

Aus der Klinik und Poliklinik Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
des Zentrums für Radiologie und Endoskopie des  
**Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf**

Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Adam

**Pfortaderembolisation zur Induktion einer Hypertrophie des linkslateralen  
Segmentes vor erweiterter Rechtsresektion der Leber: Evaluation an 85  
Patienten**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Edita Ramčić-Hakimi  
Geb. am 14.06.1983 in Bijelo Polje (Montenegro)

Hamburg, 01/12

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.05.2012**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. G. Adam**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. C. Habermann**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. L. Fischer**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Maligne Raumforderungen der Leber	5
1.1.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	5
1.1.2 Cholangioläres Karzinom	6
1.2.3 Lebermetastasen	7
1.2 Leberanatomie	7
1.3 Pfortaderembolisation	9
1.4 Fragestellung	12
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>13</b>
2.1 Studiendesign	13
2.2 Datenerhebung	14
2.2.1 Erfassung der präinterventionellen Daten	14
2.2.2 Erfassung der interventionelle Daten	14
2.2.3 Erfassung der postinterventionelle Daten	14
2.3 CT-Volumetrie der Leber	15
2.4 Durchführung der Pfortaderembolisation	16
2.5 Prozedere nach der Embolisation	19
2.5 Chirurgische Resektion	20
2.6 Statistische Verfahren	22
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1 Verteilung der Fallzahlen 2000-2006	23
3.2 Verteilung der zugrunde liegenden malignen Grunderkrankung	23
3.3 Zugangswege	24
3.3.1 Technischer Erfolg im primären oder sekundären Ansatz	24
3.4 Komplikationen	25
3.5 Hypertrophierate der links-lateralen Segmentes	27
3.5.1 Abhängigkeit der segmentalen Hypertrophie vom Zugangsweg	28
3.5.2 Komplikationen	28

3.5.3 Embolisation von Segment IV	28
3.5.4 Vorschädigung der Leber	30
(a) Steatose	30
(b) portale Fibrose	32
3.5.5 Tumorentität	32
3.6 Operabilität	33
3.6.1 Subgruppenanalyse der operablen und nicht operablen Patienten	34
<b>4. Diskussion</b>	<b>36</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>43</b>
6. Abkürzungsverzeichnis	44
7. Literaturverzeichnis	45
8. Danksagung	54
9. Anhang	55
9.1 Abbildungsverzeichnis	56
9.2 Tabellenverzeichnis	57
10. Lebenslauf	58
11. Eidesstattliche Erklärung	59

# 1. EINLEITUNG

Die Fortschritte und die weite Verbreitung der bildgebenden Verfahren führen zunehmend zum Nachweis fokaler Raumforderungen in der Leber (Geier et al. 2001). Durch die verbreitet im Rahmen einer Routineuntersuchung oder während der Abklärungen anderer Grunderkrankungen eingesetzte Sonografie werden Raumforderungen der Leber häufig als Zufallsbefund entdeckt (Geier et al. 2001).

Andererseits weisen in 80% der Fälle Patienten mit malignen Primärtumoren bereits synchrone Lebermetastasen auf (Helmberger et al. 1999). Der Nachweis oder auch Ausschluss von Lebermetastasen ist prognostisch entscheidend und bestimmt entscheidend den Therapieverlauf. Die bildgebende Diagnostik hat somit die zentrale Aufgabe, die Lebermetastasen sicher nachzuweisen bzw. auszuschließen. Bei der Abklärung von Lebermetastasen müssen die Stärken und Schwächen der unterschiedlichen diagnostischen Verfahren bedacht werden. Nicht zuletzt muss dabei der ökonomische Aspekt berücksichtigt werden. Zurzeit ist die Computertomografie die am meisten eingesetzte und verbreitete Methode zur Abklärung von fokalen Leberläsionen (Helmberger et al. 1999). Allerdings hat sich gezeigt, dass die durch Gd-EOB-DTPA (Gadoxetic Acid Disodium–Enhanced) verstärkte Magnetresonanztomographie der Spiral-Computertomographie und auch der nativen MRT beim Nachweis fokaler maligner Leberläsionen überlegen ist (Raman et al. 2010).

## 1.1 Maligne Raumforderungen der Leber

Im Folgenden sind die Tumorentitäten, die im beschriebenen Patientenkollektiv vertreten waren, kurz zusammengefasst:

### 1.1.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Die primären malignen Lebertumoren gehören weltweit zu den vierthäufigsten Malignomen (Parker et al. 1996). Mit Abstand am häufigsten ist dabei das hepatozelluläre Karzinom. Es variiert in seiner Inzidenz jedoch in den verschiedenen Regionen. Während es in den USA und Europa eher selten vorkommt, ist es in Afrika und Asien besonders häufig (Berdel et al. 2004). Das HCC entwickelt sich in über 90% der Fälle auf dem Boden einer Leberzirrhose (Semela und Heim 2008). Das

größte Risiko ein HCC zu entwickeln, haben Patienten mit einer chronischen Hepatitis B oder C, aber auch Alkoholabhängige oder Patienten mit einer Leberzirrhose auf dem Boden einer metabolischen Speichererkrankung der Leber (Hämochromatose, Morbus Wilson etc.) haben ein erhöhtes zirrrosebedingtes Risiko für die Entwicklung eines HCC. Das Aflatoxin B1 fördert durch dessen zytotoxische Effekte die Entwicklung eines HCC (Berdel et al. 2004, Piper 2007, Semela und Heim 2008). Das HCC wächst solitär, multizentrisch oder diffus infiltrierend. Klinisch kann ein Druckschmerz im rechten Oberbauch vorhanden sein. Gewichtsverlust, Aszites, eventuell auch ein tastbarer Tumor können weitere Symptome sein. Im Labor zeigen sich typischerweise erhöhte Alpha-Fetoprotein-Werte (AFP). Jedoch kann das HCC auch ohne Erhöhung des AFPs auftreten (Piper 2007). Am häufigsten metastasiert das HCC in Lunge und Knochen (Bohrer und Layer 2007). Desweiteren ist das Fibrolamelläre Karzinom (FLC) vom HCC zu differenzieren. Es ist eine dem HCC ähnliche eigene Entität von etwas geringerer Malignität. (Liu et al. 2009). Die Prognose ist insgesamt besser. Frauen und Männer sind von der Erkrankung ungefähr gleich häufig betroffen, die betroffenen Patienten sind durchschnittlich meist jünger als solche mit HCC. Anders als das HCC zeigt das FLC keine Assoziation mit Leberzirrhose und Hepatitis, die AFP-Werte sind hier zumeist normal (Piper 2007).

### **1.1.2 Cholangioläres Karzinom (CCa)**

Auch das cholangioläre Karzinom gehört zu den primären Lebertumoren. Es macht insgesamt 4% der Malignome der Leber aus (de Groen PC et al, 1999). Es kommt extra- und intrahepatisch vor. Die intrahepatischen Malignome gehen von den kleinen und mittleren, die extrahepatischen von den großen Gallengängen aus. Die extrahepatischen Karzinome werden nach ihrer Lage zur Leberpforte und Papille in ein oberes, mittleres und unteres Drittel eingeteilt. Im oberen Drittel finden sich die Klatskin-Tumoren, die Hepatikusgabelkarzinome. Die Einteilung erfolgt nach Bismuth. Die Ätiologie des CCa ist im Detail noch nicht geklärt. Als Risikoerkrankungen gelten Choledochuszysten, Choledochussteine, die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und parasitäre Erkrankungen der Gallenwege. Abhängig von der Lokalisation des Tumors ist die Symptomatik variabel. Häufig fallen sie erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Ein schmerzloser Ikterus oder eine schmerzhaft vergrößerte Gallenblase können als Symptome auftreten (Berdel et al, 2004, Piper 2007).

### 1.1.3 Lebermetastasen

Metastasen sind mit 45% die häufigsten malignen Tumoren der Leber (Boozari et al. 2007). Sie treten zumeist im Rahmen extrahepatischer Tumorerkrankungen auf (Kolonkarzinom, etc.). Nach den lokoregionären Lymphknoten ist die Leber das zweithäufigste Ziel für einen metastatischen Befall (Scanlon und Murthy 1991). Die Lebermetastasen machen in Europa 90% der malignen Raumforderungen aus (Bohrer und Layer 2007). Am häufigsten findet man dabei Metastasen kolorektaler Karzinome (30%), einen häufigen metastatischen Befall findet man des Weiteren beim Magen-, Mamma-, und Bronchial-Karzinom (Bohrer und Layer 2007).

Die Metastasierung erfolgt direkt über die V. portae in die Leber oder über die A. hepatica. Bei gastrointestinalen Tumoren überwiegt wegen ihres venösen Abflusses die Metastasierung über die Pfortader. Die malignen Raumforderungen in der Leber machen typischerweise keine bzw. unspezifische Beschwerden.

40-70% der Kolonkarzinome entwickeln Lebermetastasen (Bechstein und Golling 2005). 15-20 % der Patienten haben bereits bei Erstdiagnose einer Tumorerkrankung hepatische Metastasen (Konopke und Saeger 2003).

Tab.1 Verteilung der malignen Raumforderungen der Leber in Europa (Bohrer und Layer, 2007)

Lebermetastasen	90 %
HCC	8,5 %
CCa	1 %
Sarkome	<0,2 %
Fibrolammeläres Karzinom	<0,1 %

### 1.2 Leberanatomie

Für alle Eingriffe an der Leber und insbesondere auch an der Pfortader sind gute anatomische Kenntnisse der Leberanatomie erforderlich. Die Leber lässt sich nach morphologischer und funktioneller Anatomie einteilen. Nach der morphologischen/anatomischen Einteilung ist sie an der Vorderseite durch das Lig. falciforme in einen linken und einen rechten Leberlappen unterteilt. Die funktionelle Leberanatomie richtet sich an den Gefäßstrukturen der Leber aus, an der V. portae, an der A. hepatica und an den Gallengängen. Es hat sich das Einteilungssystem

nach Couinaud aus dem Jahr 1957 bewährt (Couinaud 1957). Hierbei wird die V. portae bis in den Leberhilus von der A. hepatica und dem Ductus hepaticus begleitet. Die Vena portae teilt sie sich in zwei Hauptäste, in einen Ramus dexter für den rechten Leberlappen und einen Ramus sinister, für den linken Leberlappen, den Lobus caudatus und Lobus quadratus. Anatomische Varianten der Pfortader finden sich in 10-15% der Fälle (Atri et al. 1992). Sie sind zwar selten, im Einzelfall ist es aber wichtig, diese zu erkennen. In einem geringen Teil der Fälle teilt sich die Pfortader zentral nicht in zwei Hauptäste, sondern direkt in drei kräftige Hauptäste auf, welches als Trifurkation bezeichnet wird (Madoff et al. 2002). Jeder Ast der Pfortader hat sein eigenes Versorgungsgebiet, welches einem Lebersegment entspricht. Somit kann ein Lebersegment ohne die Funktion der restlichen Leber zu gefährden, operativ entfernt werden. Entsprechend den extra- und intrahepatischen Aufzweigungen der Pfortader ergeben sich somit 8 Segmente. Sie werden ausgehend vom Lobus caudatus im Uhrzeigersinn nummeriert. Der rechte Leberlappen besteht aus den Segmenten V-VIII, der linke Leberlappen aus I-IV. Das Lig. falciforme und Lig. teres hepatis grenzen Segment IV von Segment II und III ab (Couinaud 1957).

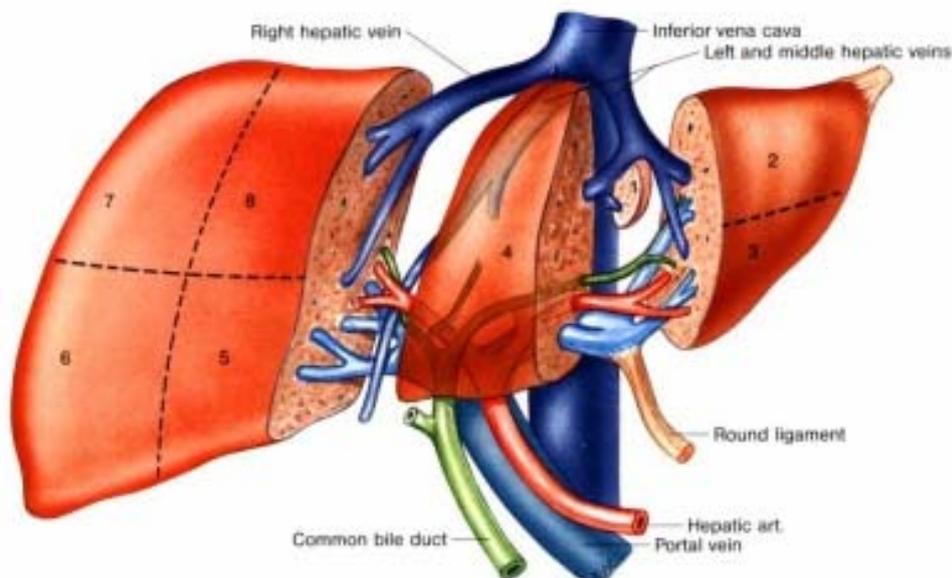


Abb.1: Lebersegmenteinteilung nach Couinaud

[UKE (2011) Aufbau der Leber. [Online im Internet.] URL: [http://www.uke.de/kliniken/hepatobiliaere-chirurgie/index\\_8936.php?id=-1\\_-1\\_-1&as\\_link=http%3A//www.uke.de/kliniken/hepatobiliaere-chirurgie/index\\_8936.php#ltx1](http://www.uke.de/kliniken/hepatobiliaere-chirurgie/index_8936.php?id=-1_-1_-1&as_link=http%3A//www.uke.de/kliniken/hepatobiliaere-chirurgie/index_8936.php#ltx1); abgerufen am 13.06.11.

