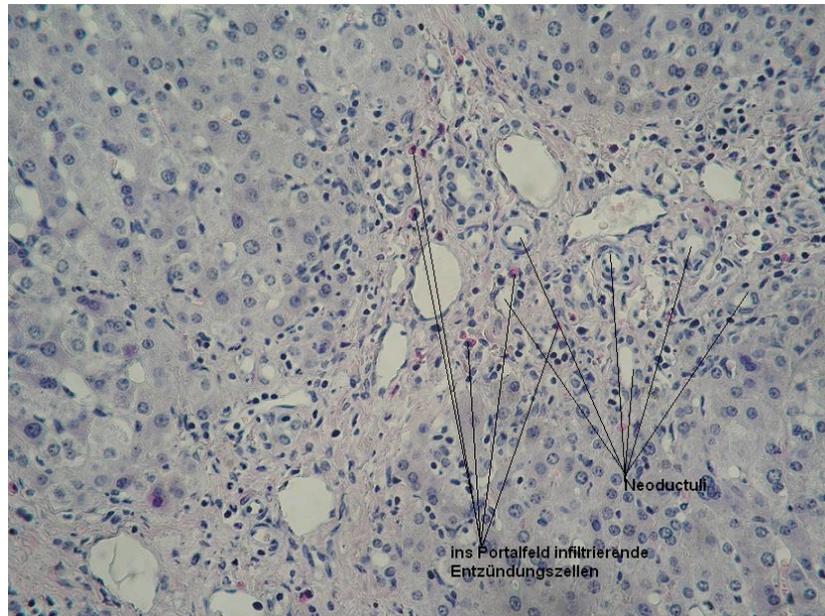


Abb. 36 Portalfeld AE-Gruppe HE-Färbung 40 x

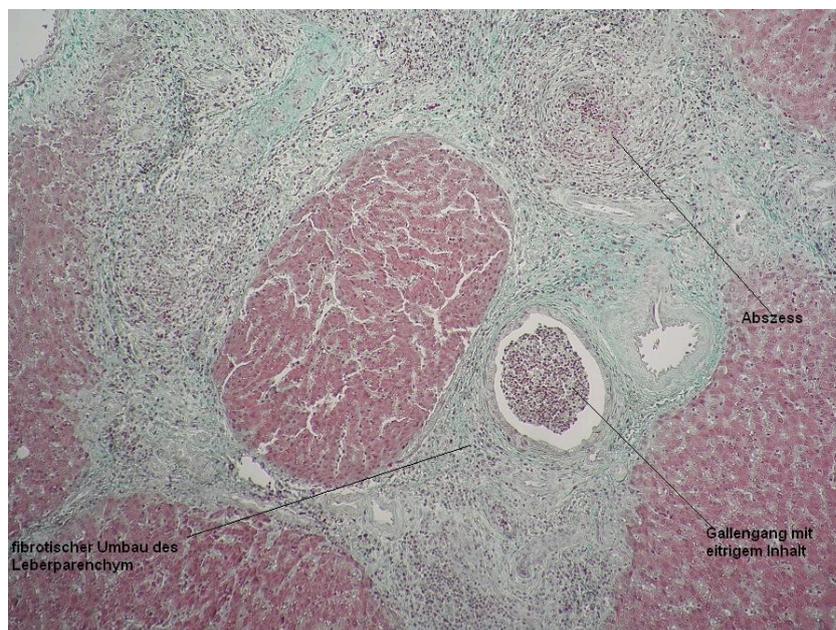


Abb. 37 AE-Gruppe Masson Goldner Färbung 10 x

*Abb. 36-37: Portalfeld mit portaler Hepatitis und Neoductuli bei einem Tier der AE-Gruppe im linkslateralen Leberlappen zum Zeitpunkt t2 (Abb. 36) sowie fibrotischer Umbau des Leberparenchyms, Abszess im rechten oberen Bildbereich und Gallengang mit*

eitrigem Inhalt bei einem Tier der AE-Gruppe im linksmedialen Leberlappen zum Zeitpunkt t2 (Abb. 37).

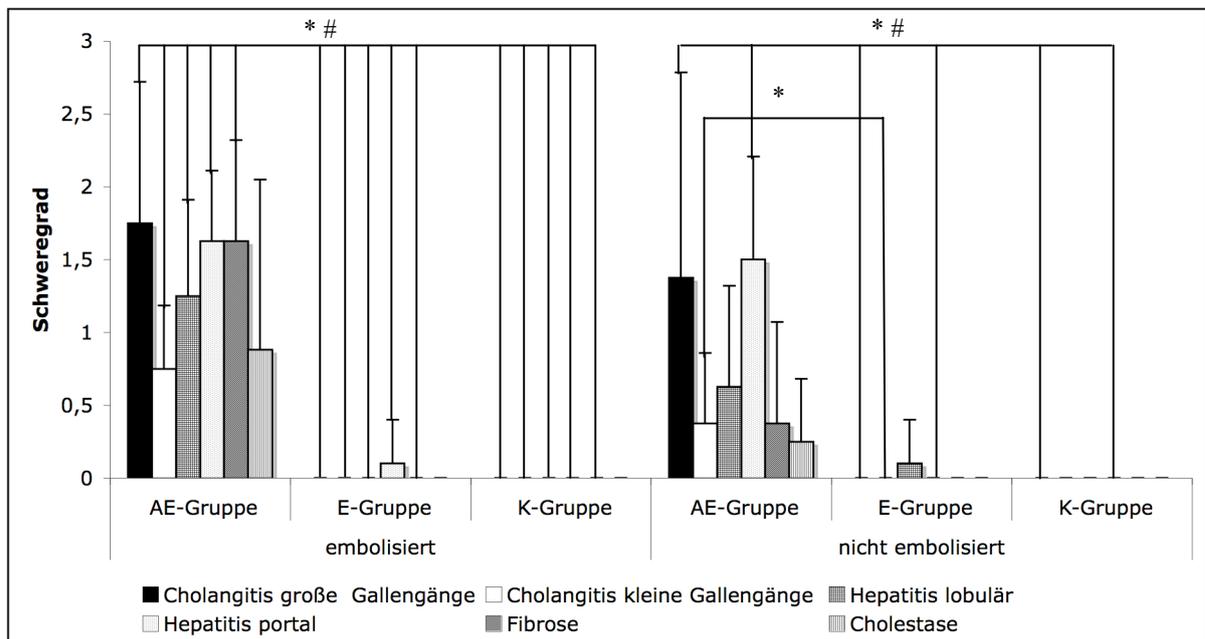


Abb. 38: Schweregrad für mikroskopisch diagnostizierte histopathologische Veränderungen im okkludierten sowie nicht-okkludierten Leberlappen in den unterschiedlichen Interventionsgruppen zum Versuchszeitpunkt t2. \* AE-Gruppe vs. E-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test. # AE-Gruppe vs. K-Gruppe,  $p < 0,05$ ; ANOVA, Bonferoni-Test. (E-Gruppe: Pfortaderembolisationsgruppe, AE-Gruppe: Arterienembolisationsgruppe, K-Gruppe: Kontrollgruppe, okkludiert: linkslateraler, linksmedialer und rechtsmedialer Leberlappen, nicht-okkludiert: rechtslateraler Leberlappen)

Zusammenfassend traten in der AE-Gruppe zum Zeitpunkt t2 am 28. postinterventionellen Tag signifikant häufiger und stärker histopathologische Veränderungen des Leberparenchyms und Gallenwegsystems auf als in der K- und E-Gruppe. Diese histopathologischen Veränderungen konnten in der AE-Gruppe in den okkludierten wie nicht-okkludierten Leberlappen gesehen werden. Ein fibrotischer Umbau der Leber trat in den okkludierten Leberlappen signifikant häufiger auf als im nicht-okkludierten Leberlappen. In der E-Gruppe konnte eine geringgradige portale und lobuläre Hepatitis lediglich bei vereinzelten Versuchstieren nachgewiesen werden. In der K-Gruppe zeigten sich keine histopathologischen Veränderungen.