### 1.3 Pfortaderembolisation

Die Pfortaderembolisation ist ein etabliertes Verfahren zur Vergrößerung der funktionellen Reserve des Leberparenchyms, welches nach einer erweiterten Leberresektion verbleibt (Abdalla et al. 2001, Madoff et al. 2002, Makuuchi et al. 1990). Sie macht sich die Regenerationsfähigkeit der Leber zu nutze. Dieses Phänomen hatten zuerst Rous und Larimore im Jahre 1920 beschrieben (Rous und Larimore 1920). Diese hatten die Pfortader von Kaninchen ligiert und beobachtet, dass der Lappen, dessen Blutzufuhr unterbunden wurde, atrophierte, der andere jedoch, dessen Blutzufuhr nicht unterbunden wurde, hypertrophierte. Dieser Ansatz der Pfortaderembolisation wurde 1986 von Kinoshita et al. in Japan wiederentdeckt und am Menschen eingeführt (Kinoshita et al. 1986).

Am Universitätsklinikum Eppendorf wird das Verfahren seit Mitte der 1990er Jahre durch die Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie erfolgreich durchgeführt. Die Pfortaderembolisation kommt bei Patienten mit primären oder sekundären malignen Raumforderungen der Leber zum Einsatz. Primäres Ziel ist es, eine Hypertrophie des gesunden Leberanteils zu induzieren. Indiziert ist dieser spezielle Therapieansatz dann, wenn das geschätzte Restlebervolumen der Segmente II und III für eine angesetzte Hemihepatektomie zu klein ist (Madoff et al. 2003). Bei der Prozedur wird der portalvenöse Fluss der von Tumor befallenen Lebersegmente von der Perfusion abgeschnitten. Neben der Hypotrophie, die im tumortragenden Teil eingeleitet wird, führt die Unterbrechung des portalvenösen Flusses auch zum Regenerationsreiz in der Leber (Schalm et al. 1956, Takayasu et al. 1986). Die Konsequenz ist eine Hypertrophie des nicht embolisierten (links-lateralen) Leberanteils, welches über verschiedene Mediatoren druck- und volumenvermittelt einsetzt. Die Hepatozyten sind in der Lage sich zu dedifferenzieren und klonal zu expandieren. Es kommt zu einer Hyperplasie und Hypertrophie des Gewebes (Abdalla et al. 2001). Wachstumsfaktoren induzieren und kontrollieren das Wachstum. Der wichtigste Wachstumsfaktor ist der Hepatocyte Growth Factor, HGF. Andere wichtige Faktoren sind Transforming Growth Factor-  $\alpha$ , TGF- $\alpha$ , und Zytokine, wie z.B. Tumor Necrosis Factor, TNF und Interleukin-6 (Madoff et al. 2002).

In früheren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass bei Embolisation der gesamten rechten Leber inklusive des vierten Segmentes gegenüber der Technik ohne

Einschluss des vierten Segmentes möglicherweise eine größere Hypertrophie des links-lateralen Segmentes erreicht werden kann (Krupski et al. 2002). Im Anschluss an die Pfortaderembolisation kann eine erweiterte Hemihepatektomie durchgeführt werden, bei der der befallene Lappen entfernt wird. Der gesunde hypertrophierte linke Leberanteil kann anschließend die Leberfunktion übernehmen.

Hauptindikation zur Pfortaderembolisation ist eine initial zu gering vermessene Größe des nach der (erweiterten) Hemihepatektomie verbleibenden linken Leberlappens. Aus einer zu geringen Restlebergröße können sich operative und postoperative Komplikationen ergeben. In einzelnen Studien zur Pfortaderembolisation lag es Riskoprofil so, dass bei 80 % der zu operierenden Patienten das prospektive Restvolumen der Leber initial so klein war, dass unmittelbar ein postoperatives Leberversagen zu erwarten war (Heinemann et al. 1999). Die Pfortaderembolisation ist eine effektive Methode zur Vergrößerung des Lebervolumens, durch welche ein postoperatives Leberversagen vorgebeugt werden kann (Abulkhir et al. 2008).

Insgesamt gibt es individuell keine einheitlich akzeptierte Berechnungsformel dazu, wie viel das minimale hepatische Volumen betragen muss - weder für Patienten mit chronischen Leberparenchymschäden noch mit gesundem Lebergewebe. Allgemeiner Konsens ist, dass beim Gesunden bis zu 75% des Lebergewebes reseziert werden können (Makuchi et al. 1990, de Baere et al. 1993, de Baere et al. 1996). Mit einer CT-Volumetrie kann das voraussichtliche Lebervolumen geschätzt werden, indem die Segmente II+III (bzw. Segment I-IV) vermessen und zum Lebergesamtvolumen in Verhältnis gesetzt werden:

Prospektives Leberrestvolumen (future liver remnant, FLR)

Lebergesamtvolumen (total liver remnant, TLV)

Das Lebergesamtvolumen (TLV) kann folgendermaßen berechnet werden:

Lebergesamtvolumen (TLV) =  $-794 + 1,267 \times \text{Körperoberfläche}$   
(Vauthey et al. 2002).

Wichtig ist aber stets zu klären, ob und wie weit die Leberfunktion beeinträchtigt ist.

Wenn das Lebergewebe in irgendeiner Form vorgeschädigt ist (z.B. durch Zirrhose oder Cholestase), so sollte das prospektive Leberrestvolumen (FLR) im Verhältnis zum initialen Lebergesamtvolumen (TLV) im Optimalfall über 40% liegen, und nicht bei über 25% (wie beim nicht vorgeschädigten Parenchym) (Vauthey et al. 2000, Shimamura et al. 1997, Lee et al. 1993, Kubota et al. 1997, Azoulay et al. 2000).

In der oben aufgeführten Berechnungsformel für das Lebergesamtvolumen geht die Körperoberfläche ein. Als Annäherung an diese Formel, wurde im Universitätsklinikum Eppendorf das Körpergesamtwicht zur Abschätzung des prospektiven Leberrestvolumens verwendet. Als Leitlinie gilt, dass das prospektive Leberrestvolumen mehr als 0,5% des Körpergesamtwichtes bei Lebergesunden betragen sollte, bei vorgeschädigter Leber mindestens mehr als 0,8%, Unterhalb dieser Grenze ist ein postoperatives Leberversagen deutlich häufiger zu erwarten (Broering et al. 2002, Heinemann et al. 1999, Jaeck et al. 2004, Makuuchi et al. 1990, Fusai et al. 2003).

Am Universitätsklinikum Eppendorf hat sich die Pfortaderembolisation als fester Bestandteil der Therapie bei geplanter erweiterter Rechtsresektion etabliert und es liegt eine langjährige Erfahrung mit diesem Prozedere vor. Die Arbeit dient dabei der Beantwortung der folgenden Gesichtspunkte:

## 1.4 Fragestellung

- Wie hoch ist die technische primäre Erfolgsrate bei der Pfortaderembolisation?  
Wo liegen Probleme und Komplikationen?
- Bei wie vielen Patienten und in welchem Zeitintervall ist eine effektive Operabilität durch die induzierte Leberhypertrophie zu erreichen und welches Resektionsverfahren wurde dann durchgeführt?
- Ergeben sich Unterschiede der Hypertrophierate bezogen auf die mögliche Lebervorschädigung (Zirrhose), die Malignomentität, den Umfang bzw. die Vollständigkeit der Pfortaderembolisation im Grenzbereich zum Leberrestgewebe (insbesondere Umfang der Embolisation am Lebersegment IV), und auf den interventionellen Zugangsweg (ventral subxiphoidal oder lateral interkostal)?
- Bei wie vielen Patienten und aus welchen Gründen war eine Resektabilität letztlich nicht erreichbar?

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Analyse basiert auf den Daten zu allen Patienten mit primären oder sekundären Lebertumoren, in der Zeit von Anfang 2000 bis Ende 2006 in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum Eppendorf von den chirurgischen Kollegen aus der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie für eine Pfortaderembolisation vorgestellt wurden. Das untersuchte Kollektiv umfasste 85 Patienten. Darunter waren 27 Frauen im Alter von 45-76 Jahre (durchschnittlich 60,5 Jahre) und 58 Männer im Alter von 34-82 Jahre (durchschnittlich 66 Jahre).

Einschlusskriterium war dabei ein präoperativ zu geringes Volumen des links lateralen Segmentes vor einer kurativ angesetzten Hepatektomie, weswegen für den Patienten eine Pfortaderembolisation vorgesehen wurde.

Ausschlusskriterien waren die allgemeinen Kontraindikationen für die Durchführung einer angiographischen Prozedur wie eine hochgradige Niereninsuffizienz, schwere Kontrastmittelallergie oder schwere Gerinnungsstörung. Als absolute Kontraindikationen galten das Vollbild einer portalen Hypertension sowie ein ausgedehnter Tumorthrombus im Bereich der ipsilateralen portalen Vene (Madoff et al. 2002, Madoff et al. 2005). Ausgeschlossen wurden des Weiteren Patienten, die einen Tumorbefall im voraussichtlichen Restleberanteil, einen schweren Leberschaden (fortgeschrittene Zirrhose) insbesondere im linkslateralen Segment, sowie extrahepatisch Fernmetastasen aufwiesen. Diese Abklärung erfolgte mittels einer abdominellen CT, die auch der volumetrischen Erfassung des initial zu geringen links-lateralen Lebervolumens diente. Letztlich wurde auch individuell in chirurgisch-radiologischer Besprechung über die Notwendigkeit einer Pfortaderembolisation vor einer Rechtsresektion entschieden.

## **2.2 Datenerhebung**

Zur Durchführung der Studie wurden die Daten retrospektiv erhoben. Dies erfolgte durch Auswertung der Krankenakten, von radiologischen Befunden und Bildern sowie von Pathologiebefunden.

### **2.2.1 Erfassung der präinterventionellen Daten**

Zur Erfassung von präinterventionellen Daten dienten die Anamnese und körperliche Untersuchung. Hierbei wurden das Alter, das Geschlecht, die Körpergröße, das Gewicht sowie die zugrunde liegende maligne Erkrankung erhoben. Vor der Intervention wurde eine Blutentnahme vorgenommen (Hämoglobin, Hämatokrit Erythrozyten, MCV, MCH, MCHC, Leukozyten, Thrombozyten, INR, Quick, PTT, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin gesamt, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, GLDH, GGT, panreasspezifische Amylase, CK gesamt, CRP). Vor Durchführung der Pfortaderembolisation erfolgte eine Spiral-CT zur Bestimmung des Lebervolumens der Segmente II und III.

### **2.2.2 Erfassung der interventionellen Daten**

Zu den interventionell erfassten Daten gehörte der Zugangsweg (subxiphoidal, rechts intercostal, transmesenterial). Zudem wurden die während der Intervention aufgetretenen Komplikationen festgehalten und diese in die Schweregrade leicht und schwer eingeteilt.

### **2.2.3 Erfassung von postinterventionellen Daten**

Das Blutbild, die Entzündungs-, Gerinnungs-, Nieren-, Leber- und Cholestaseparameter wurden erfasst. Es erfolgte die Bestimmung des Volumens der Segmente II und III. Ebenfalls wurden neue wichtige Befunde erhoben (z.B. neue Metastasen, Größenprogress der Leber Raumforderung etc.). In der retrospektiven Auswertung der dokumentierten angiographischen Bilder wurde zudem der Grad der Vollständigkeit der Embolisation des Segmentes IV kategorisiert. Dies erfolgte durch Auswertung aller DSA-Bilder und Befunde - sowie teilweise auch der CT-Bilder - durch einen in der Pfortaderembolisation erfahrenen interventionellen Radiologen, der bezüglich der weiteren Ergebnisse verblindet wurde. In Annäherung zu den Graden der Vollständigkeit der Embolisation erfolgte die Einteilung in sechs Kategorien: 0% (keine Embolisation von Segment IV), 20%, 40%, 60%, 80% und

100%, vollständige Embolisation aller Segment IV zuordenbarer Perfusionsabschnitte. Es wurden ferner das Erreichen der Operabilität sowie die durchgeführten Operationsverfahren festgehalten. Des Weiteren wurden retrospektiv vorliegende Leberhistologieproben/Leberresektate auf das Vorliegen und das Ausmaß der Leberverschädigung mithilfe einer Oberärztin in der Pathologie des Universitätsklinikums Eppendorf untersucht und bewertet.

### 2.3 CT-Volumetrie der Leber

Die Computertomographie der Leber erfolgte an einem 16- oder 64-Zeilen-Spiral-CT nach standardisiertem Protokoll der Kontrastmittelapplikation von 120 ml Imeron 300 (Bracco, Konstanz) mit einer Flussgeschwindigkeit von zumindest 2,5 ml/s. Nach einem Kontrastmitteldelay von 90 s erfolgte die Volumendatenerfassung (bei 120 kV und mindestens 180 mAs) von der Zwerchfellkuppel bis zum Leberunterrand mit einer Kollimation 16 x 1,5 mm bzw. 64 x 0,625 mm und einem Tischvorschub von 5 mm. Für die primäre Bildrekonstruktion wurden in einer Schichtdicke von 5 mm mit einem Inkrement von 5 mm mit einem weichen Faltungskern (B-Filter, Matrix 512, Festereinstellung WW 360, WC 60 HE) Schnittbilder in axialer Ebene erstellt.

Die Volumetrie erfolgte an einer zugelassenen CT-Auswertekonsole durch manuelle Kontur-Bestimmung des tumorfreien links-lateralen Leberlappens in allen 5mm-Schichten und durch Verrechnung des Volumeninhaltes dieser Flächenwerte gemäß folgender Gleichung:

$$\text{Volumen} = \sum \text{Flächen } A_1 - A_n \times \text{Schichtdicke}$$

[ml]~[cm<sup>3</sup>]      [cm<sup>2</sup>]      [cm]

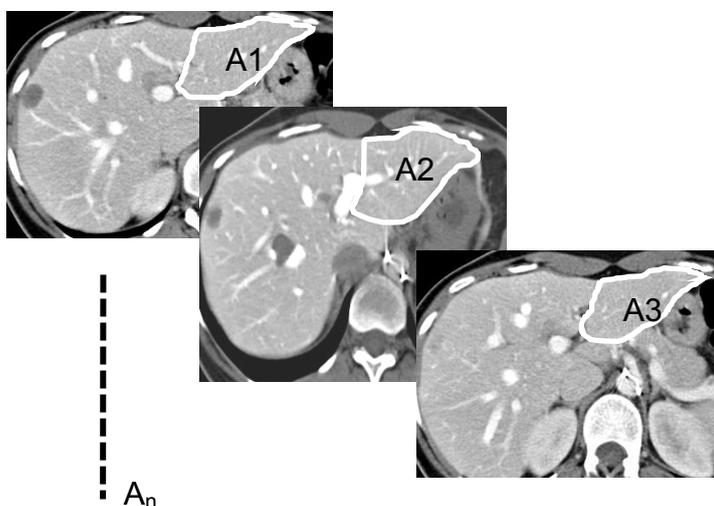


Abb. 2 CT-Volumetrie: Beispielhafte Flächenmessungen (A)

Bei der Bestimmung der Volumengrenzen orientierte man sich an dem Lig. falciforme, welches dem Segment II und III angrenzt, sowie an der Gallenblase, die das IV. Segment von dem rechten Leberlappen abgrenzt und an der mittleren Lebervene. Nicht in die Volumetrie wurden große Gefäße, wie die V. cava und die V. portae, einbezogen. Die Volumetrie diente der Bestimmung der voraussichtlichen Restleber (Segmente II und III).

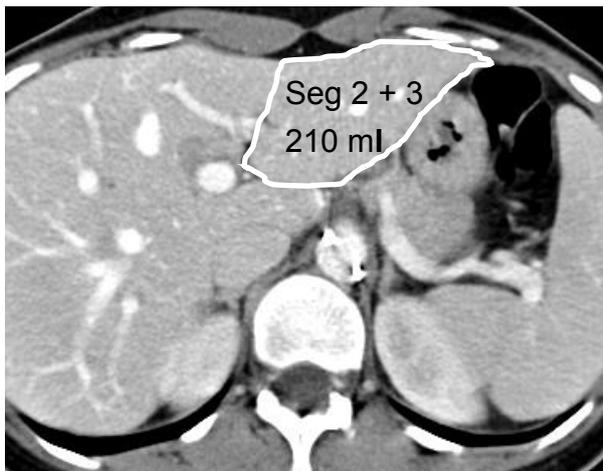


Abb. 3) CT in portalvenöser Perfusionsphase. Manuell eingezeichneter Umriss der Lebersegmente II und III vor Pfortaderembolisation

## 2.4 Durchführung der Pfortaderembolisation

Vor dem interventionell radiologischen Eingriff erfolgte die Beurteilung der Leber mittels Computertomographie hinsichtlich der Tumorausbreitung sowie des Lebervolumens wie beschrieben. Vor der Untersuchung wurde eine Blutentnahme vorgenommen, wobei das Blutbild, die Blutgerinnung und die Standardwerte der klinischen Chemie kontrolliert wurden. Wenn das Serum-Bilirubin über 3,0mg/dl lag, wurde vor der Pfortaderembolisation zunächst für eine externe biliäre Drainage mittels PTCD gesorgt.

Vor Beginn der Intervention wurde eine ausreichende Analgosedierung mit intravenöser Gabe von 2,5 mg bis 5,0 mg Midazolom (Dormicum, Fa. Roche, Grenzach-Wyhlen) sowie Piritramid (Dipidolor, Janssen-Cilag, Neuss) oder Pethidin (Dolantin, Sanofi Aventis, Frankfurt a.M.) bedarfsadaptiert hergestellt. Die Intervention fand unter sterilen Bedingungen statt. Es gab dabei zwei mögliche Zugänge zum Pfortadersystem: subxiphoidal und rechts interkostal. Insgesamt

bevorzugt wurde der Zugang von subxiphoidal. Erst bei frustraner subxiphoidaler Punktion bzw. einem sonographisch hier nicht freien Punktionsweg bis in den zentralen linken Pfortaderast (Region des Recessus Rex) wurde der alternative Zugang von rechts lateral interkostal gewählt.

Nach ultraschallgesteuerter (Sonoline Sienna, Siemens, Erlangen) subxiphoidaler Punktion (Surflo i.v. Catheter, Terumo, Belgien) in den Recessus Rex wurde eine 5F-Schleuse (Radiofocus Introducer II, Terumo, Belgien) in Seldinger-Technik eingelegt. Mittels Digitaler Substraktionsangiografie (DSA) erfolgte zunächst eine Übersicht-Portographie, bei der auch anatomische Variationen erkannt werden sollten. Anschließend wurde die Embolisation mit einem Embolisatgemisch aus Lipiodol/Histoacryl (2:1) (Lipiodol, Andre Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France, Histoacryl, B. Braun, Melsungen, Germany) durchgeführt, wobei beim Zurückziehen des 5F-Katheters (Radiofocus Glidecath, Cobra, Terumo, Belgien) versucht wurde, die Pfortaderäste auf möglichst ganzer Länge zu verschließen. Es wurden sukzessive alle erreichbaren Äste des Pfortadersystem des rechten Leberlappens embolisiert, danach soweit möglich auch die Pfortaderäste des Segmentes IV, bis zum Verschluss des rechten Pfortaderhauptstammes.

War der Bereich des Recessus Rex durch eine ausgedehnte Raumforderung verlegt, oder wurde intraoperativ ein zu kleines linkes Lebervolumen festgestellt, war dann auch ein transmesenterialer Zugang in gemeinsamer radiologisch-chirurgisch Prozedur noch möglich. Der transmesenteriale Zugang wurde dabei allerdings nur in einigen wenigen Fällen in der Anfangsphase der Etablierung der Technik zur Pfortaderembolisation durchgeführt und wurde nach Verfeinerung der perkutanen Punktionstechniken in den späteren Jahren nicht mehr genutzt. Durch die chirurgischen Kollegen wurde operativ die Mesenterialvene frei präpariert und eine Schleuse eingelegt, über welche dann der Zugang in den Pfortaderhauptstamm erfolgte und die Pfortaderembolisation durch den Radiologen in üblicher Prozedur erfolgen konnte.



Abb. 4) DSA der Pfortader bei Zugangsweg von rechts lateral interkostal über den rechten Pfortaderast



Abb. 5) DSA der Pfortader bei Zugangsweg von subxiphoidal über den linken Pfortaderast (mit abgebildet zwei Gallenwegsstents nach rechts-hepatisch)



Abb.6) CT in portalvenöser Perfusionsphase. Zugangsweg über den linken Pfortaderast, mittels Pfeil markiert ist der Zugangsweg über den Recessus Rex)

Nach Abschluss der Embolisation erfolgte möglichst eine abschließende DSA für eine Portographie-Kontrolle zur Bewertung der Vollständigkeit der Embolisation und zum Ausschluss von Embolisatdislokation in den zu schonenden links-lateralen Leberanteil. Dieses ist bei rechtslateralem interkostalem Vorgehen jedoch nicht möglich, da die Embolisation des zentraleren Pfortaderabschnittes sowie des Zugangspfortaderastes im Rückzug des Katheters nach rechtslateral erfolgen muss, wobei der Zugang für eine abschließende Kontroll-Portographie eingebüßt wird.

Nach Materialentfernung wurden die Punktionszugänge abgedrückt und die Patienten zur Überwachung auf die Stationen zurückverlegt.

## 2.5 Prozedere nach Embolisation

Nach Embolisation wurden die Patienten noch einen Tag klinisch überwacht. Das Blutbild, die Entzündungs-, Gerinnungs-, Nieren-, Leber- und Cholestaseparameter wurden am Folgetag kontrolliert. In den meisten Fällen konnte der Patient am nächsten Tag wieder entlassen werden. Die Volumetrie wurde erneut in drei- bis vierwöchigem Abstand durchgeführt, um die exakte Volumenzunahme zu bestimmen. Bei klinischen Beschwerden ggf. auch früher. In einigen wenigen

Ausnahmefällen erfolgte zusätzlich auch die Volumetrie anhand der zumeist aus anderen Gründen ergänzend durchgeführten nativen Magnetresonanztomographie, wobei auch hier eine manuelle Konturanalyse mit der bereits oben beschriebenen Methode zum Einsatz kam. Die CT-Volumetrie war aber die bevorzugte und bei hoher Ortsauflösung genauere Methode zur Abschätzung des prospektiven Lebervolumens. Neben der Bestimmung der Segmente II und III wurden auch neue wichtige Begleitbefunde erhoben (z.B. neue Metastasen, Größenprogress der Leberräumforderung etc.).



Abb. 7) CT in portalvenöser Perfusionsphase. Manuell eingezeichneter Umriss der Lebersegmente II und III 4 Wochen nach Pfortaderembolisation

## 2.6 Chirurgische Resektion

Wenn das links-laterale Volumen im Sinne der gegebenen Größenanforderungen (FLR/Körpergewicht > 0,5%, bei Leberverschädigung > 0,8%) ausreichend war und keine anderen bzw. neuen Kontraindikationen bestanden, wurde die chirurgische Resektion der rechtslateralen erweiterten Segmente angesetzt.

Man unterscheidet bei den Leberresektionsverfahren zunächst typische und atypische Resektionen. Bei der typischen Resektion wird die Gefäß- und Segmentanatomie respektiert. Bei den aufgeführten Patienten wurden nach der Pfortaderembolisation folgende Operationsverfahren angewandt:

Tab.2 Nomenklatur der angewendeten Resektionsverfahren

Resektionsverfahren	Segmente
Hemihepatektomie rechts	V,VI,VII,VIII
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	IV,V,VI,VII,VIII

Dabei war es stets das Ziel, mit ausreichendem Sicherheitsabstand (mind. 2 cm) den Tumor vollständig zu entfernen, welches in den meisten Fällen auf eine erweiterte Hemihepatektomie hinauslief. Auch eine Hemihepatektomie rechts konnte in Einzelfällen mit kurativer Absicht erfolgen, wenn das vierte Segment nicht befallen, bzw. ein ausreichender Tumorabstand zum linken Leberlappen und Segment IV vorlag, bzw. wenn initial auch inklusive des Segmentes IV das prospektiv abgeschätzte Leberrestvolumen zu klein war und eine Indikation zur Pfortaderembolisation (dann exklusive Segment IV) gegeben war.



Abb. 8) CT in portalvenöser Perfusionsphase. Ausgeprägter Volumenzuwachs von Segment II und III 2 Monate postoperativ.

## 2.7 Statistische Tests

Für Berechnungen, Tabellen- und Diagrammerstellungen und statistische Auswertungen wurden Microsoft Excel Version 2003 sowie das Statistikprogramm PASW Statistics Version 18.0 genutzt. Dabei sind verschiedene Tests zur Anwendung gekommen.

Zur Prüfung von Mittelwertunterschieden sind parametrische und nicht parametrische Verfahren zum Einsatz gekommen.

Parametrische Verfahren waren dabei:

- t-Test (nach Student) und
- Einfaktorielle Varianzanalyse (Analysis of Variance, ANOVA)

Nicht parametrische Verfahren waren:

- Mann-Whitney U-Test und
- Wilcoxon-Test

Der Zusammenhang zwischen nominal skalierten Variablen wurde mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests ausgewertet. Der Zusammenhang zweier ordinalskalierten Variablen wurde der Spearman-Rangkorrelation untersucht.