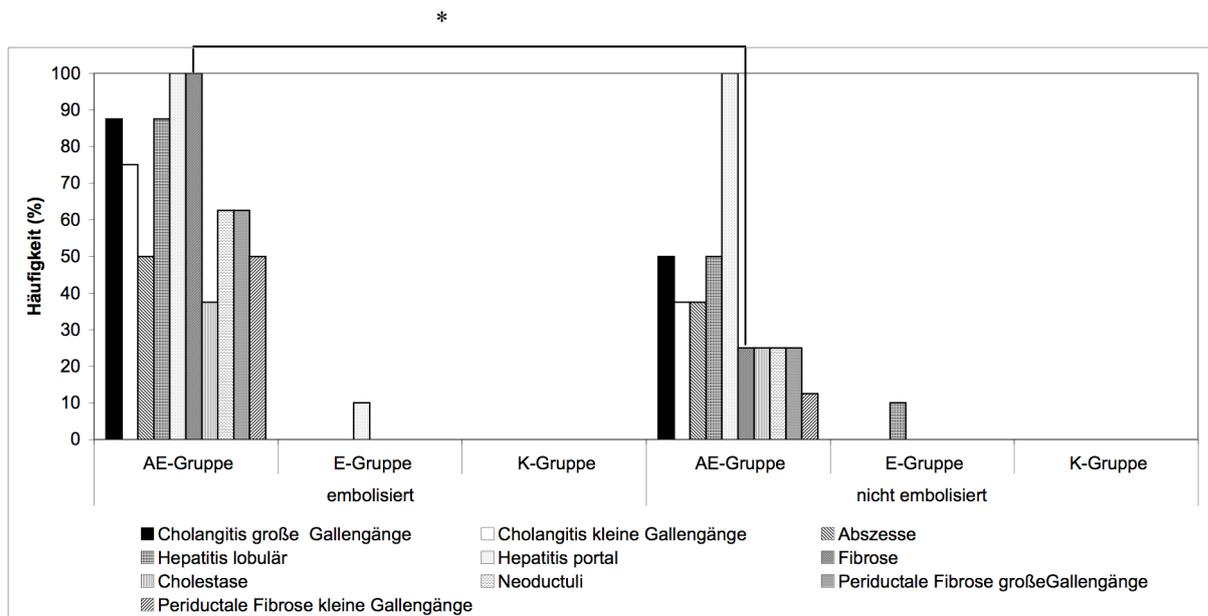


Abb. 39: Häufigkeitsverteilung der mikroskopisch diagnostizierten histopathologischen Veränderungen des Leberparenchym in den unterschiedlichen Interventionsgruppen zum Versuchszeitpunkt t2. \*okkludiert vs. nicht-okkludiert,  $p < 0,05$ ,  $\chi^2$  nach Pearson (E-Gruppe: Pfortaderembolisationsgruppe, AE-Gruppe: Arterienembolisationsgruppe, K-Gruppe: Kontrollgruppe, okkludiert: linkslateraler, linksmedialer und rechtsmedialer Leberlappen, nicht-okkludiert: rechtslateraler Leberlappen)

#### 4.8 Mikrobiologische Untersuchungen der intrahepatischen Gallenwege

##### 4.8.1 Mikrobiologische Untersuchungen der intrahepatischen Gallenwege bei Versuchstieren der K- und E-Gruppe zu den Zeitpunkten t0 und t2

In der K- und E-Gruppe konnte zu keinem Versuchszeitpunkt eine Keimkontamination der intrahepatischen Gallenwege nachgewiesen werden.

##### 4.8.2 Mikrobiologische Untersuchungen der intrahepatischen Gallenwege bei Versuchstieren der AE-Gruppe zu den Zeitpunkten t0 und t2

Zum Zeitpunkt t0 war in der AE-Gruppe bei 12,5% (n=1) der Versuchstiere im Abstrich der Gallenwege eine Besiedlung mit Keimen nachweisbar. Bei diesem Tier war im Abstrich eine vereinzelte Besiedlung mit hämolysierenden Streptokokken zu erkennen.

Zum Zeitpunkt t2 war bei 87,5 % der Versuchstiere im Abstrich der intrahepatischen Gallenwege eine Keimkontamination nachzuweisen. Im Vergleich zum Zeitpunkt t0 gab es zum Zeitpunkt t2 in der AE-Gruppe eine signifikant häufigere Kontamination der Gallenwege, (t0 vs. t2:  $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson) (Abb. 40).

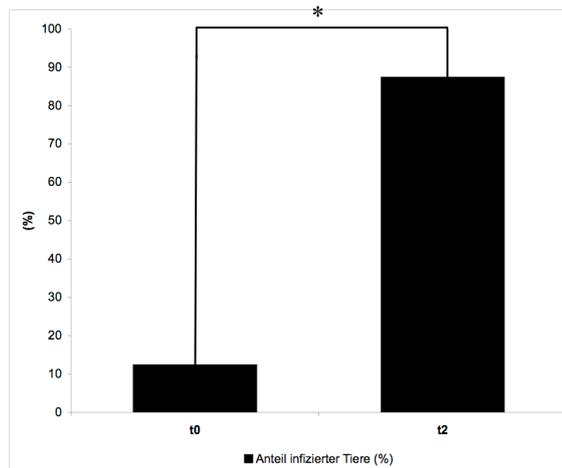


Abb. 40: Häufigkeit des positiven Kulturnachweises nach Abstrich der Gallengänge in der AE-Gruppe zu den Versuchszeitpunkten t0 und t2. \*t2 vs. t0, ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$  nach Pearson).

Zum Zeitpunkt t2 konnten in der AE-Gruppe in Abstrichen *E. coli*, *Clostridia perfringens*, *Serratia species*, *Bacillus species*, *Bacteroides capillosus*, *Klebsiella species*, *Salmonella species* und koagulase negative Staphylokokken nachgewiesen werden. Dabei trat eine Kontamination mit *E. coli* bei 62,5% der Versuchstiere auf und war signifikant häufiger als eine Kontamination mit *Clostridia perfringens*, *Serratia species*, *Bacillus species*, *Bacteroides capillosus*, *Salmonella species* und koagulase negativen Staphylokokken, ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2$  nach Pearson) (Abb. 41). Bezüglich des Schweregrads einer Kontamination gab es zum Zeitpunkt t2 keine signifikanten Messwertunterschiede.

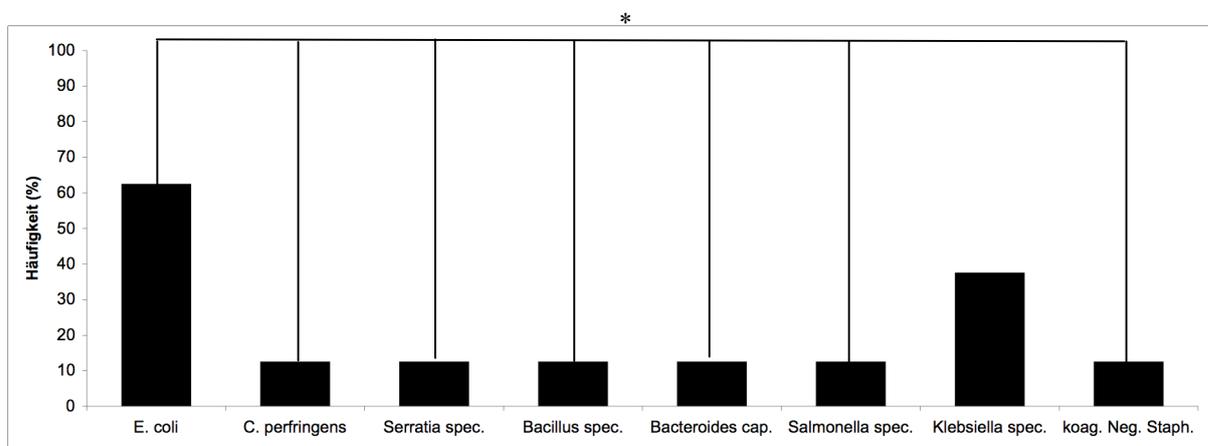


Abb. 41: Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Keime nach positivem Erregernachweis bei intraoperativem Abstrich der Gallenwege in der AE-Gruppe zum

Versuchszeitpunkt  $t_2$ . \**E. coli* v.s. *C. perfringens*, *S. species*, *B. species*, *B. capillosus*, *S. species* und koagulase negative Staphylokokken, ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$  nach Pearson).

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, welches der Okklusionsverfahren am besten geeignet ist eine segmental kontralaterale Hypertrophie der Leber zu induzieren. Ferner wird nach partieller Pfortaderast-, Leberarterienastembolisation oder Scheinoperation anhand von angiographischen und duplexsonographischen Messungen untersucht, ob die portale und arterielle Perfusionshomöostase Einfluss auf regenerative und atrophische Prozesse der Leber hat. Anhand histologischer Analysen wird untersucht, inwieweit die Okklusionsverfahren zu histopathologischen Veränderungen des Leberparenchyms und der Gallenwege führen.

In den Versuchen konnte gezeigt werden, dass nach portaler Okklusion bei konstantem Lebergesamtgewicht eine signifikante Umverteilung der Leberlappenvolumina erfolgte. Nach Arterienokklusion zeigten sich keine signifikanten Lebervolumenveränderungen. Nach Pfortader-okklusion stand das Ausmaß der regenerativen Antwort in einem proportionalen Verhältnis zum Ausmaß der atrophischen Veränderungen. Das Ausmaß der atrophischen Veränderungen differierte in Abhängigkeit von der anatomisch-topographischen Lage der jeweiligen Leberlappen. Durch die Einzel-Segmentgewichtsbestimmungen konnte gezeigt werden, dass der jeweils zum nicht-okkludierten Leberareal (rechtslateral) benachbarte Leberlappen (rechtsmedial) weniger atrophierte als der weiter distal gelegene (linkslateral). Korrespondierend hierzu konnte nach Pfortaderokklusion in der ex-situ Angiographie eine deutliche und uniforme portale Bildung von Kollateralgefäßen im Übergangsbereich zwischen dem nicht-okkludierten (rechtslateral) und dem okkludierten Leberlappen (rechtsmedial) festgestellt werden. Das Portogramm nach Arterienokklusion entsprach dem eines Normalbefundes. Die ex-situ Arteriographie zeigte nach portaler Okklusion in den okkludierten Leberlappen eine raschere arterielle Kontrastierung als in den nicht-okkludierten Leberlappen. Nach Arterienokklusion zeigte sich im Bereich der hilären Platte ein ausgeprägtes Netz an arteriellen Kollateralgefäßen und Neokollateralen, welche die arteriellen Gefäße im okkludierten Leberlappen in der Peripherie rekanalisierten und verzögert kontrastierten. Im nicht-okkludierten Leberlappen kontrastierten sich die arteriellen Gefäße vollständig und gleichmäßig. Bei der duplexsonographischen Untersuchung des nicht-okkludierten Leberareals wurde nach portaler Okklusion im Vergleich zu Messungen nach arterieller