Für die statistische Signifikanz wurde ein p-Wert  $< 0,05$  angenommen.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Fallzahlen 2000-2006

In dem Zeitraum von Anfang 2000 bis Ende 2006 wurden insgesamt 85 Patienten einer Pfortaderembolisation unterzogen.

Tab. 3 Verteilung der Fallzahlen in den Jahren der Datenerfassung

Jahr	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Anzahl	6	8	10	13	17	23	8

#### 3.2 Verteilung der zugrunde liegenden malignen Grunderkrankung

Die Abbildung 9 zeigt die Verteilung der malignen Tumoren im beschriebenen Patientenkollektiv.

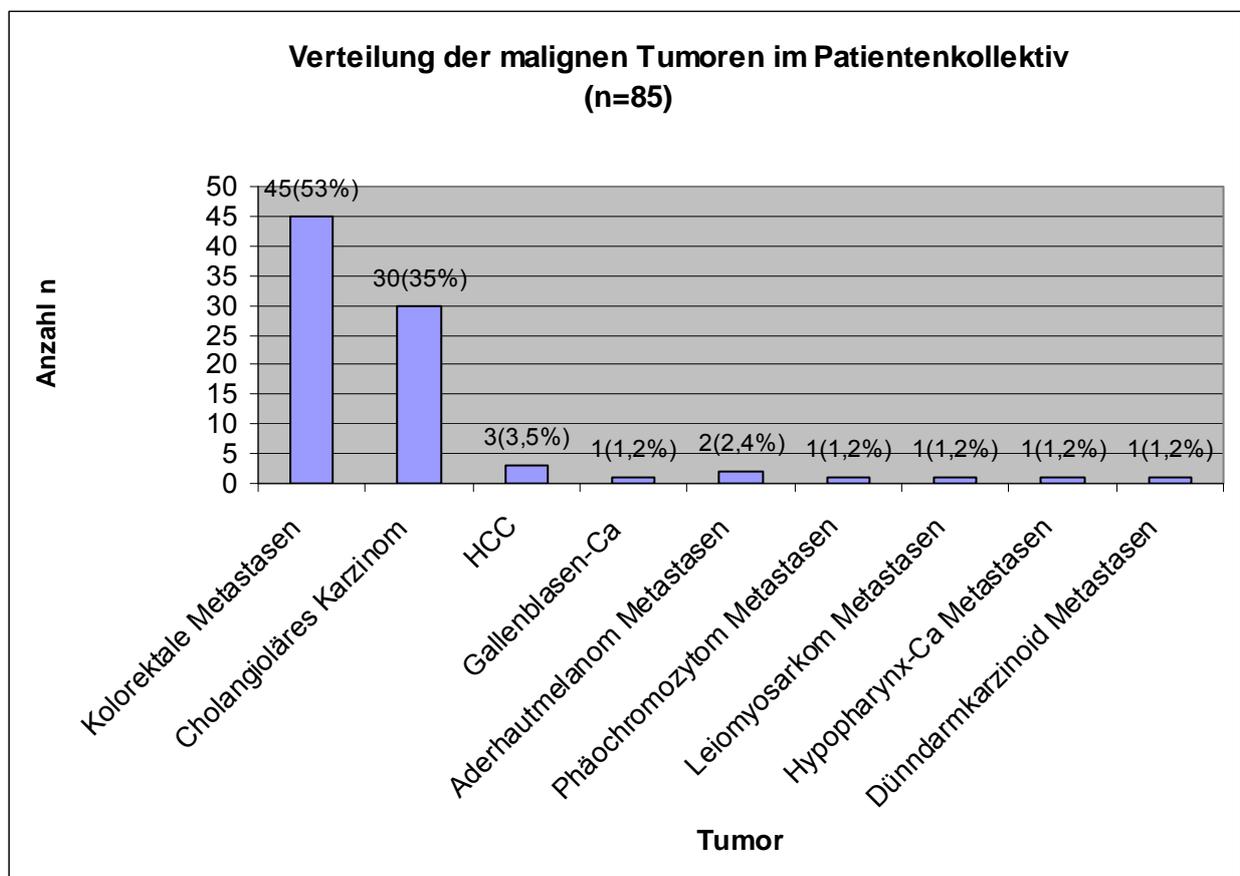


Abb. 9 Verteilung der malignen Tumoren im Patientenkollektiv

Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen (14 Frauen, 31 Männer) waren am häufigsten in diesem Patientenkollektiv vertreten, am zweithäufigsten das cholangioläre Karzinom mit 30 Patienten (8 Frauen, 22 Männer), am dritthäufigsten das HCC (1 Frau, 2 Männer), gefolgt von Metastasen des Aderhautmelanoms mit zwei Patienten. Jeweils ein Patient wies Metastasen eines Gallenblasen-Ca, eines Phäochromozytoms, eines Hypopharynx-Ca und eines Dünndarmkarzinoids auf, eine Patientin hatte Metastasen eines Leiomyosarkoms.

### 3.3 Zugangswege

In der Abbildung 10 werden die Anzahl und der jeweils prozentuale Anteil des gewählten Zugangs (subxiphoidal/rechts interkostal/ transmesenterial) dargestellt.

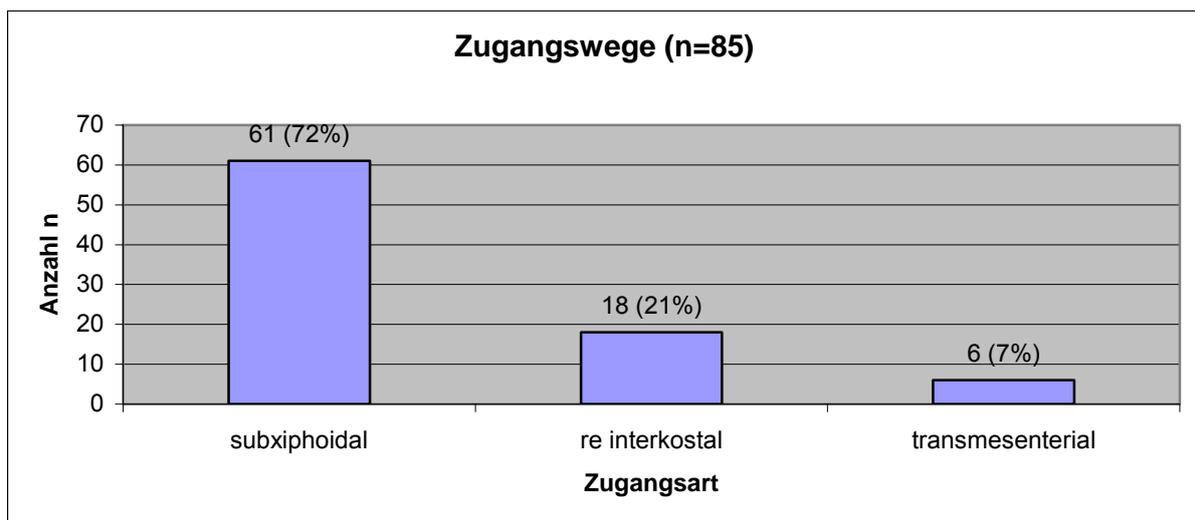


Abb.10 Zugangswege

#### 3.3.1 Technischer Erfolg im primären oder sekundären Ansatz

Der primäre technische Erfolg der Intervention lag bei 95% (n=81). Bei 4 Patienten (5%) musste die Prozedur an einem anderen Tag wiederholt werden. Die Gründe für ein zweizeitiges Vorgehen waren schlechte Schallbedingungen insbesondere aufgrund von Adipositas, aber auch andere anatomisch schwierige Verhältnisse, wie zum Beispiel ein kleiner linker Leberlappen, interponierte Darmschlingen oder eine weit nach rechts subphrenisch liegende Leber. Bei allen Patienten konnte die Embolisation zumindest sekundär erfolgreich durchgeführt werden.

### 3.4 Komplikationen

Während und unmittelbar nach der Intervention wurden bei 23 von 85 Patienten (27%) Komplikationen beobachtet. Davon hatten 20 (23%) Patienten leichte und 3 (4%) Patienten schwere Komplikationen.

Im Folgenden erfolgt die Auflistung der einzelnen Komplikationen nach Schwere und Art:

#### Leichte Komplikationen:

- Oberflächliches extrahepatisches Hämatom (n=2)
- Übelkeit (n=7)
- Postinterventionelle Schmerzen (n=6)
- Geringes Abschwemmen von Embolisationsmaterial nach links ohne Beeinflussung der Perfusion (n=3)
- Embolisat-Dislokation in den arteriellen Gefäßbaum (n=1)
- Schwerere bradykarde Herzkreislaufreaktion (n=1)

#### Schwere Komplikationen:

- Größere Dislokation von Embolisationsmaterial nach links-lateral mit Beeinflussung der Perfusion im linken Segment (n=1)
- Großes subkapsuläres Leberhämatom (n=1)
- Schwere Blutungen, letztlich mit Todesfolge (=1)

Übelkeit und Schmerzen waren während der Prozedur und weniger nach dem Eingriff zu beobachten und konnten medikamentös durch Gabe von Metoclopramid (MCP-ratiopharm, Ratiopharm, Ulm) und Pethidin (Dolantin, Sanofi Aventis, Frankfurt a.M.) gut bewältigt werden.

Die aufgeführte bradykarde Reaktion, die während der Prozedur aufgetreten war, konnte medikamentös durch Gabe von Atropinsulfat (Atropinsulfat, B. Braun, Melsungen) beherrscht werden. Im Anschluss wurde der Patient bis zum Folgetag klinisch überwacht.

In einem Fall kam es nach zuvor komplikationslos durchgeführter Embolisation zu einer Dislokation des Kathetersystems in den arteriellen linksseitigen Gefäßbaum. Der Draht ließ sich in atypischer Weise nach paravertebral kranial vorschieben,

wobei das Anspritzen zeigte, dass der Katheter in der linken Leberarterie lag. Am ehesten war initial transarteriell in das Pfortadersystem punktiert worden, wobei dann im Rückzug des Katheters die Dislokation in die bereits perforierte Arterie erfolgte. Postinterventionell wurde der Patient engmaschig auf der Station überwacht, bei den wiederholt durchgeführten sonografischen Kontrollen wurden keine Blutungskomplikationen beobachtet.

Bei einem Patienten kam es zu einer letalen Verkettung von Blutungskomplikationen. Zunächst trat als Embolisationskomplikation ein Leberhämatom auf. Es kam im weiteren stationären Verlauf zu weiteren Organeinblutungen, die letztlich aufgrund einer sich zunehmend ausbildenden Gerinnungsstörung nicht beherrscht werden konnten. Der Patient verstarb leider trotz intensivmedizinischer Behandlung in einem Multiorganversagen.



Abb. 11) CT in portalvenöser Perfusionsphase. Mittels Pfeil markiert ist eine Embolosatdislokation in den linken Pfortaderast

In der unten abgebildeten Tabelle ist die Häufigkeit und Schwere der Komplikationen in Abhängigkeit vom gewählten Zugangsweg dargestellt.

Tab. 4 Häufigkeit und Schwere der Komplikationen abhängig vom Zugangsweg

Zugangsweg	Komplikation		Schweregrad	
	Nein	Ja	leicht	Schwer
subxiph. n	44	16	14	2
%	73,3	26,7	23,3	3,3
rechts lat. n	14	4	3	1
%	77,8	22,2	16,7	5,6
transmes. n	4	3	2	1
%	57,1	42,9	28,6	14,3

Im transmesenterialen Zugangsweg waren bei 3 (42,9%) von 7 Pfortaderembolisationen Komplikationen aufgetreten, während bei einem Zugang von subxiphoidal bei 16 (26,7%) von 60 bzw. von rechts lateral bei 4 (22,2%) von 18 Pfortaderembolisationen Komplikationen aufgetreten waren. Es zeigt sich dabei aber im Chi-Quadrat-Test, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zugangsweg und der Komplikationshäufigkeit besteht ( $p=0,576$ ).

### 3.5 Hypertrophie des links-lateralen Segmentes

Das durchschnittliche Lebersegmentvolumen von Segment II+III betrug vor der Pfortaderembolisation 278,4 +/-90,7 ml. Das Kontroll-CT erfolgte im Durchschnitt nach 32,15 Tagen. Nach der Pfortaderembolisation betrug das Volumen der links-lateralen Segmente durchschnittlich 422,48 +/-124,6 ml. Die prozentuale mittlere Volumenzuwachsrates lag damit bei 59,4%, die Volumenzuwachsrates pro Tag 4,87 +/-3,1 ml. Nach der Pfortaderembolisation war das Volumen des links-lateralen Segmentes signifikant höher ( $p>0,0001$ ) als vor der Embolisation.

### **3.5.1 Abhängigkeit der segmentalen Hypertrophie vom Zugangsweg**

Zum Vergleich bezüglich signifikanter Differenzen zwischen des prozentualen Volumenzuwachses und den drei Arten des erfolgreichen Pfortaderzugangs (subxyphoidal, rechts-interkostal und transmesenterial) erfolgte eine einfaktorische Varianzanalyse, bei der als post hoc-Test der Scheffé's Tests eingesetzt wurde.

Der prozentuale mittlere Volumenzuwachs lag in der Subgruppe der Patienten mit subxyphoidalem Zugang bei 53,2%, bei rechts-interkostalem Zugang bei 66,1% und bei transmesenterialem Zugang bei 94,9%. Die statistische Testung ergab in der One-way ANOVA Analyse hier zwar eine signifikante Differenz ( $p=0,045$ ), die jedoch in der multivariaten post-hoc Testung das Signifikanz-Niveau knapp verfehlte ( $p=0,059$ ).

### **3.5.2 Komplikationen**

In der Subgruppe von Patienten ohne Komplikationen ( $n=62$ ) lag der prozentuale mittlere Volumenzuwachs bei 58,9%, bei Patienten mit Komplikationen ( $n=23$ ) bei 60,9%. Im Student-T-Test ergaben sich keine signifikanten Differenzen ( $p=0,853$ ).

### **3.5.3 Embolisation von Segment IV**

In den meisten Fällen war es Ziel, das Segment IV vollständig zu embolisieren. Bei einigen Patienten war von Beginn eine Embolisation von Segment IV nicht vorgesehen, z. B. bei Vorliegen einer isolierten Metastase entfernt von Segment IV. Bei 74 (87%) Patienten erfolgte die Embolisation des IV. Segmentes, bei 11 Patienten (13%) war dies nicht vorgesehen. In der retrospektiven Auswertung wurde der Grad der effektiven Embolisation des Segmentes IV kategorisiert in Näherung zu Graden der Vollständigkeit: 0%, 20%, 40%, 60%, 80% und 100%. So konnte bei 34 Patienten (40%) eine vollständige Embolisation von Segment IV erfolgen. Die Verteilung der Vollständigkeit in der Embolisierungserfassung von Lebersegment IV ist in Diagramm 11 abgebildet.

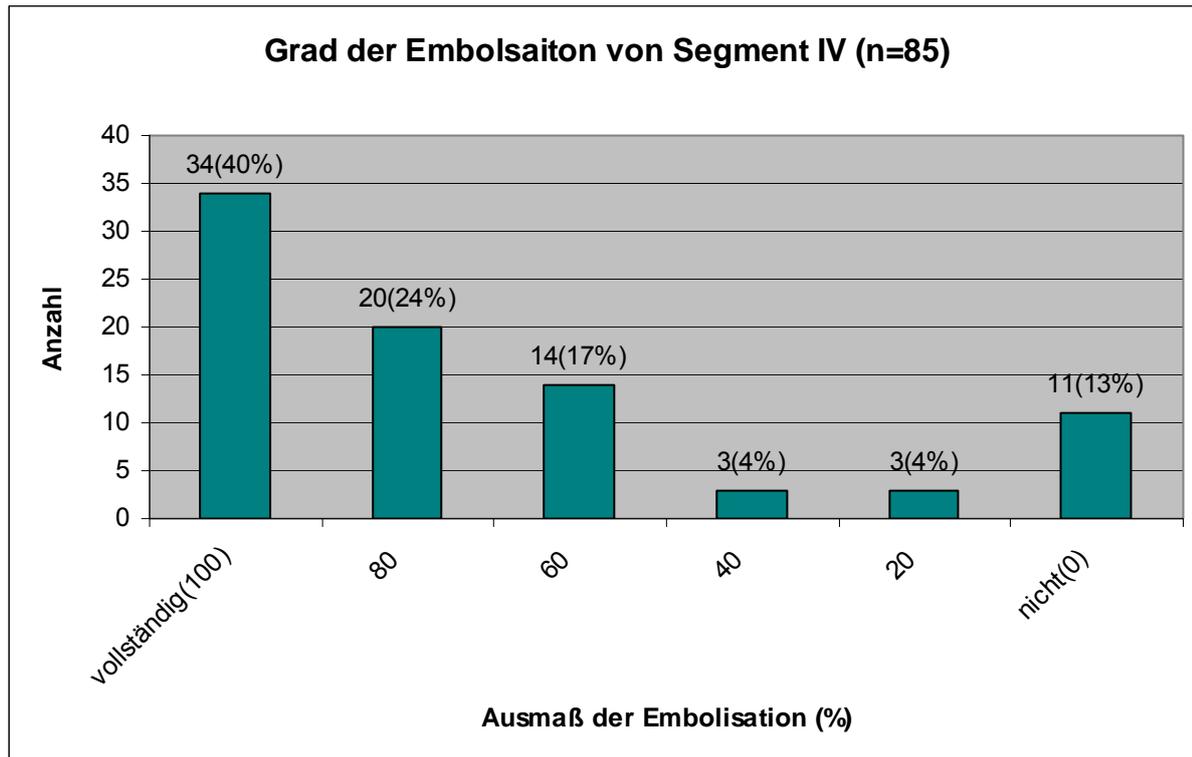


Abb. 12) Grad der Embolisation von Segment IV

Gemäß der Aufteilung der Embolisationsvollständigkeit von Segment IV in sechs Gruppen (0%, 20%, 40%, 60%, 80% und 100%) wurde mittels der Spearman-Rangkorrelationen untersucht, ob sich signifikante Unterschiede in der %-Volumenzuwachsrates ergab. Hiernach ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge ( $r=-0,31$ ,  $p=0,775$ ).

Im Vergleich jedoch von nur zwei Subgruppen, den Patienten mit vollständiger Segment-IV-Embolisation (100%) und unvollständiger (alle Kategorien  $\leq 80\%$ ) Segment-IV-Embolisation zeigten sich im T-Test für die Mittelwertgleichheit ein signifikanter Unterschied der Volumenzuwachsrates/Tag ( $p<0,05$ ).

### 3.5.4 Vorschädigung der Leber

#### (a) Steatosis

In den 67 Leberresektaten/Leberhistologieproben haben 58,2% der Patienten steatotisch verändertes Leberparenchym aufgewiesen.

Tab. 5 Vorliegen einer steatotischen Leberparenchymveränderung

Steatosis	Ja	Nein
%	58	42
N	39	28

In der folgenden Abbildung wird auf das Ausmaß der steatotischen Veränderungen eingegangen. Die Einteilung erfolgte dabei in leichte (bis 30% der Hepatocyten betroffen), mäßig (30-60% der Hepatocyten betroffen) und schwere Steatose (> 60% der Hepatocyten betroffen).

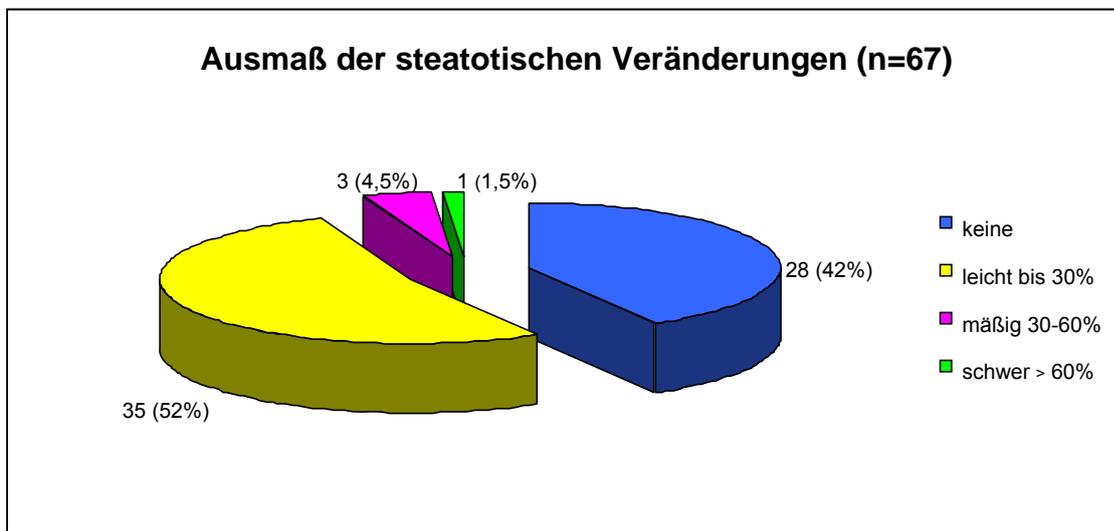


Abb. 13) Ausmaß der steatotischen Veränderungen (Prozentsatz der betroffenen Hepatozyten)

Tab. 6 Volumen des Lebersegmentes II und III vor und nach Pfortaderembolisation in Bezug nach steatotischer Veränderung

	ml prä Pfortaderembolisation	ml post Pfortaderembolisation
Keine Steatose	259,1 +/- 87,5	424,8 +/- 116 Diff.Vol. 165,73 +/- 108,2
Mit Steatose	294,9 +/- 86,0	435,0 +/- 136,3 Diff.Vol. 142, 8 +/- 80,6

Mithilfe des Levene-T-Tests und des Student-T-Test wurde ermittelt, ob es eine signifikante Differenz der Volumenzuwachsrates bei Patienten mit steatotisch verändertem Leberparenchym gab. Dabei zeigte sich, dass die Gruppe ohne Steatose eine signifikant höhere prozentuale Zuwachsrates pro Tag im Vergleich zur Gruppe mit Steatose aufwies (2,45%/d vs. 1,61%/d) ( $p < 0,05$ ). Auch der gesamte prozentuale mittlere Volumenzuwachs des Segmentes II und III lag mit 73,9% bei den Patienten ohne Steatose signifikant höher als bei den Patienten mit steatotischen Veränderungen (50,4%) ( $p < 0,05$ ).

### **(b) Portale Fibrose**

In den 67 Leberresektaten/Leberhistologieproben wiesen 61,2 % (n=41) der Patienten keine portale Fibrose auf. Bei den 38,8 % (n=26) der Patienten fand sich eine portale Fibrose in folgendem Ausprägungsgrad:

Tab. 7 Portale Fibrose

Grad der portalen Fibrose	N	%
0	41	61,2
1	18	26,9
2	2	3,0
3	2	3,0
4 (=Zirrhose)	4	6,0

In der Auswertung ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse, die einen Unterschied bezüglich der prozentualen Volumenzuwachsrates erkennen ließen ( $p=0,543$ ).

### **3.5.5 Tumorentität**

Die Aufteilung erfolgte hier entsprechend der drei Gruppen

- kolorektale Metastasen (n=45)
- cholangioläre Karzinome (n=30)
- andere Metastasen bzw. Malignome (n=10)

Es ergaben sich prozentuale Volumenzuwachsrates von 57,3% bei den kolorektalen Metastasen, von 59,6% bei den cholangiolären Karzinomen und 68,4% bei den zusammengefassten anderen Metastasen und Malignomen. In der One-Way-ANOVA-Analyse haben sich keine Unterschiede bezüglich der prozentualen Volumenzuwachsrates ergeben ( $p=0,776$ ).

### 3.6 Operabilität

Es konnten 60% (n=51) der Patienten, die einer Pfortaderembolisation unterzogen wurden, letztlich erfolgreich reseziert werden, 59% der Männer und 63% der Frauen. Welche operativen Verfahren dabei durchgeführten wurden, werden in Abb. 14 dargestellt.

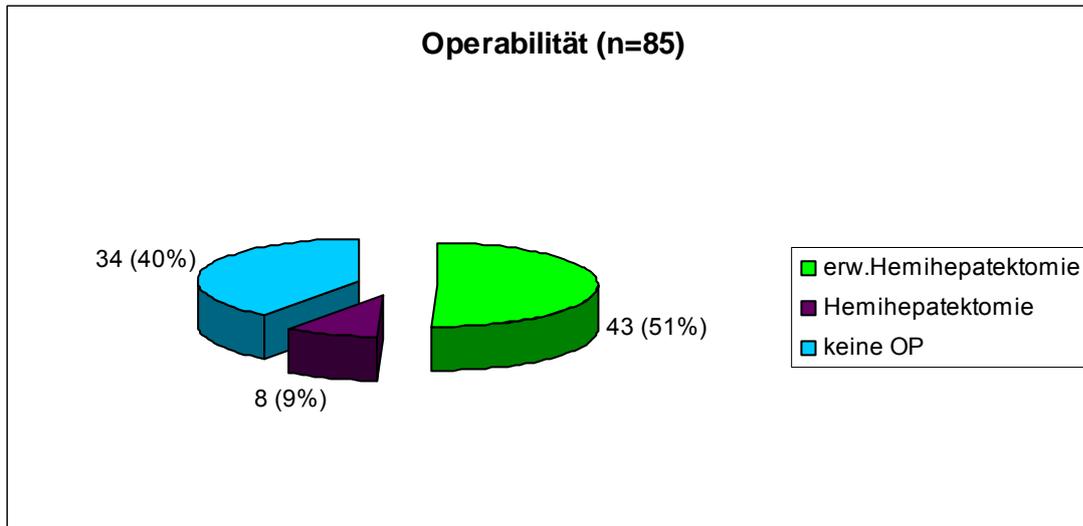


Abb.14 Operabilität und durchgeführte Resektionsverfahren

Eine Hemihepatektomie inklusive Segment IV (bzw. erweiterte Hemihepatektomie) erhielten 43 Patienten (51%), eine Hemihepatektomie ohne Segment IV 8 (9%) Patienten, wohingegen 34 Patienten (40%) sich als nicht operabel herausstellten. Die Gründe für die Inoperabilität waren multifaktoriell. Kontraindikationen ergaben sich entweder bereits vor der Operation oder intraoperativ: Es ergab sich in 29,4% ein progressives Tumorleiden im Sinne einer LK-Metastasierung, eine extrahepatische (pulmonale Metastasierung oder einer Tumordinfiltration des extrahepatischen Gewebes). In 26,5% kam es zu einem lokalen Fortschreiten des Lebertumors bzw. der Lebermetastasen mit Infiltration der Gefäße und Befall des links-lateralen Segmentes als Kontraindikation zur Resektion. Somit war für die Inoperabilität ein onkologischer Prozess in 55,9% der Fälle verantwortlich. Eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Kachexie oder sich neu ergebende Komorbiditäten führten in weiteren 20,6% dieser Patienten zur nicht mehr durchgeführten kurativen Resektion. Eine reine unzureichende Hypertrophie des linken Leberlappens als einziger Grund der Inoperabilität ließ sich lediglich bei 8 der 34 inoperablen Patienten (23,5%) finden.