Okklusion eine signifikante Zunahme der portalen Perfusion beobachtet. Im portal bzw. arteriell okkludierten Leberareal zeigten sich charakteristische Veränderungen der portalen oder arteriellen Perfusionsverhältnisse nach partiellem Verschluss des jeweiligen Gefäßsystems. Diese standen in Abhängigkeit zum jeweilig angewandten Okklusionsverfahren. Nach portaler Okklusion wurde in Abhängigkeit zur anatomisch-topographischen Lage der okkludierten Leberlappen eine dauerhafte Reduktion der portalen Strömungsgeschwindigkeit festgestellt. Nach arterieller Okklusion zeigten sich unauffällige portale Strömungsgeschwindigkeitsverhältnisse. Ein komplettes Sistieren des portalen Flusses trat nach portaler Okklusion nur partiell und in Abhängigkeit der anatomisch-topographischen Position der jeweiligen Leberlappen auf. Nach arterieller Okklusion wurde zu keinem Zeitpunkt eine qualitative Veränderung der portalen Perfusionsverhältnisse festgestellt. Im Hinblick auf die Veränderungen der arteriellen Perfusionsverhältnisse wurde nach arterieller Okklusion ebenfalls in Abhängigkeit zur anatomisch-topographischen Lage der okkludierten Leberlappen eine dauerhafte Reduktion der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit festgestellt. Nach portaler Okklusion konnte zu keinem Versuchszeitpunkt eine signifikante Veränderung der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit im portal okkludierten Leberareal festgestellt werden. Zu allen Messzeitpunkten der duplexsonographischen Untersuchung waren die Versuchstiere hämodynamisch stabil. Hinsichtlich histopathologischer Veränderungen des Leberparenchyms und der Gallenwege zeigten sich nach arterieller Okklusion am 28. postinterventionellen Tag flächenhafte Nekrosen, Abszesse und entzündliche Veränderungen des Leberparenchyms und der Gallenwege. Nach portaler Okklusion zeigten sich keine entzündlich nekrotischen Veränderungen.

Die Indikationen zur portalen Okklusion zur Vergrößerung des prospektiven Lebererst volumens basieren auf der Größe des prospektiven Leberrestvolumens, der zu erwartenden Funktion der Restleber sowie dem Ausmaß des Eingriffs. Sowohl primäre als auch sekundäre maligne Tumoren der Leber können eine erweiterte Leberresektion notwendig machen. Selten ist auch bei benignen Lebertumoren eine erweiterte Leberresektion erforderlich. In der Praxis stellen jedoch das hiläre Cholangiokarzinom und der ausgedehnte Befall des rechten Leberlappens inklusive des Segmentes IV mit Metastasen eines kolorektalen Karzinoms die wesentlichen Indikationen dar <sup>[9, 24, 53]</sup>. Unter hepatobiliären Chirurgen besteht der allgemeine Konsens, dass ca. 25 % Leberrestvolumen bei normaler Leberqualität ausreichend sind, um das Leben des Patienten zu erhalten und

größere Komplikationen zu verhindern<sup>[31]</sup>. Diese Daten sind jedoch empirischer Natur. In diesem Zusammenhang belegt eine klinische Studie von Vauthey et al., dass auch bei Erhaltung eines Leberrestvolumens von 25 % nach Resektion verlängerte Krankenhausaufenthalte und erhöhte Komplikationsraten auftreten können<sup>[87]</sup>. Die Funktion der Restleber bei vorliegender Cholestase, Steatosis, Fibrose oder Zirrhose ist nur sehr grob abzuschätzen. Bei diesen Patienten ist ein größeres Leberrestvolumen vorauszusetzen, um ein Leberversagen oder andere schwerwiegende Komplikationen zu verhindern. Zwei Studien empfehlen bei Patienten mit einer Leberfibrose<sup>[9]</sup> oder nach erfolgter Hochdosischemotherapie<sup>[24]</sup> ein Leberrestvolumen von mindestens 40%. In unserer Klinik wurde bei normaler Leberqualität als untere Volumengrenze der Restleber 0.5 % des Körpergewichtes festgelegt, was 20-25% des Standardlebervolumens entspricht. Bei Bestehen einer Cholestase werden alle Patienten biliär drainiert und erst dann einer Resektion zugeführt, wenn das Serumbilirubin unterhalb 5mg % liegt.

In diesem Versuch wurde nach Pfortaderokklusion eine mittlere Volumenzunahme des nicht-okkludierten Leberlappen von 104% ( $\pm 62,81$ ) und eine mittlere Volumenabnahme der okkludierten Leberlappen von 83,69% ( $\pm 32,37$ ) gemessen. Diese Ergebnisse entsprechen Ergebnissen zur Volumenzunahme nach Pfortaderokklusion, welche in humanen klinischen Studien erhoben wurden. So berichteten Nagino et al. in einer klinischen Studie zur präoperativen Pfortaderembolisation bei der Behandlung von cholangiozellulären Karzinomen über eine Hypertrophierate von 134% ( $\pm 19,3$ ) im nicht-okkludierten und eine Atrophierate von 83,3% ( $\pm 7,6$ ) im okkludierten Leberareal binnen 11 und 13 Tagen nach partieller Pfortaderembolisation<sup>[63]</sup>. Sugawara et al. konnten in einer klinischen Studie mittels Pfortaderembolisation bei der Behandlung von hepatozellulären Karzinomen eine Hypertrophie- bzw. Atrophierate von 138% ( $\pm 7,8$ ) bzw. -83% ( $\pm 6,1$ ) messen<sup>[82]</sup>. Weitere klinische Arbeiten konnten die Wirksamkeit der Pfortaderembolisation ebenfalls belegen<sup>[10, 33, 53, 67]</sup>. Nach arterieller Okklusion zeigten sich im okkludierten sowie nicht-okkludierten Leberlappen keine signifikanten regenerativen Volumenänderungen. So zeigten sich 4 Wochen nach arterieller Okklusion lediglich geringfügige regenerative und atrophische Lebervolumenveränderungen (nicht-okkludiertes Leberareal: + 31%; okkludiertes Leberareal: +6,21%). Dabei wurde in diesem Versuch erstmals und standardisiert die Auswirkung der langstreckigen segmentalen Leberarterienokklusion hinsichtlich der Induktion einer Leberregeneration im nicht-okkludierten Leberareal untersucht. Diese Ergebnisse konnten die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Vogl et al. zur Lebervolumenzunahme nach arterieller Teilembolisation nicht bestätigen. Vogl et al.

fürten eine arterielle Teilembolisation der Leber durch einen Zugang über die Leistenarterie in Regionalanästhesie durch, um eine Verminderung embolisationsassoziierter Komplikationen zu erzielen. So beobachteten Vogl et al. bei einem Kollektiv von 13 Patienten mit hilärem Gallenwegskarzinom nach partieller transarterieller Embolisation der Leber eine regenerative Volumenzunahme von 37 % im nicht-okkludierten Leberlappen<sup>[88]</sup>. In Bezug auf bisherige Kenntnisse zur Leberregeneration widersprechen diese Beobachtungen jedoch Ergebnissen anderer Studien zur Leberregeneration, da davon ausgegangen wird, dass insbesondere die Veränderung der portalen Perfusionshomöostase positive Auswirkungen auf die Aktivierung von regenerativen und atrophischen Prozessen hat (siehe unten). Eine Erklärung für die beobachtete Leberlappenvolumenzunahme könnte auf einen selbstokkludierenden Effekt von Pfortadergefäßen durch die in der Leber befindlichen Tumoren zurückzuführen sein. Ferner wurde im durchgeführten Versuch standardisiert anhand physiologischer Organe der Lebergewichtsindex für okkludierte und nicht-okkludierte Leberlappen berechnet. So sind die gegensätzlichen Ergebnisse, welche in der Studie von Vogl et al. durch CT-volumetrische Messungen bei tumorösen Lebergewebe erhoben wurden, möglicherweise auch als Folge einer größeren Messungengenauigkeit zu werten.

Die Induktion der Leberregeneration und -atrophie ist multifaktorieller Genese. So werden im Hinblick auf potentielle Steuerungsmechanismen zum einen metabolische Einflussfaktoren (z.B. hepatotrophe humorale Hormone oder der Verlust an funktionellem Lebergewebe) sowie zum anderen aber auch hämodynamische Faktoren wie Veränderungen der hepatischen Durchblutungshomöostase als Triggerfaktoren für die Leberregeneration und -atrophie diskutiert.