### 3.6.1 Subgruppenanalysen der operablen und nicht operablen Patienten

Durch verschiedene statistische Tests wurde überprüft, in wie weit das Erreichen der kurativen Operabilität von aufgeführten Faktoren abhängig war:

- Prozentuale Volumenzuwachsrate

Die Volumenzuwachsrate der letztlich kurativ operierten Patienten lag mit 62,5% höher als die in der Gesamtzahl der 34 nicht mehr operablen Patienten mit 54,5% Volumenzuwachs. Dieser Unterschied zeigte sich im Student-T-Test als nicht signifikant ( $p=0,419$ ).

- Zugangsweg

Das Erreichen der Operabilität zeigte sich ebenso unabhängig vom Zugangsweg. 24 von 60 (40%) der Patienten mit subxiphoidalem Zugang, 7 von 18 (38,9%) der Patienten mit rechts-lateralem Zugang und 2 von 7 (28,6%) der Patienten mit transmesenterialem Zugang erwiesen sich letztendlich als als kurativ inoperabel. Im Chi-Quadrat-Test waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen ( $p= 0,842$ ).

- Komplikationen

Mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde des Weiteren ermittelt, ob sich eine signifikante Differenz beim bezüglich der Trennung nach Komplikationen ergab. Dies zeigte sich in der Betrachtung der Gesamtgruppen nicht ( $p= 0,197$ ). Es waren unter den Patienten ohne jedwede Komplikationen 27 von 63 (42,9%) der Patienten letztendlich als kurativ inoperabel bewertet, welches in der Gruppe der Patienten mit Komplikationen mit 6 von 22 (27,3%) sogar geringer ausfiel.

- Grad der Embolisation im Segment IV

Das Erreichen der Operabilität war im Mann-Whitney U-Test auch unabhängig von dem Grad der Embolisation im Segment IV ( $p=0,588$ ). Patienten mit vollständiger Segment-IV-Embolisation waren in 41,2% inoperabel, Patienten mit nicht vollständiger Embolisation von Segment IV in 37,3%.

- Tumorentität

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab sich ferner kein Unterschied der Operabilität bezüglich der Einteilung in die drei Tumorentitätengruppen ( $p= 0,318$ ). Die Inoperabilität betraf 37,8% der Patienten mit kolorektalen Metastasen, 46,7% der Patienten mit cholangiolärem Karzinom und 20% der relative kleinen Gruppe Patienten mit anderen Malignomen.

## 4. DISKUSSION

Die Pfortaderembolisation ist ein etabliertes interventionelles Verfahren zur Induktion einer Hypertrophie vor einer erweiterten Rechtsresektion. Es war Ziel dieser Untersuchung, den technischen Erfolg, die Komplikationen, den Volumenzuwachs und die erreichte Operabilität zu bewerten und schließlich die Möglichkeiten und Grenzen, Vor- und Nachteile dieses Verfahrens zu beurteilen.

Der Umfang des untersuchten Patientenkollektivs ist vergleichsweise groß. Die meisten Untersuchungen fanden in der Zeit von 2002-2005 statt, mit größter Anzahl an Interventionen im Jahre 2005.

Es gilt auf die Heterogenität des Patientenbestandes hinsichtlich der vorliegenden malignen Erkrankungen hinzuweisen. So wurde in manchen Studien beispielsweise ausschließlich der Effekt der Pfortaderembolisation bei Patienten mit einem HCC untersucht (Sugawara et al. 2002). In der vorliegenden Studie sind Patienten mit kolorektalen Metastasen (52,9%), cholangiolären Karzinomen (35,3%) und auch anderen Tumorentitäten (11,8%) eingeschlossen worden. Dies kann zu einer Limitation der Aussagekraft führen, da im Rahmen des Tumorprogresses letztlich von einer möglicherweise unterschiedlichen Tumorbiologie auszugehen ist.

Der Zugang zum Pfortadersystem konnte subxiphoidal oder von rechts lateral interkostal erfolgen (Denys et al. 2010). Der gewählte Zugangsweg in diesem Kollektiv war bevorzugt subxiphoidal über den Recessus Rex. Vorteil hierbei ist, dass man antegrad die rechtsseitigen Pfortaderäste sondiert und so die Embolisation technisch leichter erfolgen kann, auch die variabel abgehenden portalen Äste zum Segment IV werden dabei einfacher sondierbar. Allerdings wird durch den linken Leberlappen punktiert, was eine relative Parenchymschädigung des zu erhaltenden Leberlappens bedeutet. (Denys et al. 2010). Zudem sind die Hände des Untersuchers im Strahlengang, welches eine Problematik vor dem Hintergrund des Strahlenschutzes bedeutet. Als ein weiterer Vorteil des subxiphoidalen Zuganges sollte allerdings mit genannt sein, dass eine angiographische Abschlusskontrolle und damit auch eine Überprüfung der Embolisation möglich sind. Erst bei nicht gelungener Punktion von subxiphoidal, wurde die Punktion in der Axillarlinie im

rechten Interkostalraum sonographisch gesteuert und unter Durchleuchtung durchgeführt. Vorteil hierbei ist, dass der linke Leberlappen geschont wird. Die rechtsseitigen Pfortaderäste müssen jedoch im Rückzugverfahren sondiert werden, welches technisch schwieriger ist und die Einschränkung mit sich bringt, dass der punktierte Pfortaderast erst am Ende der Prozedur embolisiert werden kann und der Untersucher keine Abschluss-Angiographie über diesen Katheterzugang durchführen kann.

Verschiedene Embolisate kommen bei der Pfortaderembolisation zur Anwendung. Einige davon werden nicht mehr empfohlen (z.B. Gelfoam®, Polyvenyl Alkohol Partikel, Alkohol) da Rekanalisationen und eine geringere Effektivität beschrieben wurden (de Baere et al. 2009, Denys et al. 2010, Madoff et al. 2005, Shimamura et al. 1997). Zur Verwendung von Embolisaten bei der Pfortaderembolisation werden in der Literatur ein Gemisch aus n-Butyl-cyanoacrylate und iodisiertem Öl, sphärische Mikropartikel sowie die Verbindung aus Fibrinkleber und iodisiertem Öl empfohlen (Abdulkhir et al. 2008, de Baere et al. 2009, Denys et al. 2010, Madoff et al. 2005).

In dieser Serie wurde als Embolisat ein Gemisch aus einem Cyanoacrylat (Histoacryl®) und einem jodisiertem Öl (Lipidol®) verwendet. Dieses ist ein gut verträgliches und kostengünstiges Gemisch, durch das eine dauerhafte Embolisation erreicht werden kann (Krupski et al. 2002). Es ist von Vorteil, dass sich die Pfortaderäste langgestreckt embolisieren lassen, was die Wahrscheinlichkeit der Revaskularisation über eventuelle kurzstreckige Kollateralen mindert.

Im aufgeführten Patientenkollektiv von 85 Patienten gelang trotz unterschiedlicher Untersucher (n=3) und Zugangswege eine letztendlich 100% Erfolgsquote in der Durchführung der Pfortaderembolisation. In anderen Publikationen wie zum Beispiel von Di Stefano et al., die bei 187 von 188 der Patienten technisch erfolgreich eine Embolisation durchführen konnten oder Hemming et al., die bei allen 39 Patienten erfolgreich waren, werden ebenfalls annähernd hundertprozentige Erfolgsquoten beschrieben (Di Stefano et al. 2005, Hemming et al. 2003). Im primären Punktionszugang konnte in 95% der Untersuchungen der Recessus rex erfolgreich punktiert werden und im Anschluss eine Pfortaderembolisation durchgeführt werden. Nur in 5% der Fälle musste die Untersuchung in einem zweizeitigen Vorgang wiederholt werden. Der technische Erfolg ist als weitgehend unabhängig vom

Zugang als auch dem Embolisat beschrieben worden (Abdalla et al. 2001, Abdalla et al. 2002).

In der Literatur werden die Komplikationen der Pfortaderembolisation mit einer Häufigkeit von 12,8% angegeben (Di Stefano et al. 2005). In unserer Studie traten bei 27% der Patienten Komplikationen auf. Jedoch muss angemerkt werden, dass bei 23% Patienten leichte Komplikationen und nur in 4% der Fälle schwere Komplikationen auftraten. Außerdem zeigte sich keine signifikante Assoziation der Komplikationen zum primären Endziel dem Erreichen der Operabilität und es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Volumenzuwachsrate. So beschreiben Denys et al. 2010 Minor-Komplikationen in einem Bereich zwischen 20-25% und Major-Komplikationen < 5% als akzeptabel (Denys et al. 2010).

In zwei Fällen trat ein subkapsuläres Hämatom im Laufe des stationären Aufenthaltes auf. Bei einem Patienten kam es aufgrund einer bis dahin nicht bekannten und in klinischen Verlauf diagnostizierten Hämophilie zu weiteren Blutungen, die intensivmedizinisch nicht beherrscht werden konnten. Dieser Patient verstarb aufgrund eines Multiorganversagens. Die Pfortaderembolisation war in diesem beschriebenen Fall im transmesenterialen Zugang in chirurgisch-radiologischer Zusammenarbeit erfolgt. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass der Vergleich der Häufigkeit und Schwere der Komplikationen in Abhängigkeit vom gewählten Zugangsweg gezeigt hat, dass im transmesenterialen Zugangsweg bei 42,9 % der Untersuchungen Komplikationen aufgetreten waren, während bei einem Zugang von links die Komplikationsrate nur bei 26,7% bzw. von rechts bei 22,2 % lag, wenngleich sich keine signifikante Differenz zwischen diesen Subgruppen ergab ( $p= 0,576$ ), welches letztlich auch auf die geringe Gruppengröße der nur 4 Patienten mit transmesenterialem Zugang zurückgeführt werden kann.

Letztendlich ist auch trotz der beschriebenen schweren Komplikationen die im untersuchten Patientengut ermittelte Komplikationsrate eher als gering und weitestgehend beherrschbar einzustufen. In Zusammenschau mit auch älteren Vergleichsarbeiten darf die Pfortaderembolisation als ein insgesamt schonendes Verfahren zur segmentalen Induktion einer Volumenhypertrophie angesehen werden (Madoff et al. 2002). Die Anatomie wird erhalten, es gibt nur eine geringe Entzündungsreaktion und nur wenig bzw. keine Parenchymnekrosen (Makuuchi et al. 1990, Shibayama et al. 1991).

Nach der Pfortaderembolisation konnte in der Gesamtzahl der Patienten ein signifikant höheres links-laterales Volumen gemessen werden. Das durchschnittliche Volumen der Segmente II und III betrug vor der Embolisation 278,4 +/- 90,7 ml. Im Mittel wurde nach 32 Tage nach der Embolisation das linkslaterale Volumen erneut bestimmt und betrug da im Mittel 422,5 +/- 124,6 ml, der tägliche Zuwachs lag bei 4,87 ml, der prozentuale Anstieg ist 59,4%. Signifikante Unterschiede der Zuwachsrates in Abhängigkeit vom Zugangsweg und der Komplikationen zeigten sich nicht. Die Analyse der Subgruppen ergab, dass die Patienten ohne steatotische Veränderung des Leberparenchyms im Gegensatz zu solchen mit steatotischer Veränderungen eine signifikant höhere Volumenzuwachsrates aufwiesen ( $p=0,41$ ), welches die Bedeutung einer kritischen Bewertung der Leberverfettung in der Auswahl von geeigneten Patienten für dieses Verfahren unterstreicht. Ebenfalls wurde in Hinblick auf die portale Fibrose untersucht, ob sich ein Unterschied bezüglich der prozentualen Volumenzuwachsrates erkennen ließ. Hierbei gab es statistisch keine signifikanten Ergebnisse ( $p=0,543$ ), was am ehesten auf die insgesamt kleinen Subgruppen zurückzuführen ist. Im untersuchten Patientenkollektiv war die Zahl der Patienten, bei denen eine Leberzirrhose ( $n=4$ ) bestand zu klein, um den Effekt der Hypertrophie nach Pfortaderembolisation zu untersuchen. Eine andere Studie zeigte nach 33 Tagen im Mittel bei nichtzirrhotischem Leberparenchym einen Volumenanstieg von 62% und bei zirrhotischer Leberveränderung einen Volumenanstieg von lediglich 41% (Di Stefano et al. 2005). Andere Autoren wiederum beschreiben einen Volumenzuwachs von im Mittel 44 +/- 19%, und bei Patienten mit einem chronischem Leberschaden einen Volumenzuwachs von lediglich 35 +/- 28% (Farges et al. 2003).

Des Weiteren war die Betrachtung des Effektes der zusätzlichen Embolisation von Segment IV für diese Arbeit von Bedeutung. Das angestrebte Ziel war es, bei den vorgestellten Patienten den gesamten rechtsseitigen Pfortaderanteil zu embolisieren, da in der operativen Planung zumindest eine komplette Resektion der Lebersegmente V bis VIII vorgenommen werden sollte. Es wurde die Hypertrophierates des linkslateralen Segmentes bei zusätzlicher Embolisation von Segment IV untersucht. Es konnte in der sehr differenzierten Bewertung einzelner Kategorien von Embolisationsrates rein im Segment IV (Segment IV embolisiert zu 0%, 20%, 40%, 60%, 80% und 100%) eine signifikante Differenz in der

Hypertrophierate nicht festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich aber beim Vergleich der Kategorien einer nicht vollständigen Segment-IV-Embolisation ( $\leq 80\%$  Embolisation) gegenüber der vollständigen Embolisation.

Die Embolisation des Segment IV wird kontrovers diskutiert. In einzelnen Vergleichstudien wurde zunehmend der Embolisation des vierten Segmentes insbesondere bei angestrebter erweiterter Rechtsresektion Beachtung geschenkt (Nagino et al. 1995, Nagino et al. 2000). Es wurde bei Einschluss des Lebersegmentes IV eine bessere Hypertrophierate des linkslateralen Segmentes beobachtet (Nagino et al. 1995). Bei einer Embolisation von Segment II und III ohne Segment IV kommt es neben der Hypertrophie der linkslateralen Segmente auch zu einer von Segment IV, welche jedoch als unerwünscht angesehen wird. Es hat einen größeren operativen Eingriff durch das hypertrophierte Segment zur Folge (Nagino et al. 1995). Ein weiterer Vorteil ist, dass der gesamte tumortragende Leberanteil embolisiert wird und so das Risiko eines Tumorwachstums reduziert wird (Elias et al. 1999, de Graaf et al. 2009, Ribero et al. 2007). Allerdings ist eine Embolisatdislokation in die linken Pfortaderäste möglich (Abdalla et al. 2001, Capussotti et al. 2005). Technischer Misserfolg im Erreichen einer optimalen Embolisation der Segmente IV bis VIII lag im vorgestellten Kollektiv aber vor allem in einer unvollständigen Segment-IV-Embolisation (60%) und weniger in der Dislokation von Embolisat (5,9%). Die Gründe für eine unvollständige Embolisation waren zum einen bei Fortführung der Embolisation die Gefahr einer Dislokation von Embolisat in das linke Pfortadersystem, zum anderen technisch-anatomische Schwierigkeiten in der sicheren Sondierung. Komplikationen wie die Dislokation von Embolisat in die linken Pfortaderäste, die zu einer Perfusionsstörung im linken Leberlappen führt, sind als schwere Komplikationen einzustufen, jedoch in dem beschriebenen Patientenkollektiv nur in einem Fall mit relevanter Perfusionsbeeinflussung im linken Pfortaderanteil vorgekommen.

Es konnten 59% der Männer und 63% der Frauen einer operativen Therapie zugeführt werden. Bei der Hälfte der Patienten konnte eine erweiterte Hemihepatektomie durchgeführt werden. In einer Meta-Analyse zeigte sich, dass in der Literatur bis zu 85% der Patienten der geplanten chirurgischen Intervention unterzogen werden konnten (Abdulkhir et al. 2008). Hier ist ein deutlicher Unterschied in der Resektionsrate in dem untersuchten Patientenkollektiv

festzustellen. Die Gründe für die Inoperabilität waren multifaktoriell. So ergaben sich entweder bereits vor der Operation oder intraoperativ verschiedene Kontraindikationen. Ein progressives Tumorleiden (LK-Metastasierung, pulmonale Filiae, Infiltration des umliegenden Gewebes) konnte in 29,4% festgestellt werden, ein lokales Fortschreiten des Lebertumors bzw. der Lebermetastasen mit Infiltration der Gefäße und Befall des Segmentes II und III war bei 26,5% aufgetreten, bei weiteren 20,6% waren weitere Probleme wie ein zunehmend reduzierter Allgemeinzustand, Kachexie, Komorbiditäten oder andere hinzugetretene Verschlechterungen ausschlaggebend. Interessant ist, dass eine unzureichende Hypertrophie des linken Leberlappens als Grund der Inoperabilität lediglich in 23,5 % der Fälle von Inoperabilität als Hauptgrund für die ausbleibende Resektion ermittelt werden konnten. Eine genaue Ausdifferenzierung des Hauptgrundes für die Inoperabilität ist allerdings stets schwierig, da das Vorliegen mehrerer Kontraindikation und vor allem die erschwerende Kombination dieser mitunter den Entschluss gegen die Operation herbeiführten, weswegen diese Betrachtung der Limitation einer auch subjektiv mitgeprägten Bewertung des Patienten durch das behandelnde Ärzteteam unterliegt.

In einigen Studien ist der Verdacht auf ein vermehrtes Tumorwachstum sowohl im embolisierten als auch im nicht- embolisierten Leberanteil nach Pfortaderembolisation geäußert worden (Elias et al. 1999, Barbaro et al. 2003, Kokudo et al. 2001). Im untersuchten Patientenkollektiv ist ein direkter Progress der hepatischen Raumforderungen bei 26,5% aufgetreten. In einer neueren Studie wurde der Effekt der Pfortaderembolisation auf das Wachstum von kolorektalen Metastasen untersucht. Es ergab sich dabei in der Gruppe, die einer Embolisation unterzogen wurde, im Vergleich zur Gruppe, die nicht dieser zugeführt wurde, ein signifikant höheres Tumorwachstum (Pavecha et al. 2009). Da demnach ein Tumorprogress nach Pfortaderembolisation eine wesentliche Limitation in Erreichen der effektiven Operabilität ausmacht, wie auch in dieser Arbeit bestätigt werden konnte, sollte postinterventionell nach der Embolisation so bald wie möglich die ausreichende Hypertrophie evaluiert werden und eine chirurgische Resektion vorgenommen werden ( Denys et al. 2010, de Graf et al. 2009).

Ferner soll auch die Komplikationsrate des chirurgischen Eingriffs soll durch die

Pfortaderembolisation gesenkt werden. Die Pfortaderembolisation reduziert die Gefahr des Leberschadens während der Resektion durch Senkung der plötzlichen Erhöhung des Pfortaderdrucks (Madoff et al. 2002). Die chirurgische Manipulation und Erhöhung des Drucks können eine Stauung hervorrufen und zum postoperativen Leberversagen führen (Makuuchi et al. 1984, Lin et al. 1979). Durch eine präoperative Pfortaderembolisation kann die Resektabilität um etwa 20% der Patienten (mit kolorektalen Metastasen) gesteigert werden (Fusai und Davidson 2003). Die erweiterte Leberresektion hat sich so zu einem relativ sicheren und standardisiertem Verfahren entwickelt. Dennoch erhöht eine erweiterte Leberresektion im Vergleich zu Resektionen geringeren Ausmaßes die Morbidität und Mortalität zwischen 4 und 8% (Belghiti et al. 2000, Jarnagin et al. 2002). Entscheidend für die weitere chirurgische Entwicklung und das Auftreten von Komplikationen ist das funktionelle Volumen der Leber nach der Resektion (Melendez et al. 2001, Hemming et al. 2001). Die schwerwiegendste Komplikation, die Leberinsuffizienz, wird mit 1%-5% angegeben (Fong et al. 1999, Jaeck et al. 1997, Nordlinger et al. 1996). Die Komplikationen steigen aber ab einer Resektion von 65% oder bei bestehenden Leberparenchymschäden an (de Baere et al. 1996).

Bezüglich der Datenlage in der aktuellen Literatur kann bezüglich der kritischen Abwägung von Nutzen und Effektivität der Pfortaderembolisation festgehalten werden, dass in der Auswertung einer großen Metaanalyse die Schlussfolgerung erlaubt ist, dass diese Prozedur eine insgesamt im Risiko limitierte und effektive Maßnahme zur Induktion einer Hypertrophie und damit zur Vorbeugung eines Leberversagens ist (Abulkhir et al. 2008).

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit wertet den Verlauf von 85 Patienten aus, die zur Vorbereitung einer Leberrechtsresektion, einer Pfortaderembolisation unterzogen wurden.

Als bevorzugten Zugangsweg ist die subxiphoidale Punktion in den Recessus Rex gewählt worden. Als Embolisationsgemisch wurde Histoacryl® und Lipiodol® verwendet. Der primäre technische Erfolg der Intervention lag bei 95%, der sekundäre bei 100%. Eine vollständige Embolisation des IV Segmentes gelang bei 40% der Patienten. Im Rahmen der Interventionen sind 23% leichte und 4% schwere Komplikationen aufgetreten.

Der durchschnittliche prozentuale Volumenzuwachs der Segmente II und III betrug 59,4% (4,87 ml/d). Es zeigte sich dabei, dass die Patienten ohne steatotische Veränderung des Leberparenchyms im Gegensatz zu solchen mit steatotischer Veränderungen eine signifikant höhere Volumenzuwachsrate aufwiesen.

Die vollständige Embolisation von Segment IV scheint die Hypertrophierate des prospektiven Lebervolumens zu verbessern. Die Embolisation von Segment IV wird kontrovers diskutiert, weitere Studien werden nötig sein, um den Effekt zu untersuchen.

Es konnten 60% (n=51) der Patienten der kurativ angelegten Operation zugeführt werden. Die Gründe für die Inoperabilität waren multifaktoriell und schwer zu differenzieren. Allerdings konnten wir beobachten, dass bei 55,9 % der inoperablen Patienten eine Resektion wegen eines onkologischen Prozess nicht möglich war. Dagegen war lediglich bei 23,5% der später inoperablen Patienten das links-laterale Lebersegment nicht ausreichend hypertrophiert, welches die Effektivität der Prozedur unterstreicht. Das Erreichen der Operabilität zeigte in der Gesamtbetrachtung keinen signifikanten Zusammenhang mit der prozentualen Volumenzuwachsrate.

Schlussfolgernd ist die präoperative Pfortadembolisation als eine wirksame Methode zur Induktion einer Hypertrophie des linken Leberlappens anzusehen. Allerdings ist auch eine kritische Patientenauswahl notwendig und eine zeitoptimierte Durchführung der Nachsorge-Evaluationen nach Pfortaderembolisation zur raschen Durchführung der Operation nach Erreichen der Volumenhypertrophie notwendig, da eine Progredienz des Tumorwachstums in den evaluierten Patienten beobachtet wurde. In Zukunft wird die Entwicklung von Strategien, die einem Tumorprogress zuvorzukommen können, eine wichtige Rolle für weitere Studien spielen.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca	Karzinom
CCa	Cholangioläres Karzinom
CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
et al.	und andere
etc.	et cetera
FLR	future liver remnant
ggf.	gegebenenfalls
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
i. v.	intravenös
KÖF	Körperoberfläche
Lig.	Ligamentum
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
n <sub>f</sub>	Anzahl der weiblichen Patienten
n <sub>m</sub>	Anzahl der männlichen Patienten
Tab.	Tabelle
TELV	total estimated liver volume
TNF	Tumornekrosefaktor
V.	Vena
Vv.	Venae
z.B.	zum Beispiel

## 7. Literaturverzeichnis

Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN (2001) Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg.* 88: 165-175.

Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN (2002) Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg.* 137: 675-680.

Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ et al. (2008) Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 247: 49–57.

Atri M, Bret PM, Fraser-Hill MA (1992) Intrahepatic portal venous variations: prevalence with ultrasound. *Radiology.* 184: 532-526.

Azoulay D, Castaing D, Krissat J et al. (2000) Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg.* 232: 665-672.

de Baere T, Roche A, Vavasseur D et al. (1993) Portal vein embolization: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery. *Radiology.* 188: 73-77.

de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V (1996) Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology.* 24: 1386-1391.

de Baere T, Roche A, Elias D et al. (1996) Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology.* 24 (6): 1386–1391.

de Baere T, Denys A, Paradis V (2009) Comparison of four embolic materials for portal vein embolization: Experimental study in pigs. *Eur Radiol.* [ Epub ahead of print].

Barbaro B, Di SC, Nuzzo G et al.(2003) Preoperative right portal vein embolization in

patients with metastatic liver disease. Metastatic liver volumes after RPVE. *Acta Radiol.* 44: 98–102.

Bechstein WO, Gollig M (2005) Chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen. *Chirurg.* 76: 543–551.

Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S et al. (2000) Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 191: 38–46.

Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (2004) *Innere Medizin*, 5. Aufl., Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 185, 1345-1349.