In Studien von Michalopoulos und De Frances wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich das Ausmaß der regenerativen Antwort nach partieller Hepatektomie proportional zur reduzierten Masse an Lebergewebe verhält<sup>[59]</sup>. Diese Erkenntnisse konnten bisher nach Pfortaderastligatur am Rattenmodell bestätigt werden<sup>[10, 73, 93]</sup> und wurden ebenfalls beim Mini-Pig-Modell festgestellt, wo nach portaler Okklusion das Ausmaß der regenerativen Antwort in proportionalem Verhältnis zum Ausmaß der atrophischen Veränderungen stand.

Im Hepatektomiemodell der Ratte wird diese Hypothese dahingehend unterstützt, dass nach einer  $\frac{2}{3}$  Hepatektomie die regenerative Antwort 24 h nach Resektion (gemessen an der DNA Syntheseleistung (3(H)-Thymidine Uptake = TdrU)) im verbleibenden

Restlebergewebe stärker ausgeprägt ist als zum gleichen Zeitpunkt nach durchgeführter  $\frac{1}{3}$  Hepatektomie <sup>[49]</sup>. Anhand eines weiteren  $\frac{2}{3}$  Okklusionsmodells der Pfortader stellten Lambotte et al. jedoch fest, dass das Ausmaß der regenerativen Antwort zu einem Zeitpunkt bestimmt wird, bei dem noch kein effektiver Verlust an funktionellem Lebergewebe vorhanden ist. Dabei konnten die Autoren zeigen, dass die regenerative Antwort 24 h nach  $\frac{2}{3}$  Okklusion (gemessen an der DNA- Synthese (3(H)-Thymidine Uptake = TdrU)) im nicht-okkludierten Leberlappen vergleichbar mit der regenerativen Antwort 24 h nach  $\frac{2}{3}$  Hepatektomie war, obwohl der effektive Gewebsverlust nach  $\frac{2}{3}$  Okklusion dem einer  $\frac{1}{3}$  Hepatektomie entsprach. So unterscheidet sich den Autoren zufolge die DNA-Syntheseleistung der  $\frac{2}{3}$  Hepatektomie signifikant von der einer  $\frac{1}{3}$  Hepatektomie, so dass der reine Lebergewebeverlust als Begründung für die gleich starke regenerative Antwort nach  $\frac{2}{3}$  PH und  $\frac{2}{3}$  PBL nicht auszureichen scheint<sup>[50]</sup>.

Ein weiterer denkbarer Mechanismus, der das Ausmaß der Leberregeneration/ -atrophie beeinflussen könnte, wäre ein im okkludierten Leberareal bei noch vorhandenem ursprünglichen Leberausgangsvolumen unmittelbar stattfindender Verlust der Funktionalität der Hepatozyten nach portaler oder arterieller Okklusion<sup>[50]</sup>. Diesem steht jedoch entgegen, dass laut Mueller et. al, die Gen-Expression von Funktionsproteinen wie Albumin, Glucose-6-Phosphatase (G6P), Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) im portal okkludierten Leberareal nach  $\frac{2}{3}$  PBL innerhalb des Zeitraums von 1h – 196 h im Vergleich zur Schein-OP nahezu unverändert bleibt, so dass eine ausreichende funktionelle Kapazität der Hepatozyten im okkludierten Leberareal anzunehmen ist<sup>[62]</sup>. Zeichen einer Leberdysfunktion nach partieller portaler Okklusion konnten anhand der erhobenen Serumparameter (Quick, Albumin) beim Mini-Pig-Modell ebenfalls nicht festgestellt werden (Daten nicht gezeigt). Daher erscheint ein unmittelbarer Verlust an funktioneller Kapazität im portal deprivierten Lebergewebe eher unwahrscheinlich zu sein. Eine weitere Hypothese ist, dass auch hämodynamische Faktoren wie Veränderungen der hepatischen Durchblutungshomöostase zur Induktion der Leberregeneration beitragen. So stellten Müller et al. die Hypothese auf, dass durch eine Steigerung der portalen Perfusion und dem daraus resultierenden stärkeren portalvenösen Druck die restperfundierten Hepatozyten infolge von Druck- und Scherkräfte aus der G0-Phase in die teilungsfähige Zellzyklusphase überführt werden<sup>[62]</sup>. Diese Theorie wird unterstützt durch Ergebnisse aus experimentellen Studien am Kleintier. Dabei beschrieben Goto et al. einen direkten Zusammenhang zwischen einem gesteigerten Pfortaderfluss und gesteigerter Regeneration im zugehörigen nicht-okkludierten Leberlappen<sup>[28]</sup>. In einer Studie von Kin et al. zeigte

sich nach erweiterter Hepatektomie anhand klinischer Daten zur Dopplersonographie ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen portaler Strömungsgeschwindigkeit und Leberwachstum<sup>[37]</sup>. So wird vermutet, dass ein Anstieg des portalen Flusses das Ausmaß der regenerativen Antwort im nicht-okkludierten Leberlappen bzw. Leberrestgewebe beeinflussen könnte<sup>[28]</sup>. Nach portaler Okklusion konnte in dieser Arbeit im nicht-okkludierten Leberlappen keine signifikante portale Strömungsgeschwindigkeitszunahme festgestellt werden. Hier zeigte sich lediglich eine signifikante Zunahme der portalen Strömungsgeschwindigkeit gegenüber der Arterienokklusionsgruppe, jedoch nicht gegenüber der Scheingruppe. Für dieses Ereignis fand sich keine Erklärung. Hinsichtlich der unauffälligen dauerhaften portalen Strömungsgeschwindigkeiten gegenüber der Scheingruppe könnte eine denkbare Begründung darauf basieren, dass etwaige stärker ausgeprägte Perfusionsveränderungen erst zu einem späteren Zeitpunkt auftreten und sich damit außerhalb des von uns gewählten Messintervalls befinden. Neben dem Anstieg der portalen Perfusion im nicht-okkludierten Leberlappen konnte von Kito et al. eine inverse signifikante Abnahme des arteriellen Flusses gemessen werden<sup>[40]</sup>. Diese reziproke Beziehung von arteriellem Fluss und Pfortaderfluss wurde bereits bei verschiedenen tierexperimentellen Studien bestätigt<sup>[46, 71]</sup> und wird als „hepatic arterial buffer response“ (HABR) bezeichnet. Diesbezüglich berichten Rocheleau et al, dass bei veränderten Absolutwerten hämodynamischer Parameter nach Ablauf regenerativer und atrophischer Prozesse eine relative Normalisierung der Volumen-/ Perfusionsverhältnisse erfolgt<sup>[71]</sup>. Daher wird von Rocheleau et al. vermutet, dass perfusionsbedingte Anpassungsvorgänge der Leber eine Rolle bei der Kontrolle der Lebermasse spielen könnten<sup>[71]</sup>. Nach Pfortaderokklusion konnte im Mini-Pig-Modell kein reziprokes Veränderungsmuster der portalen und arteriellen Perfusionsverhältnisse beobachtet werden. Jedoch erfolgte der Nachweis der oben genannten Befunde bei Rocheleau et al. 4 h und bei Kito et al. einen Tag nach Intervention, so dass die Messzeitpunkte dieser Studien außerhalb unserer Nachbeobachtungszeitpunkte lagen<sup>[40, 71]</sup>.

Als ein weiterer beeinflussender Faktor für das Ausmaß der Leberregeneration wird die Bildung von arteriellen und portalen Kollateralen diskutiert<sup>[32, 43]</sup>. In der portalen Okklusionsgruppe stellte sich in der ex-situ Angiographie im Übergangsbereich des nicht-okkludierten und okkludierten Leberareals eine deutliche und uniforme Bildung portaler Kollateralen dar, wobei eine partielle Rekanalisation der ehemals verschlossenen Pfortaderanteile erfolgte. Somit könnte die Fähigkeit zur Ausbildung eines portalen bzw.

arteriellen Kollateralensystems ein wesentlicher Faktor für die Regulation des Regenerationsausmaßes sein. Kaman et al. berichteten beim Grosstiermodell (Hausschwein, Hund) nach partieller Pfortaderokklusion über angiographisch nachweisbare portale und arterielle Kollateralen<sup>[32]</sup>. Nach partieller arterieller Okklusion wurde ebenfalls die Ausbildung eines intra- und extrahepatischen Kollateralensystems beschrieben, dessen Ausprägung in Abhängigkeit zum Ausmaß der Einschränkung der arteriellen Strombahn steht<sup>[32]</sup>. Diese Beobachtungen konnten in der ex-situ-Arteriographie der Arterienokklusionsgruppe bestätigt werden. Hier zeigte sich im Bereich der hilären Platte ein starkes Netz an arteriellen Kollateralgefäßen und Neokollateralen, welche die arteriellen Gefäße im okkludierten Leberlappen in der Peripherie rekanalisierten.

In den Versuchen dieser Arbeit zeigte sich nach portaler Teilokklusion eine Ausbildung von Kollateralen über den rechtsmedialen Lappen. So kann das kaum veränderte Lebervolumen dieses intermediären Leberlappens ein Hinweis für den Einfluss von Kollateralen auf Regenerations- und Atrophievorgänge der Leber sein. Dabei hat die Ausbildung von Kollateralgefäßen nach portaler Okklusion über eine dauerhafte Veränderung der portalen Perfusionshomöostase Einfluss auf das Ausmaß der regenerativen und atrophischen Antwort, was eine Limitierung des Regenerationsreizes der segmentalen Leberhypertrophie zur Folge haben könnte.

Die Morbidität nach portaler Teilokklusion ist mit lediglich ca. 2,2% gering<sup>[2]</sup>. Dabei zeigen sich geringfügige Komplikationen wie abdominelle Schmerzen, Fieber oder Übelkeit und Erbrechen, welche meist nur vorübergehend auftreten. Neben diesen postinterventionellen Symptomen, welche auch als Postembolisationssyndrom bezeichnet werden, zeigt sich meist zeitgleich eine leichte Erhöhung der Lebertransaminasen (GOT, GPT), die sich nach drei bis vier Tagen wieder normalisieren<sup>[14, 47]</sup>. Ferner zeigte sich seit der Etablierung des Verfahrens noch kein Fall einer direkt mit der Okklusion in Zusammenhang stehenden Mortalität. Diese gute Verträglichkeit der portalen Teilokklusion konnte auch in der Pfortaderokklusionsgruppe (E-Gruppe) beobachtet werden. So zeigten sich 4 Wochen nach Okklusion keine signifikanten histopathologischen Veränderungen des Leberparenchyms. Eine vorübergehende Erhöhung der Lebertransaminasen war in der E-Gruppe nach ca. drei Tagen rückläufig und normalisierte sich auf das Ausgangsniveau.

Leberarterienokklusionen werden in der klinischen Anwendung vielfach zur Kontrolle des Tumorwachstums von primären und sekundären Lebertumoren ausgeführt<sup>[5, 11, 20, 25, 98]</sup>. Dabei hat sich die superselektive arterielle Embolisation zur Größenkontrolle von

Lebertumoren im Rahmen der transarteriellen Chemoembolisation etabliert. Hier finden Gelatinschwämme, Mikroembolisationskügelchen, Polyvinylalkoholpartikel (PVA-Partikel) und autologe Blutkoagel Verwendung. Die Funktion der Leberarterie wurde bisher an verschiedenen Tiermodellen intensiv untersucht. Allen Studien ist gemein, dass der exakte Ort der Arterienokklusion einen wesentlichen Einfluss auf die Folgen der Okklusion hat. Der Verschluss der Arteria hepatica communis bei intakter A. gastroduodenalis hat über die Flussumkehr in der A. gastroduodenalis keine Folgen für die Leber. Die Durchtrennung der Arteria hepatica propria hingegen hat für die Leber der meisten Säugetiere weit reichende Konsequenz. Je nach individueller Anlage der Kollateralwege zeigen sich flächige Nekrosen der Leber mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion bis hin zu einem kompletten Ausfall der Leberfunktion. Eine partielle langstreckige Embolisation der arteriellen Gefäßversorgung ist hingegen in der Literatur wenig beschrieben. Vogl et al. beschrieben nach partieller arterieller Embolisation neben einer Leberregeneration eine gute Verträglichkeit des Verfahrens. Diese Beobachtungen widersprechen jedoch Ergebnissen, welche sich in Arterienembolisationsmodellen an Hunden und Rhesusaffen zeigten. So beschrieben Kishi et al. nach Lipidolembolisierungen der linken Leberarterie makroskopische wie mikroskopische fokal fibrotische, entzündliche und nekrotische Veränderungen der Gallengänge und des Leberparenchyms<sup>[39]</sup>. Die Stärke der Ausprägung dieser Veränderungen war dabei abhängig von der Stärke der Lipidolgabe. Doppman et al. verglichen in einer Studie an Rhesusaffen die kurzstreckige Embolisation der gesamten Leber mit der langstreckigen Embolisation des rechten Leberlappens sowie des gesamten arteriellen Leberstromgebiets. Dabei zeigte sich nach kurzstreckiger Embolisation ein asymptomatischer Verlauf ohne mikroskopisch und makroskopisch entzündliche Veränderungen des Leberparenchyms<sup>[23]</sup>. Nach langstreckiger Embolisation des rechten Leberlappens sowie des gesamten Leberstromgebiets wurde eine mikroskopisch fibrotisch, entzündlich nekrotische Veränderung des Leberparenchyms beschrieben. Des Weiteren zeigte sich angiographisch eine starke Kollateralisierung der okkludierten Arterien. Diese Beobachtungen zeigen sich ebenfalls klinisch bei Leberarterienthrombosen nach Lebertransplantationen<sup>[12]</sup>, nach versehentlicher Durchtrennung der rechten Leberarterie im Rahmen einer laparoskopischen Cholezystektomie<sup>[26, 29, 51, 66, 75, 80]</sup> sowie in seltenen Fällen nach selektiver arterieller Chemoembolisation (TACE) der Leber<sup>[54]</sup>. Infolge orthotoper Lebertransplantationen werden in 3-9 % der Fälle Leberarterienthrombosen beobachtet<sup>[79]</sup>. Dabei ist das Risiko zur Ausbildung einer Leberarterienthrombose multifaktorieller Genese<sup>[55]</sup>. Das klinische Erscheinungsbild stellt

sich verschieden dar und variiert zwischen einer leichten Erhöhung der Lebertransaminasen bis zur Ausbildung flächenhafter Leberzellnekrosen. Tritt eine Thrombose akut in den ersten Tagen nach der Transplantation auf, so hat dies eine massive Schädigung der Hepatozyten und der Gallengangsepithelien zur Folge, was zu einem akuten Transplantatversagen mit der Notwendigkeit einer Retransplantation führen kann. Weitere Folgen dieser massiven Leberparenchymschädigung können eine Sepsis, Leberabszesse und biliäre Komplikationen wie Gallengangsstenosen und Galleleckagen sein<sup>[12]</sup>. Bei frühzeitiger Diagnose kann jedoch durch schnelle Thrombektomie und Revision der Anastomose die Leberarterienthrombose in einigen Fällen erfolgreich therapiert werden<sup>[70, 74]</sup>. Im Falle einer sich spät ausbildenden Thrombose stellt sich der klinische Verlauf weniger symptomatisch dar. Die über einen längeren Zeitraum zunehmende Ischämie kann zu schwerwiegenderen ischämiespezifischen Komplikationen führen (Galleleckagen, Cholangitiden, Leberabszessen, Sepsis, Pankreatitis oder Stenosen der Gallengänge), wobei in manchen Fällen auch klinisch unauffällige Verläufe zu beobachten sind. So ist der langsame Verschluss der Leberarterie meist nur durch eine dezente Erhöhung der leberspezifischen Laborwerte zu diagnostizieren<sup>[12]</sup>.

Infolge selektiver Chemoembolisation der arteriellen Leberstrombahn (TACE) zeigen sich lediglich in 4,6 % schwerwiegende ischämiespezifische Komplikationen<sup>[84]</sup>. Ziel der selektiven Okklusion ist es, eine Größenwachstumskontrolle und Größenreduktion primärer und sekundärer Lebertumoren zu erlangen. Prädisponierende Faktoren für ischämische Komplikationen sind eine hohe Applikation von Cisplatin, ein hohes basales Bilirubin, ein erhöhter Quickwert und eine fortgeschrittene Leberzirrhose<sup>[15]</sup>. Bei der Ausbildung von Abszessen konnte in einigen Arbeiten eine Kontamination mit gramnegativen Darmbakterien beschrieben werden<sup>[36, 91]</sup>. Die Mortalität ist mit 2,4 % selten und meist auf eine Sepsis, ein akutes Leber- oder Nierenversagen, gastrointestinale Blutungen oder eine spontane Ruptur von HCC-Herden mit stärkerer Blutung zurückzuführen<sup>[5]</sup>.

Infolge der versehentlichen Durchtrennung der rechten Leberarterie im Rahmen einer laparoskopischen Cholezystektomie werden ischämische Komplikationen bei lediglich 0,4-0,6 % der operierten Patienten beobachtet<sup>[15]</sup>. In diesen Fällen liegt bei 12-32 % eine gleichzeitige Verletzung des Ductus hepaticus communis (DHC) vor<sup>[16, 21, 22, 56, 66, 78, 80]</sup>. Die Inzidenz der isolierten iatrogenen Durchtrennung der rechten Leberarterie wird hingegen mit ca. 7 % weitaus höher geschätzt<sup>[30]</sup>. So besteht die Hypothese, dass der oftmals asymptomatische Verlauf bei alleiniger Durchtrennung der rechten Leberarterie durch

Kollateralfluss bedingt ist<sup>[30, 77]</sup>. Dabei sind 2 große Kollateralkreisläufe bekannt. Das erste arterielle Kollateralsystem besteht aus Kollateralen zwischen dem rechten und linken Leberlappen, wobei der rechte Leberlappen in bis zu 30 % eine arterielle Kollateralperfusion über den linken Leberlappen erhalten kann<sup>[41, 52, 81]</sup>. Als zweites arterielles Kollateralsystem ist der arterielle Kapillarplexus entlang des DHC bekannt, welcher seine Blutzufuhr über Gefäße der Pfortader und A. gastroduodenalis erhält<sup>[52]</sup>.

In der AE-Gruppe zeigten sich nach langstreckiger partieller Embolisation des arteriellen Leberstromgebiets makro- und mikroskopisch flächenhafte Nekrosen, Abszesse und entzündliche Veränderungen der Gallenwege und des Leberparenchyms. Die in der AE-Gruppe beobachteten Komplikationen infolge der Okklusion entsprechen jenen Komplikationen, die von Kishi et al. und Doppman et al. beschrieben wurden und auch manchmal als Folge von Leberarterienthrombosen, nach TACE oder iatrogener Durchtrennung der rechten Leberarterie beobachtet werden. So könnten die stärkere Ausprägung und das häufigere Auftreten ischämischer Komplikationen bei der AE-Gruppe auf die plötzliche Okklusion eines großflächigen Leberareals zurückzuführen sein. Vergleichsweise kommt es bei selektiver Embolisation von HCC-Herden vor allem zur Okklusion von Tumorgewebe und nur in geringem Maße zur Okklusion gesunden Leberparenchyms. Im Fall der späten Leberarterienthrombose scheint die durch die langsame Ausbildung der Leberarterienthrombose bedingte Ischämie durch präformierte Kollateralgefäße in einem Großteil der Fälle kompensiert zu werden. Auch bei iatrogener Durchtrennung der rechten Leberarterie infolge laparoskopischer Cholezystektomie sind wahrscheinlich meist asymptomatische Verläufe aufgrund der arteriellen Reperfusion des minderperfundierten Leberareals über präformierte Kollateralsysteme zu beobachten. Ein symptomatischer Verlauf nach Durchtrennung der rechten Leberarterie mit Leberabszessen, Cholangitiden sowie Leberzell- und Gallengangsnekrosen scheint lediglich bei gleichzeitiger Schädigung der Kollateralsysteme zu erfolgen, indem der Kollateralfluss nicht mehr ausreicht um die arterielle Perfusion der Leber aufrecht zu erhalten. Folglich scheinen in der AE-Gruppe die ausgeprägten postinterventionellen entzündlichen Veränderungen der Gallenwege und des Leberparenchyms durch eine länger anhaltende Ischämie und nicht ausreichende Reperfusion durch präformierte Kollateralgefäße bedingt zu sein. Ferner ist eine arterielle Restperfusion von 25 % des Leberstromgebiets nach Okklusion wahrscheinlich nicht ausreichend, um eine suffiziente Reperfusion des okkludierten Leberanteils durch Kollateralfluss zu gewährleisten. Dabei könnte die Ausprägung entzündlich nekrotischer Veränderungen mit dem Ausmaß der

Embolisation und der Geschwindigkeit der Reperfusion in Zusammenhang stehen. Die gute Verträglichkeit der partiellen arteriellen Embolisation wie sie von Vogl et al. beschrieben wurde steht dabei im Widerspruch zu den Ergebnissen, welche in der AE-Gruppe und bei Doppman et al. nach langstreckiger Embolisation gemacht wurden. So ist bei Vogl et al. bei ausbleibender Äußerung zu histologischen Untersuchungen des Leberparenchyms nicht nachvollziehbar, ob im Patientenkollektiv nach arterieller Embolisation nekrotisch entzündliche Veränderungen des Leberparenchyms auftraten<sup>[88]</sup>. Die in der AE-Gruppe als Folge der Ischämie in den intrahepatischen Abszessen nachgewiesene Keimflora bestätigt die Erkenntnisse über die Keimkontamination, welche in intrahepatischen Abszessen nach TACE beschrieben wurden<sup>[17, 19]</sup>. Die Beobachtungen der entzündlich nekrotischen Veränderungen des Leberparenchyms und der Gallengänge in den okkludierten wie nicht-okkludierten Leberlappen könnten Folge eines Übergreifens und einer Streuung von Kontaminationskeimen vom okkludierten auf den nicht-okkludierten Leberlappen sein, wobei der vereinzelte Nachweis von nicht-leberabszesstypischen Keimen am ehesten als Kontamination nach Entnahme der Abstriche zu werten ist.

## **6. Zusammenfassung**

Das Regenerations- und Atrophieverhalten der Leber wurde anhand der Bestimmung des Gewichtsindex der verschiedenen Leberlappen ermittelt und zeigte nach langstreckiger portaler Okklusion bei konstantem Lebergesamtwicht eine signifikante Größenzunahme und -abnahme des nicht-okkludierten bzw. okkludierten Leberareals. Infolge der langstreckigen arteriellen Okklusion zeigten sich keine signifikanten Volumenveränderungen der verschiedenen Leberlappen.

In der ex-situ Angiographie wurde nach langstreckiger Pfortaderokklusion eine deutliche Ausbildung portaler Kollateralen zwischen dem nicht-okkludierten und okkludierten Leberareal festgestellt. Nach langstreckiger arterieller Okklusion zeigte sich ein ausgeprägtes Netz an Kollateral- und Neokollateralgefäßen, welche die ehemals okkludierten Leberlappen in der Peripherie rekanalisierte und verzögert kontrastierten.

Die duplexsonographische Untersuchung des nicht-okkludierten Leberlappens erbrachte unabhängig vom angewandten Interventionsverfahren zu keinem Messzeitpunkt eindeutige arterielle oder portale Perfusionsveränderungen. Im okkludierten Leberareal wurde dahingegen nach portaler Okklusion eine persistierende Reduktion der portalen Durchblutung festgestellt. Die arteriellen Perfusionsverhältnisse waren nach Pfortaderokklusion zu jedem Zeitpunkt regulär. Nach arterieller Okklusion zeigte sich in den okkludierten Leberlappen eine dauerhafte Reduktion der arteriellen Flussgeschwindigkeit. Die portalen Flussverhältnisse zeigten sich nach arterieller Okklusion in den okkludierten Leberlappen unauffällig.

Die histopathologische Untersuchung des Leberparenchyms und der Gallenwege zeigte nach arterieller Okklusion signifikante entzündliche und nekrotische Veränderungen des Leberparenchyms und der Gallenwege in den okkludierten und nicht-okkludierten Leberlappen. Nach portaler Okklusion konnten keine signifikanten histopathologischen Veränderungen gesehen werden.

Abschließend ist festzustellen, dass die partielle portale Okklusion gegenüber der partiellen arteriellen Okklusion das effektivere Verfahren hinsichtlich der Induktion einer Volumenzunahme im nicht-okkludierten Leberlappen ist. Zudem könnten, nach Auswertung der angiographischen und duplexsonographischen Daten, hämodynamische Einflussfaktoren eine Rolle bei der Leberregeneration spielen. Dabei scheinen jedoch weniger die Veränderungen der arteriellen als die der portalen Durchblutungshomöostase Wirkung auf die regenerativen und atrophischen Prozesse der Leber zu haben. So könnte das Ausmaß leberregenerativer und atrophischer Prozesse der Leber in Abhängigkeit zur

Intensität der Ausbildung von Kollateralen zwischen okkludiertem und nicht-okkludiertem Leberareal und der damit verbundenen Reperfusion der ehemals verschlossenen Strombahn stehen. Die Wirkungsmechanismen der etwaigen portalen Mehr- bzw. Minderperfusion des jeweiligen Organanteils auf die Leberregeneration und –atrophie konnten jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Hinsichtlich der Verträglichkeit scheint die partiell langstreckige portale Okklusion gegenüber der partiell langstreckigen arteriellen Okklusion im Vorteil zu sein. Dabei hat scheinbar die langstreckige arterielle Teilokklusion die Ausbildung von entzündlich nekrotischen Veränderungen im okkludierten wie nicht-okkludierten Leber- und Gallenwegssystem zur Folge. So ist hypothetisch eine suffiziente Reperfusion arteriell okkludierter Leberlappen über Kollateralsysteme bei langstreckiger arterieller Embolisation von 75 % des Leberstromgebiets nicht ausreichend genug möglich, um die Ausbildung ischämiebedingter Komplikationen zu kompensieren. Dementsprechend ist unserer Ansicht nach eine großflächige arterielle Teilembolisation der Leber zur Induktion regenerativer Prozesse sowie zur Tumorwachstumskontrolle nicht zu empfehlen. Eine klinische Anwendung der arteriellen Embolisation sollte nach unserer Auffassung somit nur bei selektiver Embolisation arterieller tumorversorgender Gefäße erfolgen.

## 7. Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

AE-Gruppe	Arterienembolisationsgruppe
bzw.	beziehungsweise
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
Cm	Zentimeter
Cm/s	Zentimeter/ Sekunde
E-Gruppe	Pfortaderembolisationsgruppe
F	French
g	Gramm
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
K-Gruppe	Kontrollgruppe (Scheinoperation)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LGI	Lebergewichtsindex
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
mmHg	Millimeterhektogramm
Min.	Minute
mg	Milligramm
n	Anzahl
OP	Operation
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
o. g.	Oben genannte
P	Alphafehler
RI	Resistance-Index
s	Standardabweichung
T0	Zeitpunkt vor Intervention (1. OP)
T1	Zeitpunkt 1h nach Intervention (1. OP)
T2	Zeitpunkt 28 Tage nach Intervention (2. OP)
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
vs.	Versus
ZVD	Zentralvenöser Druck

## 8. Literaturverzeichnis

1. Abdalla EK, H.M., et al., Portal vein embolization: Rationale, technique and future prospects. *Br J Surg.*, 2001. 88: p. 165–175.
2. Abulkhir et al., Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg*, 2008. 247(1): p. 49-57.
3. Al-Asfoor, A., et al., Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD006039.
4. Alberts, S.R., et al., Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol*, 2005. 23(36): p. 9243-9.
5. Almersjo, O., et al., Evaluation of hepatic dearterialization in primary and secondary cancer of the liver. *Am J Surg*, 1972. 124(1): p. 5-9.
6. André T, B.C., et al., Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. *N Engl J Med.* , 2004 Jun 3. 350(3): p. 2343-51.
7. Aoki, T., et al., Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*, 2004. 139(7): p. 766-74.
8. Aii, S., et al., Registries in Japan: current status of hepatocellular carcinoma in Japan. *Liver Cancer Study Group of Japan. Semin Surg Oncol*, 1996. 12(3): p. 204-11.
9. Azoulay, D., et al., Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*, 2000. 231(4): p. 480-6.

10. Azoulay, D., et al., Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg*, 2000. 232(5): p. 665-72.
11. Balasegaram, M., et al., Complete hepatic dearterialization for primary carcinoma of the liver. Report of twenty-four patients. *Am J Surg*, 1972. 124(3): p. 340-5.
12. Bhattacharjya, S., et al., Delayed hepatic artery thrombosis in adult orthotopic liver transplantation-a 12-year experience. *Transplantation*, 2001. 71(11): p. 1592-6.
13. Bismuth, H., et al., Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*, 1996. 224(4): p. 509-20; discussion 520-2.
14. Broering, D.C., et al., Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg*, 2002. 6(6): p. 905-13; discussion 913.
15. Chan, A.O., et al., A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2002. 94(6): p. 1747-52.
16. Chapman, W.C., et al., Postcholecystectomy bile duct strictures. Management and outcome in 130 patients. *Arch Surg*, 1995. 130(6): p. 597-602; discussion 602-4.
17. Chen, C., et al., Clinical and microbiological features of liver abscess after transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92(12): p. 2257-9.
18. Chiu, J.J., et al., Nitric oxide regulates shear stress-induced early growth response-1. Expression via the extracellular signal-regulated kinase pathway in endothelial cells. *Circ Res*, 1999. 85(3): p. 238-46.

19. Cohen, S.E., et al., Liver-spleen infarcts following transcatheter chemoembolization: a case report and review of the literature on adverse effects. *Dig Dis Sci*, 1997. 42(5): p. 938-43.
20. Dahl, E.P., et al., Transient hepatic dearterialization followed by intra-arterial 5-fluoruracil infusions as treatment for liver tumors. *Ann Surg*, 1981. 193(1): p. 82-8.
21. Davidoff, A.M., et al., Mechanisms of major biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg*, 1992. 215(3): p. 196-202.
22. Deziel, D.J., et al., Complications of laparoscopic cholecystectomy: a national survey of 4,292 hospitals and an analysis of 77,604 cases. *Am J Surg*, 1993. 165(1): p. 9-14.
23. Doppman, J.L., et al., Proximal versus peripheral hepatic artery embolization experimental study in monkeys. *Radiology*, 1978. 128(3): p. 577-88.
24. Elias, D., et al., Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. *Surgery*, 2002. 131(3): p. 294-9.
25. Fortner, J., et al., Treatment of primary and secondary liver cancer by hepatic artery ligation and infusion chemotherapy. *Ann Surg*, 1973. 178(2): p. 162-72.
26. Frilling, A., et al., Major bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy: a tertiary center experience. *J Gastrointest Surg*, 2004. 8(6): p. 679-85.
27. Gertsch, P., et al., Changes in hepatic portal resistance and in liver morphology during regeneration: in vitro study in rats. *Eur J Surg*, 1997. 163(4): p. 297-304.
28. Goto, Y., et al., Doppler estimation of portal blood flow after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *Ann Surg*, 1998. 228(2): p. 209-13.

29. Gupta, N., et al., Management and outcome of patients with combined bile duct and hepatic artery injuries. *Arch Surg*, 1998. 133(2): p. 176-81.
30. Halasz, N.A., Cholecystectomy and hepatic artery injuries. *Arch Surg*, 1991. 126(2): p. 137-8.
31. Imamura, H., et al., Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology*, 1999. 29(4): p. 1099-105.
32. Kaman, J., et al., A study of the plasticity of the arterial flow bed of pig's liver following partial or complete ligation of the hepatic artery. *Gegenbaurs Morphol Jahrb*, 1967. 110(3): p. 390-421.
33. Kawasaki, S., et al., Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery*, 1994. 115(6): p. 674-7.
34. Kemeny, N., Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist*, 2007. 12(7): p. 825-39.
35. Khatri, V.P., et al., Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surg Oncol*, 2007. 16(1): p. 71-83.
36. Kim, H.K., et al., Ischemic bile duct injury as a serious complication after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol*, 2001. 32(5): p. 423-7.
37. Kin, Y., et al., Doppler analysis of hepatic blood flow predicts liver dysfunction after major hepatectomy. *World J Surg*, 1994. 18(1): p. 143-9.
38. Kinoshita, H., et al., Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 1986. 10(5): p. 803-8.
39. Kishi, K., et al., Acute toxicity of lipiodol infusion into the hepatic arteries of dogs. *Invest Radiol*, 1994. 29(10): p. 882-9.

40. Kito, Y., et al., Doppler sonography of hepatic arterial blood flow velocity after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *AJR Am J Roentgenol*, 2001. 176(4): p. 909-12.
41. Koffron, A., et al., Failed primary management of iatrogenic biliary injury: incidence and significance of concomitant hepatic arterial disruption. *Surgery*, 2001. 130(4): p. 722-8; discussion 728-31.
42. Kokudo, N. and M. Makuuchi, Current role of portal vein embolization/hepatic artery chemoembolization. *Surg Clin North Am*, 2004. 84(2): p. 643-57.
43. Krupski, G., et al., [Formation of portal venous collaterals after ligation of the portal vein for induction of liver regeneration]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, 2002. 174(10): p. 1281-4.
44. Kubota, K., et al., Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology*, 1997. 26(5): p. 1176-81.
45. Lubienski, A., et al., [Long-term results of interventional treatment of large unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): significant survival benefit from combined transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and percutaneous ethanol injection (PEI) compared to TACE monotherapy]. *Rofo*, 2004. 176(12): p. 1794-802.
46. Lutt, W.W., Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol*, 1985. 249(5 Pt 1): p. G549-56.
47. Liu, H. and S. Zhu, Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *Am J Surg*, 2009. 197(5): p. 686-90.

48. Leung, T.K., et al., Anatomic and technical skill factor of gastroduodenal complication in post-transarterial embolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 280 cases. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(10): p. 1554-7.
49. Lambotte, L. et al., Control of rate and extent of the proliferative response after partial hepatectomy. *Am J Physiol*, 1997. 273(4 Pt 1): p. G905-12.
50. Lambotte, L. et al., The compensatory hyperplasia (liver regeneration) following ligation of a portal branch is initiated before the atrophy of the deprived lobes. *J Hepatol*, 2000. 32(6): p. 940-5.
51. Madariaga, J.R., et al., Corrective treatment and anatomic considerations for laparoscopic cholecystectomy injuries. *J Am Coll Surg*, 1994. 179(3): p. 321-5.
52. Majno, P.E., et al., Operative injury to the hepatic artery. Consequences of a biliary-enteric anastomosis and principles for rational management. *Arch Surg*, 1996. 131(2): p. 211-5.
53. Makuuchi, M., et al., Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*, 1990. 107(5): p. 521-7.
54. Marelli, L., et al., Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007. 30(1): p. 6-25.
55. Mas, V.R., et al., Hepatic artery thrombosis after liver transplantation and genetic factors: prothrombin G20210A polymorphism. *Transplantation*, 2003. 76(1): p. 247-9.
56. Mathisen, O., et al., Laparoscopic cholecystectomy: bile duct and vascular injuries: management and outcome. *Scand J Gastroenterol*, 2002. 37(4): p. 476-81.

57. Mazzaferro, V., et al., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996. 334(11): p. 693-9.
58. McLoughlin, J.M., et al., Resection of colorectal liver metastases: current perspectives. *Cancer Control*, 2006. 13(1): p. 32-41.
59. Michalopoulos, G.K. and M. DeFrances, Liver regeneration. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2005. 93: p. 101-34.
60. Morawietz, H., et al., Rapid induction and translocation of Egr-1 in response to mechanical strain in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1999. 84(6): p. 678-87.
61. Morsiani, E., et al., Haemodynamic and ultrastructural observations on the rat liver after two-thirds partial hepatectomy. *J Anat*, 1998. 192 ( Pt 4): p. 507-15.
62. Mueller, L., et al., The induction of the immediate-early-genes Egr-1, PAI-1 and PRL-1 during liver regeneration in surgical models is related to increased portal flow. *J Hepatol*, 2002. 37(5): p. 606-12.
63. Nagino, M., et al., Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. *Hepatology*, 1995. 21(2): p. 434-9.
64. Nagino, M., et al., Right or left trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma. *Surgery*, 1995. 117(6): p. 677-81.
65. Nagino, M., et al., Immediate increase in arterial blood flow in embolized hepatic segments after portal vein embolization: CT demonstration. *AJR Am J Roentgenol*, 1998. 171(4): p. 1037-9.
66. Nishio, H., et al., Right hepatic lobectomy for bile duct injury associated with major vascular occlusion after laparoscopic cholecystectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 1999. 6(4): p. 427-30.

67. Ogasawara, K., et al., Selective portal vein embolization with absolute ethanol induces hepatic hypertrophy and makes more extensive hepatectomy possible. *Hepatology*, 1996. 23(2): p. 338-45.
68. Patel, N.H., et al., Hepatic artery embolization: factors predisposing to postembolization pain and nausea. *J Vasc Interv Radiol*, 2000. 11(4): p. 453-60.
69. Paye, F., et al., Cytolysis following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 1999. 86(2): p. 176-80.
70. Pinna, A.D., et al., Urgent revascularization of liver allografts after early hepatic artery thrombosis. *Transplantation*, 1996. 62(11): p. 1584-7.
71. Rocheleau, B., et al., Hepatic artery buffer response following left portal vein ligation: its role in liver tissue homeostasis. *Am J Physiol*, 1999. 277(5 Pt 1): p. G1000-7.
72. Rous, P. and L.D. Larimore, Relation of the Portal Blood to Liver Maintenance : A Demonstration of Liver Atrophy Conditional on Compensation. *J Exp Med*, 1920. 31(5): p. 609-32.
73. Rozga, J., et al., Portal branch ligation in the rat. Reevaluation of a model. *Am J Pathol*, 1986. 125(2): p. 300-8.
74. Sakamoto, Y., et al., Rescue of liver grafts from hepatic artery occlusion in living-related liver transplantation. *Br J Surg*, 1999. 86(7): p. 886-9.
75. Schmidt, S.C., et al., Right hepatic lobectomy for recurrent cholangitis after combined bile duct and right hepatic artery injury during laparoscopic cholecystectomy: a report of two cases. *Langenbecks Arch Surg*, 2002. 387(3-4): p. 183-7.

76. Schoen, J.M., et al., Shear stress-induced nitric oxide release triggers the liver regeneration cascade. *Nitric Oxide*, 2001. 5(5): p. 453-64.
77. Sheldon, G.F. and R. Rutledge, Hepatic trauma. *Adv Surg*, 1989. 22: p. 179-93.
78. Sicklick, J.K., et al., Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: perioperative results in 200 patients. *Ann Surg*, 2005. 241(5): p. 786-92; discussion 793-5.
79. Stange, B.J., et al., Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl*, 2003. 9(6): p. 612-20.
80. Stewart, L., et al., Right hepatic artery injury associated with laparoscopic bile duct injury: incidence, mechanism, and consequences. *J Gastrointest Surg*, 2004. 8(5): p. 523-30; discussion 530-1.
81. Strasberg, S.M., et al., An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg*, 1995. 180(1): p. 101-25.
82. Sugawara, Y., et al., Preoperative portal embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 2002. 26(1): p. 105-10.
83. Takayasu, K., et al., Hepatic lobar atrophy following obstruction of the ipsilateral portal vein from hilar cholangiocarcinoma. *Radiology*, 1986. 160(2): p. 389-93.
84. Tarazov, P.G., et al., Ischemic complications of transcatheter arterial chemoembolization in liver malignancies. *Acta Radiol*, 2000. 41(2): p. 156-60.
85. Um, S.H., et al., Hemodynamic changes after ligation of a major branch of the portal vein in rats: comparison with rats with portal vein constriction. *Hepatology*, 1994. 19(1): p. 202-9.
86. Vauthey, J.N., et al., Comparison of outcome between extended and nonextended liver resections for neoplasms. *Surgery*, 1993. 114(5): p. 968-75.

87. Vauthey JN et al., Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*. 2000 May;127(5):512-9.
88. Vogl, T.J., et al., Initially unresectable hilar cholangiocarcinoma: hepatic regeneration after transarterial embolization. *Radiology*, 1998. 208(1): p. 217-22.
89. Vogl, T.J., et al., [Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results]. *Rofo*, 2007. 179(11): p. 1113-26.
90. Wakabayashi, H., et al., Effect of preoperative portal vein embolization on major hepatectomy for advanced-stage hepatocellular carcinomas in injured livers: a preliminary report. *Surg Today*, 1997. 27(5): p. 403-10.
91. Wang, M.Q., et al., [Investigation of bile duct injury after transcatheter arterial chemoembolization]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2005. 27(10): p. 609-12.
92. Wein, A., et al., Neoadjuvant treatment with weekly high-dose 5-Fluorouracil as 24-hour infusion, folinic acid and oxaliplatin in patients with primary resectable liver metastases of colorectal cancer. *Oncology*, 2003. 64(2): p. 131-8.
93. Weinbren, K., et al., The development of a proliferative response in liver parenchyma deprived of portal blood flow. *Br J Exp Pathol*, 1972. 53(1): p. 54-8.
94. Wigmore, S.J., et al., Postchemoembolisation syndrome--tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer*, 2003. 89(8): p. 1423-7.
95. Wung, B.S., et al., Modulation of Ras/Raf/extracellular signal-regulated kinase pathway by reactive oxygen species is involved in cyclic strain-induced early growth response-1 gene expression in endothelial cells. *Circ Res*, 1999. 84(7): p. 804-12.

96. Yao, F.Y., et al., Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl*, 2002. 8(10): p. 873-83.
97. Yuen, M.F., et al., Transarterial chemoembolization for inoperable, early stage hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh grade A and B: results of a comparative study in 96 Chinese patients. *Am J Gastroenterol*, 2003. 98(5): p. 1181-5.
98. Zike, W.L., et al., Hepatic artery ligation and cytotoxic infusion in treatment of liver neoplasms. *Arch Surg*, 1975. 110(5): p. 641-43. A

## **9. Anhang**

### **9.1 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich dem Direktor der Klinik für Hepatobiliäre und Viszerale Transplantationschirurgie, Herrn Prof. Dr. med. Björn Nashan für die Ermöglichung der Promotion in seiner Klinik danken.

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. med. J.-M. Pollok danke ich für die Unterstützung zur Promotion.

Herrn Dr. med. C. Wilms danke ich für seine sehr engagierte, umfassende und unverzichtbare Betreuung dieses Dissertationsprojektes, für seinen wertvollen Rat und die zahlreichen methodischen Hinweise, für unvergessliche Stunden im Schweinestall und die mittlerweile gute Freundschaft.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. D. C. Bröring danke ich ebenfalls für seine sehr engagierte Betreuung und seinen wertvollen Rat sowie bei der Unterstützung des Projekts.

Herrn Prof. Dr. med. K. Helmke und Herrn Dr. med. J. Herrmann danke ich für die Unterstützung bei der duplexsonographischen Messung der Leberperfusion sowie der anschließenden Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Prof. Dr. med. G. Krupski und Herrn Dr. med. A. Koops danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der Angiographien und Embolisationen.

Frau Dr. med. S. Koops danke ich für die Unterstützung in der ausführlichen histopathologischen Auswertung der Gewebeproben.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. L. Müller für seine sehr gute und unermüdliche Unterstützung sowie für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Dr. med. vet. J. Dimigen und seinen Mitarbeitern danke ich für die gute Zusammenarbeit während der tierexperimentellen Arbeit.

Danken möchte ich außerdem allen Mitarbeitern des Chirurgischen Forschungslabors für ihre Anleitung und Hilfestellungen im medizinisch-technischen Bereich. Hervorheben möchte ich insbesondere Frau S. Brillof und Frau S. Himpel, welche leider viel zu früh von uns gegangen ist.

Ein abschließendes Dankeschön an meine lieben Eltern und Marieluisse Matzel für Ihre allumfassende Unterstützung und Hilfe.

## **9.2. Lebenslauf**

### **Name**

Name Nils Heits  
Geburtsdatum 23.06.1981  
Geburtsort Emden

### **Schule**

1987 bis 1991 Grundschule Wolthusen in Emden  
1991 bis 1993 Orientierungsstufe Wallschule Emden  
1993 bis 2000 Johannes Althusius Gymnasium Emden  
16. Mai 2000 Erhalt der allgemeinen Hochschulreife

### **Zivildienst**

Oktober 2000 - September 2001 Zivildienst als Rettungssanitäter beim RKsH  
Emden

### **Studium**

2002 – 2008 Studium der Medizin in Hamburg

September 2004

#### **1. Staatsexamen in Hamburg**

Juni 2005

Beginn der Promotion in der Klinik für  
Hepatobiliäre und Viszerale Transplantations-  
chirurgie des Universitätskrankenhaus-  
Eppendorf in Hamburg

August 2007- August 2008

Praktisches Jahr in Pittsburgh (USA), Zürich  
(Schweiz) und Hamburg

Oktober 2008

#### **2. Staatsexamen in Hamburg**

Januar 2009

Assistenzarzt und wissenschaftlicher  
Mitarbeiter in der Klinik für Allgemeine und  
Thoraxchirurgie des Universitätsklinikum  
Schleswig Holstein Campus Kiel

### **9.3 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....