Bohrer M, Layer G (2007) Radiologische Diagnostik von Lebertumoren: Teil 1: Allgemeine Krankheitsaspekte und radiologische Verfahren. *Der Radiologe.* 47: 819–832.

Boozari B, Lotz J, Galanski M, Gebel M (2007) Bildgebende Diagnostik von Lebertumoren. *Internist.* 48: 8–20.

Broering DC, Hillert C, Krupski G, Fischer L, Müller L, Achilles EG, Schulte am Esch J, Rogiers X (2002) Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg.* 6: 905-913.

Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Anselmatti GC, Corgnier A, Regge D (2005). Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches. *Arch Surg*;40:1100-1103.

Chijiwa K, Saiki S, Noshiro H, Kameoka N, Nakano K, Tanaka M (2000) Effect of Preoperative Portal Vein Embolization on Liver Volume and Hepatic Energy Status of the Nonembolized Liver Lobe in Humans. *Eur Surg Res.* 32: 94–99.

Couinaud C. (1957) *Le foie: études anatomiques et chirurgicales.* Paris, France: Masson.75.

Denys A, Bize P, Demartines N, Deschamps F, de Baere T (2010) Quality Improvement for Portal Vein Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 33: 452–456.

Di Stefano DR, de Baere T, Denys A, Hakime A, Gillet M, Saric J, Trillaud H, Petit P, Bartoli JM, Elias D, Delpero JR (2005) Preoperative percutaneous portal vein Embolization: Evaluation of adverse events in 188 Patients. *Radiology.* 234: 625-630.

Elias D, Baere T, Roche A, Decreux M, Leclere J, Lasser P (1999) During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg.* 86: 784-8.

Farges Olivier, Belghiti Jacques, Kianmanesh Reza, Regimbeau Jean Marc, Santoro Roberto, Vilgrain Valerie, Denys Alban and Sauvanet Alain (2003) Portal Vein Embolization Before Right Hepatectomy Prospective Clinical Trial. *Annals of Surgery* Vol. 237, No. 2: 208–217.

Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH (1999) Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 230 (3): 309–318.

Fusai G, Davidson BR (2003) Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg.* 20: 481-496.

Geier A et al. (2001) Moderne Diagnostik benignen und malignen Raumforderungen der Leber. *Dt Ärztebl.* 98: A 3120–3131.

de Graaf W, van den Esschert JW, van Lienden KP, van Gulik TM (2009) Induction of Tumor Growth After Preoperative Portal Vein Embolization: Is It a Real Problem? *Ann Surg Oncol.* 16: 423–430.

de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF et al. (1999) Biliary tract cancers. *N Engl J Med.* 341: 1368–1378.

Heinemann A, Wischhusen F, Püschel K, Rogiers X (1999) Standard liver volume in the caucasian population. *Liver Transplant Surg.* 5: 366-368.

Helmberger T, Rau H, Linke R, Reiser M (1999) Diagnostik und Stadieneinteilung der Lebermetastasen mit bildgebenden Verfahren. *Chirurg.* 70: 114-122.

Hemming AW, Langham MR, Reed AI et al. (2001) Resection of the inferior vena cava for hepatic malignancy. *Am Surg.* 67: 1081–1088.

Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, Hawkins IF, Vauthey JN (2003) Preoperative Portal Vein Embolization for Extended Hepatectomy. *Annals of Surgery.* 5: 686–693.

Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B (1997) Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg.* 84: 977–980.

Jaeck D, Oussoultzougou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P (2004) A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 240: 1037-1049.

Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y et al. (2002) Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 236: 397–407.

Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K et al. (1986) Preoperative portal vein embolization For hepatocellular carcinoma. *World J surgery.* 10:803-808.

Konopke R, Saeger HD (2003) Lebermetastasen, Diagnostik und Therapie *Chirurg.* 74: 866–886.

Kokudo N, Tada K, Seki M et al. (2001) Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology.* 34:

267–72.

Krupski G, Bröring DC, Wittkugel O, Müller L, Nicolas V, Rogiers X, Adam G, Bücheler E. (2002) Formation of portal venous collaterals after ligation of the portal vein for induction of liver regeneration. *RöFo*. 174: 1281-1284.

Krupski G, Koops A, Broering DC, Hillert C, Wittkugel O, Adam G (2002) Does the effort of embolizing segment IV in right lobar portal venous embolization fort he induction of left lateral segmental growth pay of? *Cardivasc Interv Radiol. Suppl.*: 58.

Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K et al. (1997) Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology*. 26: 1176-1181.

Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Iwasa R (1993) Extension of surgical indication for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg*. 17: 109-115.

Lin TY, Lee CS, Chen CC, Liao KY, Lin WSJ (1979) Regeneration of human liver after hepatic lobectomy studied by repeated liver scanning and repeated needle biopsy. *Ann Surg*. 190: 48-53.

Liu S, Chan KW, Wang B, Qiao L (2009) Fibrolamelläres hepatozellulären Karzinoms. *Am J Gastroenterol*.

Madoff DC, Marshall EH, Vauthey JN, Chusilip C, Morello FA, Ahrar K, Wallace MJ, Gupta S (2002) Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *Radiographics*. 22: 1063-1076.

Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S et al. (2005) Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J Vasc Interv Radiol*. 16 (2pt 1): 215-225.

Madoff DC, Marshall E. Hicks, Eddie K. Abdalla, Jeffrey S. Morris, Jean-Nicolas

Vauthey (2003) Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: Safety and effectiveness— Study in 26 Patients. *Radiology*: 227:251–260.

Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN (2005). Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol*. 16:779-790.

Makuuchi M, Takayasu K, Takuma T et al. (1984) Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *Nihon Rinshogeka Gakkai Zasshi*. 45: 1558-1564.

Makuuchi M, Bao LT, Takaysu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, Yamazaki S (1990) Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for for hilar bile duct carcinoma. *Surgery*. 107: 521-527.

Makuuchi M, Thai BL, Takyasu K et al. (1990) Preoperative portal vein embolization increase safety of major hepatectomy for hilar bile dict carcinoma: preliminary report. *Surgery*. 107: 521-527.

Melendez J, Ferri E, Zwillman M et al. (2001) Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *J Am Coll Surg*. 192: 47–53.

Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al. (1995) Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. *Hepatology*. 21: 434-439.

Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al. (1995) Right or left trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma. *Surgery*. 117: 677-681.

Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H et al. (2000) Right trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for biliary tract carcinoma: technique and clinical utility. *Surgery*. 127: 155-60.

Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. (1996) Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer*. 77 (7): 1254–1262.

Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR (2009) Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *British Journal of Cancer*. 100: 617 – 622.

Parker SL, Tong T, Baden S, Wingo PA (1996) Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 46: 5.

Piper W (2007) *Innere Medizin*, Springer Verlag, Heidelberg, 419, 420, 425.

Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN (2007). Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, respectability and outcome. *Br J Surg*.94:1386-1394.

Raman SS, Leary C, Bluemke DA, Amendola M, Sahani D, McTavish JD, Brody J, Outwater E, Mitchell D, Sheafor DH, Fidler J, Francis IR, Semelka RC, Shamsi K, Gschwend S, Feldman DR, Breuer J and the United States EOB Study Group: Improved characterization of focal liver lesions with liver-specific gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging: a multicenter phase 3 clinical trial. *J Comput Assist Tomogr*. 2010 Mar-Apr; 34(2): 163-72

Rous P, Larimore LD (1920) Relation of the portal blood flow to liver maintenance: a demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J Exp Med*. 31: 609-632.

Scanlon EF, Murthy S (1991) The process of metastasis. *CA Cancer J Clin*. 41: 301.

Schalm L, Bax HR, Mansens BJ (1956). Atrophy of the liver after occlusion of the bile ducts or portal vein and compensatory hypertrophy of the unoccluded portion and its clinical importance. *Gastroenterology*. 31:131–155.

Semela D, Heim M (2008), Hepatozelluläres Karzinom: Screening, Diagnostik und Therapie. Schweiz Med Forum. 8(22): 404–408.

Shibayama Y, Hashimoto K, Nakata K (1991) Recovery from hepatic necrosis following acute portal vein embolization with special reference to reconstruction of occluded vessels. J Pathol. 165: 255-261.

Shimamura T, Nakajima Y, Une Y et al. (1997) Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. Surgery. 121: 135-141

Starzl TE, Francevillia A, Porter KA, Benichou J, Jones AF (1978) The effect of splanchnic viscera removal upon canine liver regeneration. Surg Gynecol Obstet. 147: 193-207.

Sugawara Y, Yamamoto J, Higashi H, Yamasaki S, Shimada K, Kosuge T, Takayama T, Makuuchi M (2002) World J. Surg. 26: 105–110.

Takayasu K, Matsumura Y, Shima Y, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M. (1986). Hepatic lobar hypertrophy following obstruction of the ipsilateral portal vein from cholangiocarcinoma. Radiology. 160:389–393.

UKE (2011) Aufbau der Leber. [Online im Internet.] URL: [http://www.uke.de/kliniken/hepatobiliaere-chirurgie/index\\_8936.php?id=-1\\_-1\\_-1&as\\_link=http%3A//www.uke.de/kliniken/hepatobiliaere-chirurgie/index\\_8936.php#ltx1](http://www.uke.de/kliniken/hepatobiliaere-chirurgie/index_8936.php?id=-1_-1_-1&as_link=http%3A//www.uke.de/kliniken/hepatobiliaere-chirurgie/index_8936.php#ltx1); abgerufen am 13.06.11.

Vauthey JN, Chaoui A, Do KA et al. (2000) Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. Surgery. 127: 512-519.

Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, Lerut J, Materne R, Wang X, Encarnacion A, Herron D, Mathey C, Ferrari G, Charnsangavej C, Do KA, Denys A. (2002) Body surface area and body weight

predict total liver volume in Western adults. *Liver Transplant*. 8: 233-240.

Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y (2007) Mechanisms of Hepatic Regeneration Following Portal Vein Embolization and Partial Hepatectomy: A Review. *World J Surg*. 31: 367–374.

## **8. Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Adam für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, in seinem Institut eine Dissertation zu beginnen. Ohne seine Offenheit und Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke auch Herrn Prof. Krupski. Durch ihn wurde ich auf das Thema und diese Arbeit aufmerksam.

Zu größtem Dank bin ich meinem Betreuer, Herrn Dr. Koops, verpflichtet, der mich durch seinen fachlichen und menschlichen Rat auf meinem Weg begleitet hat.

Ich danke ebenfalls Frau Dr. Koops für die Unterstützung bei der Auswertung der pathologischen Befunde. Die statistische Auswertung dieser Dissertation ist mithilfe von Dr. Petersen möglich geworden.

Abschließend gilt ein großer Dank meiner Familie, die mir stets Mut machte. Meinen Eltern möchte ich diese Arbeit widmen.

## **9. Anhang**

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

## 9.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb.1 Lebersegmenteinteilung nach Couinaud
- Abb.2 CT-Volumetrie: Beispielhafte Flächenmessungen (A)
- Abb.3 CT in portalvenöser Perfusionsphase. Manuell eingezeichneter Umriss der Lebersegmente II und III vor Pfortaderembolisation
- Abb.4 DSA der Pfortader bei Zugangsweg von rechts lateral interkostal über den rechten Pfortaderast
- Abb.5 DSA der Pfortader bei Zugangsweg von subxiphoidal über den linken Pfortaderast (mit abgebildet zwei Gallenwegsstents nach rechts-hepatisch)
- Abb.6 CT in portalvenöser Perfusionsphase, Zugangsweg über den linken Pfortaderast, mittels Pfeil markiert ist der Zugangsweg über den Recessus Rex
- Abb.7 CT in portalvenöser Perfusionsphase. Manuell eingezeichneter Umriss der Lebersegmente II und III 4 Wochen nach Pfortaderembolisation
- Abb.8 CT in portalvenöser Perfusionsphase. Ausgeprägter Volumenzuwachs von Segment II und III 2 Monate postoperativ
- Abb. 9 Verteilung der malignen Tumoren im Patientenkollektiv
- Abb.10 Zugangswege
- Abb.11 CT in portalvenöser Perfusionsphase. Mittels Pfeil markiert ist eine Embolisationsdislokation in den linken Pfortaderast
- Abb.12 Grad der Embolisation von Segment IV
- Abb.13 Ausmaß der steatotischen Veränderungen (Prozentsatz der betroffenen Hepatozyten)
- Abb.14 Operabilität und durchgeführte Resektionsverfahren

## **9.2 Tabellenverzeichnis**

Tab.1 Verteilung der malignen Raumforderungen der Leber in Europa

Tab.2 Nomenklatur der angewendeten Resektionsverfahren

Tab.3 Verteilung der Fallzahlen in den Jahren der Datenerfassung

Tab. 4 Häufigkeit und Schwere der Komplikationen abhängig vom Zugangsweg

Tab. 5 Vorliegen einer steatotischen Leberparenchymveränderung

Tab. 6 Volumen des Lebersegmentes II und III vor und nach Pfortaderembolisation  
bei Leberparenchym ohne und mit Steatose

Tab. 7 Portale Fibrose

## **10. Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

## **11. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständige 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 Werks kenntlich gemacht habe.

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

Unterschrift: