

**Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

**Proximale Platzierung des Vascular Plugs 4[®] zur Embolisation der Arteria
gastroduodenalis vor Y-90-Radioembolisation: ein Vergleich mit Standard-Coils**

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

**an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

vorgelegt von Sebastian Hubich

aus Pöbneck

Berlin 30. Juni 2016

Dokumentationsblatt

Hubich, Sebastian: „Proximale Platzierung des Vascular Plugs 4[®] zur Embolisation der Arteria gastroduodenalis vor Y-90-Radioembolisation: ein Vergleich mit Standard-Coils“ – 2016, 58 Blatt, 16 Abbildungen, 6 Tabellen

Die Yttrium-90-Radioembolisation (Y-90-RE) ist eine moderne Behandlungsmethode für primäre und sekundäre Lebermalignome. Zur Verhinderung der nebenwirkungsträchtigen extrahepatischen Anreicherung radioaktiv strahlender Partikel bedarf es eines sicheren Verschlusses relevanter Gefäße. Hierzu zählt insbesondere die Arteria gastroduodenalis (AGD) sowie von ihr abgehende kleine Kollateralgefäße. Gegenstand dieser Arbeit ist der Vergleich der Effektivität des gefäßsprungsnahen Verschlusses unter Verwendung von Amplatzer Vascular Plugs 4 (AVP 4) beziehungsweise Standard-Coils. Es erfolgte die retrospektive Auswertung von Bildserien eines Kollektivs von 134 Patienten (je 67 mit Plug bzw. Coils versorgt), welche mindestens eine Y-90-RE erhalten hatten. Es wurden dabei folgende Parameter erhoben: Länge des perfundierten AGD-Stumpfs, Strecke zwischen AGD-Ursprung und Embolisationsmaterial, Zahl perfundierter proximaler Seitäste nach Embolisation und Beständigkeit des Gefäßverschlusses. Bei der initialen Intervention zum Gefäßverschluss in Vorbereitung auf die erste Y-90-RE betrug die Länge des noch perfundierten AGD-Stumpfs $3,9 \pm 2,9$ mm für den AVP 4, was signifikant kürzer ist als $5,8 \pm 3,9$ mm für Standard-Coils ($p = 0,005$). Der Abstand AGD-Ursprung zu AVP 4 war mit $1,4 \pm 2,6$ mm signifikant kürzer als mit $4,7 \pm 3,4$ mm der zu Standard-Coils ($p < 0,001$). Hieraus resultierten signifikant weniger perfundierte Seitäste in der AVP 4-Gruppe ($n = 2$; 3,0 %) verglichen mit der Coil-Gruppe ($n = 18$; 26,9 %; $p < 0,001$). Zum Zeitpunkt der ersten Y-90-RE war der perfundierte AGD-Stumpf in der Plug-Gruppe mit $2,6 \pm 2,1$ mm signifikant kürzer als in der Coil-Gruppe mit $4,4 \pm 3,6$ mm ($p = 0,006$). Auch der Abstand des AGD-Ursprungs zum Embolisationsmaterial war in der Plug-Gruppe mit $1,7 \pm 2,3$ mm gegenüber $4,3 \pm 3,4$ mm in der Coil-Gruppe signifikant geringer. Proximale Seitäste traten in der Plug-Gruppe ($n = 2$) signifikant seltener auf als in der Coil-Gruppe ($n = 9$, $p = 0,028$) Es traten in der Plug-Gruppe keine AGD-Reperfusionen auf verglichen mit 2 Fällen (3,0 %; $p = 0,156$) in der Coil-Gruppe. Die Embolisation der AGD mittels AVP 4 stellt die effektivere Verschlussmethode dar. Sie bietet großes Potential um die extrahepatische Ablagerung von Y-90-Mikrosphären über residuelle proximale Kollateralen und damit gastrointestinale Komplikationen zu verhindern.

Schlüsselwörter: Embolisation, Gastroduodenalarterie (GDA), Arteria gastroduodenalis (AGD), Amplatzer Vascular Plug 4, AVP 4, Radioembolisation, Yttrium 90, Y-90, Y-90-RE

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	I
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einführung	1
1.1 Yttrium-90-Radioembolisation	2
1.1.1 Komplikationen	3
1.2 Coils	4
1.2.1 Konventionelle Systeme	5
1.2.2 Ablösbare Systeme	7
1.3 Amplatzer Vascular Plugs als neuartige Embolisationsmaterialen.....	9
1.3.1 Vascular Plug	10
1.3.2 Vascular Plug II	11
1.3.3 Vascular Plug III.....	12
1.3.4 Vascular Plug 4.....	13
2 Material und Methoden.....	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.2 Angiographie und Verschluss der AGD	17
2.3 Durchführung der Untersuchung	20
2.4 Ermittelte Parameter	20
2.5 Auswertung der Untersuchungen.....	21
2.5.1 Korrektur der gemessenen Werte	21
2.5.2 Statistische Auswertung.....	21
3 Ergebnisse.....	23
3.1 Evaluationsuntersuchung	23
3.2 Erste Yttrium-90-Radioembolisation.....	28
3.3 Zweite Yttrium-90-Radioembolisation.....	31
3.4 Gastrointestinale Nebenwirkungen.....	33
4 Diskussion.....	34
5 Zusammenfassung	41
6 Literaturverzeichnis	42
7 Danksagung.....	51

8	Ehrenerklärung.....	52
9	Darstellung des Bildungsweges.....	53
10	Liste der Veröffentlichungen	54

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AGD	Arteria gastroduodenalis
AVP	Amplatzer Vascular Plug
GI	gastrointestinal
m	männlich
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PRS	Postradioembolisationssyndrom
RILD	Radiation induced liver disease
^{99m} Tc-MAA	Technetium- ^{99m} markiertes makroaggregiertes Albumin
w	weiblich
Y-90	Yttrium-90
Y-90-RE	Yttrium-90-Radioembolisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Elektronenmikroskopisches Bild von SIR-Spheres.....	2
Abbildung 2: Entwundener Coil mit helikaler Konfiguration und Mikrofasern	6
Abbildung 3: Entwundener konisch geformter Coil mit Mikrofasern.....	6
Abbildung 4: Entwundener und abgelöster Coil mit mechanischem Ablösesystem	7
Abbildung 5: entwundener aber noch nicht abgesetzter elektrisch ablösbarer Coil.....	8
Abbildung 6: links: Platin-Coil mitte: HydroCoil vor Hydratation rechts: expandierter HydroCoil nach Hydratation	8
Abbildung 7: Amplatzer Vascular Plug im entfaltetem intravaskulären Zustand	10
Abbildung 8: Amplatzer Vascular Plug II im entfaltetem intravaskulären Zustand	11
Abbildung 9: Amplatzer Vascular Plug III im entfaltetem intravaskulären Zustand	12
Abbildung 10: Amplatzer Vascular Plug 4 im entfaltetem intravaskulären Zustand	13
Abbildung 11: Protektive Embolisation der AGD mit dem AVP 4 bei einem 79- jährigen Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms in Vorbereitung auf die Y-90-Radioembolisation.....	19
Abbildung 12: Messung der Parameter	21
Abbildung 13: residueller perfundierter proximaler Seitast nach Plug-Embolisation der AGD.....	25
Abbildung 14: residueller perfundierter proximaler Seitast nach Coil-Embolisation der AGD.....	26
Abbildung 15: Neu aufgetretene hepatoenterische Kollaterale nach komplettem AGD-Verschluss mittels Coils.....	29
Abbildung 16: residueller perfundierter proximaler Seitast nach Coil-Embolisation der AGD bei dem Patienten, der später ein radiogenes Ulcus entwickelte.....	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über Primärmalignome des Patientenkollektivs.....	16
Tabelle 2: Patientenkollektiv	24
Tabelle 3: Re-Evaluationsuntersuchung	27
Tabelle 4: Erste Yttrium-90-Radioembolisation.....	30
Tabelle 5: Zweite Yttrium-90-Radioembolisation.....	32
Tabelle 6: Übersicht über besondere Fälle, bei denen es im zeitlichen Verlauf entweder zu einem Verschluss oder einer Reperfusion der AGD kam.....	38

1 Einführung

Die Yttrium-90-Radioembolisation (Y-90-RE), auch Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) genannt, ist eine aufstrebende Therapieoption für Patienten mit inoperablen primären und sekundären Lebermalignomen. In Studien konnten gute Ansprechraten mit bildgebend nachweisbarer Regredienz des lokalen Tumorbefundes, ein verlängertes Überleben und eine Verbesserung der Lebensqualität bei tolerablem Nebenwirkungsprofil gezeigt werden. [1–7]. Bei dieser interventionellen Technik werden mit dem Isotop Yttrium-90 (Y-90) beladene Mikrosphären aus Harz oder Glas direkt in die Leberarterien infundiert. Dort reichern sie sich direkt in den Tumorgefäßen an und es kommt zur β -Emission und damit einer direkten Bestrahlung des umliegenden Herds. Im Allgemeinen ist die Komplikationsrate bei geeigneten Patienten und sorgfältiger Platzierung gering [8]. Jedoch können bei der extrahepatischen Anreicherung vor allem schwere gastrointestinale (GI) Komplikationen auftreten [9–11]. Der prophylaktische angiographische Verschluss mittels Microcoil-Embolisation zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen gilt hier als Standardverfahren [12; 13].

Trotzdem können auch nach ordnungsgemäßer endovaskulärer Embolisation der Leberarterie hepatoenterische Anastomosen auftreten und als Zuflüsse für die nicht zielgerichtete Y-90-RE dienen [14; 15]. Die Arteria gastroduodenalis (AGD) ist die größte Arterie, die es vor der Y-90-RE zu verschließen gilt. Sie scheint besonders anfällig für die Entstehung von Umgehungskreisläufen zu sein. Die Embolisation der AGD bis hin zu ihrem Ursprung erscheint als die effektivste Maßnahme, um die nicht zielgerichtete Embolisation über kollateralen Blutfluss oder restperfundierte proximale pankreatoduodenale Seitäste zu vermeiden. Dennoch birgt die sehr proximale Coil-Embolisation der AGD das signifikante Risiko der Coil-Migration in die Leberarterie, was die Bergung des dislozierten Coils erforderlich macht [16–19].

Während der letzten Jahre hat sich die Amplatzer Vascular Plug Familie als effiziente und gut kontrollierbare Alternative zu den klassischen Coils bei Embolisationen in der interventionellen Radiologie etabliert [20–23]. Der Amplatzer Vascular Plug 4 (AVP 4) ist das jüngste Mitglied dieser Familie. Er kann über Standardkatheter mit einem Innendurchmesser von 0,038 Zoll appliziert und im Zielgebiet aktiv abgelöst werden. Daher stellt er ein attraktives Mittel dar, um die ursprungsnahe präzise Okklusion der AGD zu erreichen [23].

Ziel dieser Studie war es, die Effektivität einer proximalen Embolisation der Arteria gastroduodenalis mittels Vascular Plugs 4 gegenüber Standard-Coils vor Y-90-RE hinsichtlich der Beständigkeit des Gefäßverschlusses sowie des Auftretens residueller perfundierte Seitäste bzw. der Entwicklung kollateraler Gefäße zu vergleichen.

1.1 Yttrium-90-Radioembolisation

Die Kenntnis über die Blutversorgung der Leber und ihrer Malignome ist bei diesem lokoregionären Verfahren die entscheidende Voraussetzung für das Funktionieren des Therapieprinzips. Die Leber verfügt mit den Leberarterien bzw. der Pfortader über eine duale Blutversorgung. Untersuchungen haben gezeigt, dass 80-100 % der Tumorversorgung über die Aa. hepaticae erfolgt, womit eine tumorspezifische Partikelanreicherung erzielt werden kann [24].

Das Prinzip der interventionellen Technik besteht in der Infusion von isoton-beladenen Mikrosphären direkt in die Leberarterien. Als Strahlenquelle wird Yttrium-90 verwendet. Zwei kommerzielle Produkte stehen zur Verfügung: SIR-Spheres® Mikrosphären aus Harz (Sirtex Medical Ltd., North Sydney, Australien, Abbildung 1) und TeraSphere® Yttrium-90-Mikroglassperlen (BTG International Ltd., London, UK).

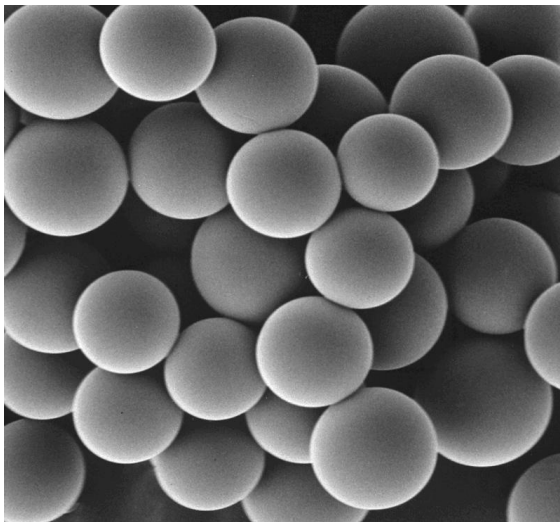


Abbildung 1: Elektronenmikroskopisches Bild von SIR-Spheres (Sirtex Medical Europe GmbH, [29])

Hierbei kommt es zu zwei Effekten. Zum einen führen sie durch Partikelaggregation im Tumorgefäßbett zur Ischämie. Zum anderen kommt es zur β -Emission und damit der direkten Bestrahlung des umliegenden Herds [8]. Aufgrund mehrerer Studien kann geschlossen werden, dass die tumorschädigende Wirkung vor allem auf der radioaktiven Strahlung und nicht auf der mikroarteriellen Embolisation beruht [10; 25–27].

Die emittierte Strahlung hat eine Eindringtiefe von durchschnittlich 2,5 mm bis höchstens 11 mm [8]. Somit kann unter Berücksichtigung der Gefäßversorgung von einer maximalen Strahlendosis im Tumorbett ausgegangen werden. Im Verhältnis dazu wird das strahlensensible gesunde Lebergewebe einer wesentlich geringeren Dosis ausgesetzt [28].

1.1.1 Komplikationen

Postradioembolisationssyndrom (PRS)

Die Inzidenz für das PRS als häufigste Komplikation beträgt zwischen 20 und 55 % [30], in einer weiteren Arbeit mit 112 Probanden wird sie sogar mit bis zu 70 % angegeben [76]. Hierunter fallen verschiedene Symptome: Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Bauchschmerzen und Fieber. Bei der Behandlung steht die symptomatische Therapie im Vordergrund [30]. Ein Krankenhausaufenthalt ist im Vergleich zum PRS nach Chemoembolisation nur selten nötig [31].

Radiation induced liver disease (RILD)

Diese gefährliche Komplikation als Folge von Strahlenschäden des gesunden Leberparenchyms kann trotz der geringen Eindringtiefe der freigesetzten Strahlung von maximal 11 mm bei bis zu 4 % der Patienten auftreten. Pathomechanisch handelt es sich um eine unspezifische veno-okklusive Erkrankung infolge eines Endothelschadens mit aktivierter Blutgerinnung. In der Regel treten als erste Anzeichen folgende Dinge auf: Ikterus, Aszites, verringertes Albumin und Erhöhung der alkalischen Phosphatase sowie des Bilirubins und der Transaminasen [30; 32–34].

Gastrointestinale Ulzerationen

Gelangen radioaktiv strahlende Partikel, wie die Y-90 beladenen Mikrosphären, über den Blutkreislauf in das GI Stromgebiet, besteht die Gefahr schwerwiegender und schlecht therapierbarer Schleimhautulzera. Dies kann insbesondere aufgrund unzureichender Interventionsvorbereitung im Sinne des Verschlusses entsprechender Gefäße geschehen. 2010 untersuchten Naymagon et al. in einer großen Literaturstudie sowie anhand institutseigener Erfahrungen GI Ulzera nach Y-90-RE. In 23 von 39 eingeschlossenen Studien sind GI Ulzera berichtet worden (84 von 1765 Patienten). Es wurde eine Inzidenz zwischen 2,9 % und 4,8 % ermittelt. Anhand von 26 Fällen konnten, aufgrund detaillierter Informationen, Rückschlüsse auf weitere Gesichtspunkte gezogen

werden. So verstrichen bis zur gesicherten Diagnose im Durchschnitt 3,2 Monate, obwohl bei etwa einem Drittel (35 %) dieser Patienten bereits wenige Tage nach Y-90-RE erste Symptome für eine GI Mitbeteiligung auftraten. Bei 6 von 26 Patienten kam es zu ernsthaften transfusionspflichtigen intestinalen Blutungen mit Hämatemesis oder Meläna [35].

Die Therapie dieser besonderen Entität von Ulzera gestaltet sich als sehr schwierig. Es werden Ansprechraten von unter 50 % auf hochdosierte Protonenpumpenhemmertherapie berichtet. Erklärbar ist dies folgendermaßen: im Gegensatz zur „klassischen“ Ulkuskrankheit nehmen diese Ulzera ihren Ursprung von der Serosa statt von der Mukosa. Bei therapierefraktären Verläufen sind chirurgische Eingriffe bis hin zur Magenteilresektion nötig [30; 35; 36].

Wegen oben genannter weitreichender Komplikationen ist die Verhinderung der ungewollten gastrointestinalen Anreicherung der therapeutischen Radionuklide essentiell. Die entsprechenden extrahepatischen Gefäße, welche von der A. hepatica communis bzw. A. hepatica propria abgehen müssen vor der Y-90-RE sicher verschlossen werden. Ischämische Komplikationen sind aufgrund der umfassenden Gefäßversorgung des oberen GI-Trakts nicht zu erwarten. Im Fokus hierbei steht die Arteria gastroduodenalis. Sie ist in diesem Zusammenhang das größte relevante Gefäß. Bei einer suboptimalen Verschlusstechnik besteht ein erhöhtes Risiko für die ungewünschte extrahepatische Anreicherung radioaktiven Materials. Dies geschieht zum einen über ihr bekanntes Stromgebiet bei insuffizientem Verschluss. Zum anderen neigt sie zur Ausbildung von hepatoenterischen Anastomosen – insbesondere bei einer ungünstigen Platzierung des Embolisationsmaterials. Grundsätzlich gibt es verschiedene Methoden die AGD prophylaktisch zu verschließen. Der angiographische Verschluss erfolgt in der Regel über einen transfemorale Katheterzugang. Als eigentliches Embolisationsmaterial haben sich Metallspiralen, sogenannte Coils, weitgehend als Standard etabliert. In der letzten Dekade boten auch zunehmend neue Okkludersysteme, sogenannte Plugs, eine Alternative [12; 13; 22].

1.2 Coils

Coils sind Platinspiralen, mit denen radiologisch-interventionell Gefäße oder Gefäßabschnitte verschlossen werden können. Je nach Zielgefäß kann das jeweilige Embolisationsmaterial passend gewählt werden. Es existieren zahlreiche Formvarianten

jeweils in unterschiedlichen Größen sowie verschieden starken Radialkräften, mit besonderen Beschichtungen oder zusätzlichen prokoagulierend wirkenden Fasern. Abhängig vom verwendeten Modell besteht auch die Möglichkeit der Repositionierung.

Das Grundprinzip ist bei allen Varianten das Gleiche. Eine Metallspirale wird transvasikulär durch einen Mikrokatheter in das jeweilige Zielgefäß vorgebracht. Dort wird sie aus dem Katheter herausbefördert. Hierbei nimmt sie eine bestimmte vordefinierte Form an und verursacht durch ihre thrombophilen Oberflächeneigenschaften (meist ergänzt durch Mikrofasern) die Bildung eines Blutthrombus. Abhängig von Gefäßabschnitt- und Coilgröße sowie von Blutgerinnungsparametern des Patienten werden unterschiedlich viele einzelne Coils benötigt. Die Platzierung erfolgt heutzutage über Mikrokatheter, was die Intubation und Embolisation sehr kleiner Gefäße möglich macht.

Nach dem Ablösemechanismus lassen sich zwei große Gruppen unterscheiden: die vor allem für periphere Gefäße verwendeten konventionellen Coils und die klassischerweise in der Neuroradiologie eingesetzten ablösbaren Coils.

1.2.1 Konventionelle Systeme

Bei dieser Art erfolgt die Platzierung im Gefäß indem der Coil mit Hilfe eines Coil-Pushers über den Katheter vorgeschoben wird. Die Lagekorrektur eines aus dem Führungskatheters vollständig herausgeschobenen Coils ist nicht mehr möglich.

Die unterschiedlichen Formen der entwundenen Spiralen kann man sich zunutze machen. So werden in der radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Magdeburg häufig helikal geformte Coils mit einer hohen Radialkraft als erste in das Gefäß eingebracht (zum Beispiel Hilal Coil, Cook Medical, Bloomington, IN, USA, Abbildung 2).

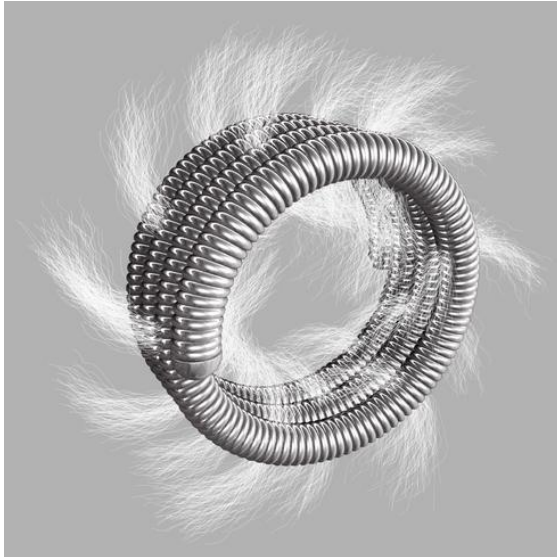


Abbildung 2: Entwundener Coil mit helikaler Konfiguration und Mikrofasern (Hilal Coil, Cook Medical, [37])

Auf diesen folgend werden dann in der Regel konisch geformte Varianten platziert, um die Embolisation weiter zu verstärken (zum Beispiel Tornado Coil, Cook Medical, Bloomington, IN, USA, Abbildung 3).

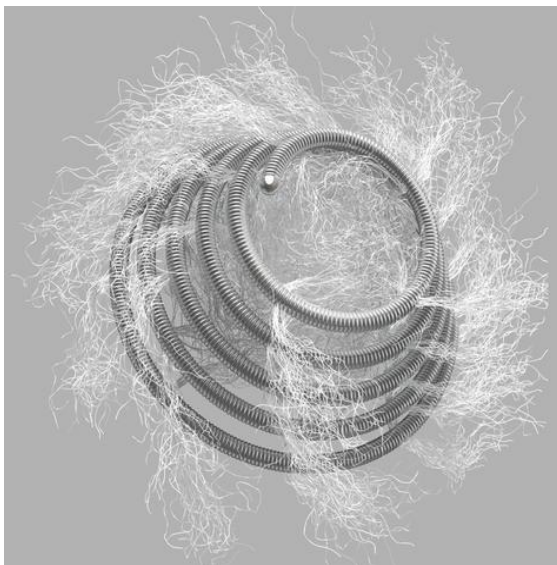


Abbildung 3: Entwundener konisch geformter Coil mit Mikrofasern (Tornado Coil, Cook Medical, [38])

Es sollte versucht werden eine möglichst gefäßabgangsnahe Platzierung der Coils zu erreichen. Aufgrund der Tatsache, dass sich ein Coil nur vor- und nicht zurückschieben lässt, sind die Korrekturmöglichkeiten massiv limitiert. Das exakt zielgenaue Absetzen kann technisch anspruchsvoll sein. Es besteht die Gefahr einer Dislokation der Spirale mit potentiell schwerwiegenden Folgen [18]. Hier ergeben sich für ablösbare Systeme entscheidende Vorteile.

1.2.2 Ablösbare Systeme

Im Gegensatz zu konventionellen verschiebbaren Coils kann diese Gruppe von Coils auch zurückgezogen werden. Die finale Platzierung erfolgt erst, wenn nach beliebig häufiger Lagekontrolle die Spirale aktiv an gewünschter Stelle abgelöst wird.

Es gibt rein mechanisch ablösbare Systeme, wie den Interlock Detachable Coil (Boston Scientific, Natick, MA, USA, Abbildung 4).

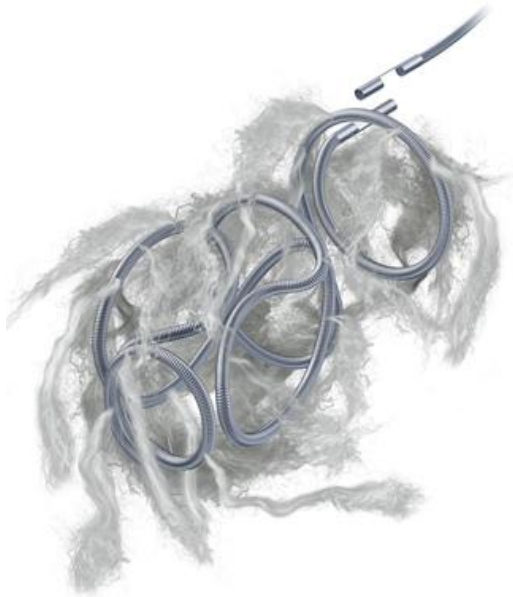


Abbildung 4: Entwundener und abgelöster Coil mit mechanischem Ablösesystem (Interlock Detachable Coil, Boston Scientific [39])

Hierbei kann die Lage des Coils solange durch Verschieben und Zurückziehen korrigiert werden, bis er komplett aus dem Katheter herausgeschoben wurde und sich somit die Verriegelungsarme lösen.

Es existieren auch elektrolytisch dekonnektierbare Systeme – zum Beispiel Guglielmi Detachable Coils (Boston Scientific, Natick, MA, USA, Abbildung 5).



Abbildung 5: entwundener aber noch nicht abgesetzter elektrisch ablösbarer Coil (Guglielmi Detachable Coil, Boston Scientific, [41])

Sogenannte HydroCoils (MicroVention Terumo, Aliso Viejo, California, USA, Abbildung 6) existieren sowohl in ablösbarer als auch in konventioneller Variante.

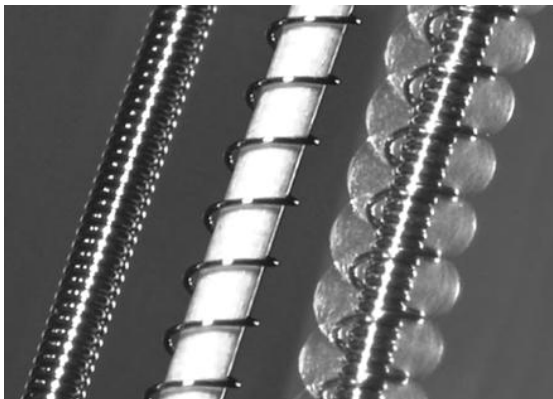


Abbildung 6: links: Platin-Coil mitte: HydroCoil vor Hydratation rechts: expandierter HydroCoil nach Hydratation [42]

Dieser Platincoil ist von einer dünnen Schicht hydrophilen Acrylpolymers ummantelt. Bei Kontakt mit Blut kommt es innerhalb von 20 Minuten zu einer Expansion auf ein Vielfaches der Ursprungsgröße und Stagnation des Blutflusses [40].

Bei diesem Ablösemechanismus kann der Coil an seiner unmittelbaren Zielposition außerhalb des Führungskatheters durch Anlegen eines elektrischen Stroms vom Platzierungsdraht gelöst werden. Somit reduziert sich das Risiko einer suboptimalen Positionierung mit potenziell negativen Folgen für den Patienten.

In den letzten Jahren erweiterte sich das klassische neuroradiologische Einsatzgebiet von Coils hin zu peripher vaskulären Interventionen. Im Vergleich zu den meist nur wenige Zentimeter langen konventionellen Coils gibt es bis zu 50 cm lange ablösbare Varianten. Entsprechend kann die Anzahl verwendeter Spiralen zum Gefäßverschluss reduziert werden. Dudeck et. al untersuchten 2011 den Verschluss der Arteria gastroduodenalis vor Y-90-RE unter Verwendung von Standard-Coils beziehungsweise ablösbaren gefaserten Interlock Detachable Coils. Bei 17 von 23 Patienten in der IDC-Gruppe wurde der vollständige Gefäßverschluss durch einen einzigen Coil nach maximal zehn Minuten erreicht. Der Gruppenmittelwert lag bei $1,3 \pm 0,9$ verwendeten Coils gegenüber $6,2 \pm 1,8$ in der Vergleichsgruppe [43].

2013 demonstrierten López-Benítez et. al die erfolgreiche Embolisation der Arteria gastroduodenalis vor Y-90-RE mit nur einem Hydrogel-Coil bei 21 von 23 Patienten innerhalb von 30 Minuten. Bei den übrigen zwei Patienten konnte der Verschluss innerhalb dieser Zeit nicht nachgewiesen werden. In der Re-Evaluation nach 6 bis 29 Tagen (Median 19) waren alle Aa. gastroduodenales verschlossen. Ein zusätzliches Coiling war nicht erfolgt. [44]

1.3 Amplatzer Vascular Plugs als neuartige Embolisationsmaterialien

Die Vascular Plug Familie (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) ist eine Gruppe von vier selbstexpandierenden Gefäßokkludermodellen. Jede Generation besteht aus Nitinolgeflechtem und besitzt an beiden Enden je ein röntgendichtes Markierungsband aus Platin. Die Plugs sind magnetresonanzkompatibel. Die Okkluder sind an einem Einführdraht fixiert und werden durch eine Drehbewegung entgegen dem Uhrzeigersinn von diesem abgelöst. Bevor der Plug abgelöst wird, kann durch das Applikationssystem Kontrastmittel injiziert werden und eine gezielte Repositionierung erfolgen.

Abgesehen vom grundsätzlich ähnlichen Konstruktionsschema, unterscheiden sich die einzelnen Modelle in der Form sehr deutlich. Damit differieren auch die jeweiligen Eigenschaften und potentiell zu bevorzugenden Anwendungsgebiete. Welche Generation im Einzelfall tatsächlich verwendet wird, muss während der Intervention von der individuellen Gefäßanatomie und Erfahrungen des Operateurs abhängig gemacht werden. Für den Einsatz existiert ein weitreichendes Indikationsspektrum, ohne dass absolute Kontraindikationen beschrieben sind. Die Amplatzer Vascular Plugs stellen eine Alternative zu den bereits länger etablierten Coils dar [22, 23]. Ein einzelner Plug weist im

Vergleich zu einem Coil eine relativ große Kontaktfläche mit dem Endothel auf. Zusätzlich kann eine adäquate Radialkraft aufgebaut werden, sodass der Halt im Zielgefäßabschnitt theoretisch besser ist und die Plug-Dislokation im Gegensatz zur Coil-Dislokation eine äußerst seltene Komplikation darstellt. Es wurde offenbar nur ein Fall eines dislozierten Plugs publiziert [45]. Hingegen finden sich zahlreiche Publikationen über Coil-Dislokationen. In der Literatur ist dazu neben der rein endovaskulären Abwanderung [18] auch die extravaskuläre Durchwanderung von Geweben bis hin zur Perforation von Hohlorganen [46] und dem Austritt aus der Haut [47] durch Coils beschrieben. Mitunter können solche Migrationsphänomene auch erst nach jahrelanger Latenz auftreten [48]. Aufgrund der großen Strömungsgeschwindigkeiten ist dieser Aspekt gerade im arteriellen System und somit bei der Embolisation der Arteria gastroduodenalis von großer Bedeutung.

1.3.1 Vascular Plug

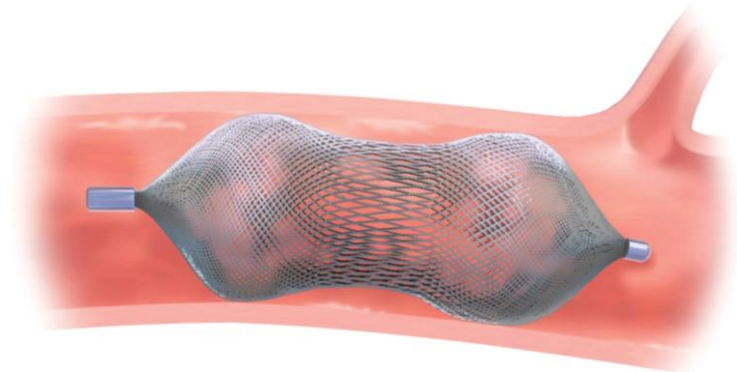


Abbildung 7: Amplatzer Vascular Plug im entfaltenen intravaskulären Zustand (St. Jude Medical GmbH, [51])

Der AVP ist das erste Modell dieser Familie und besteht aus 144 Nitinol-Drähten, die zu einem einschichtigen Konstrukt verarbeitet sind [49]. Im Jahr 2004 erfolgte in den USA die Erstzulassung. Der Plug besteht aus einem einzigen zylinderförmigen Anteil (Abbildung 7). Es sind Größen des Durchmessers von 4 bis 16 mm in 2-mm-Schritten verfügbar. Die Länge des entfaltenen Geräts beträgt je nach Durchmesser 7 bzw. 8 mm. Damit ist diese Plug-Generation besonders geeignet bei anatomischen Gegebenheiten, die nur eine kurze Landezone bieten. Diese erste Ausführung ist in der publizierten Literatur das weitaus am häufigsten verwendete Embolisationsmaterial unter den Amplatzer Vascular Plugs [50].

1.3.2 Vascular Plug II

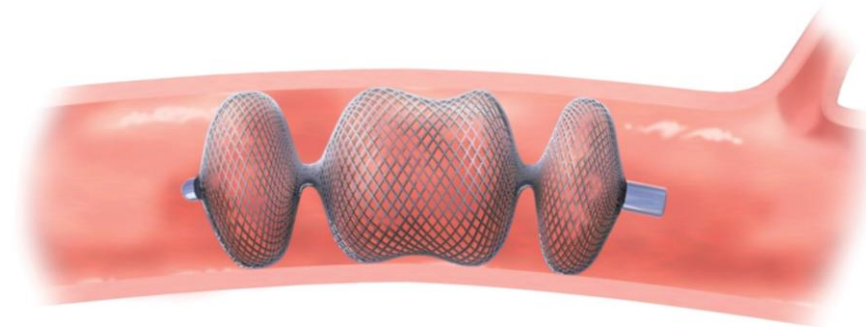


Abbildung 8: Amplatz Vascular Plug II im entfalteten intravaskulären Zustand (St. Jude Medical GmbH, [53])

Diese seit 2007 in den USA zugelassene Weiterentwicklung der ersten Version besteht aus drei Segmenten. Hier wird ein großer zentraler Zylinder von zwei scheibenförmigen Teilen flankiert (Abbildung 8). Diese Version ist in Durchmessern von 3 bis 22 mm in 2-mm-Schritten und entsprechenden Längen von 6 bis 18 mm verfügbar. Bis auf die 3-mm-Variante bestehen die Plugs dieser Generation aus mehreren Schichten eines dichteren Nitinol-Geflechts. Somit bestehen theoretisch bessere Voraussetzungen für einen schnellen Gefäßverschluss [50]. In einer Studie von Zhu et al. konnte diese Annahme im Vergleich zum AVP bekräftigt werden. Es wurde der proximale Verschluss der A. lialis untersucht. Bei 50 % der AVP II-Patienten (4 von 8) genügte ein einziger Plug zum Gefäßverschluss. In der AVP-Gruppe mussten bei allen Patienten (10 von 10) zusätzliche Embolisationsmaterialien verwendet werden [52].

Pech et al. untersuchten 2008 den AGD-Verschluss vor Y-90-RE im Vergleich zwischen AGD II und Platinum-Mikrocoils in einer prospektiv randomisierten Studie mit 50 Patienten. Zur erfolgreichen Embolisation wurde stets nur ein Plug benötigt, wogegen es im Mittel $6 (\pm 3,2)$ Coils bedurfte. Bei der Verwendung des AVP II konnte je eine signifikant ($p < 0,001$) kürzere Gesamteingriffszeit ($5,7 \pm 3,3$ gegen $19,0 \pm 9,5$ Minuten), Embolisationszeit ($3,6 \pm 2,5$ gegen $14,1 \pm 8,1$ Minuten) und Durchleuchtungszeit ($1,7 \pm 1,2$ gegen $7,5 \pm 6,0$ Minuten) festgestellt werden. Ein einziger Eingriff verlief durch Coil-Migration komplikativ. $10,9 \pm 2,7$ Tage (zur ersten geplanten Y-90-RE) nach Embolisation konnte je Gruppe eine reperfundierte AGD nachgewiesen werden. Im Rahmen der Studie konnte eine anatomische Limitation für den Einsatz des AVP II definiert werden. Es zeigte sich, dass spitze Abgangswinkel des Truncus coeliacus von circa 21° und weniger keine Platzierung zulassen – 2 von 25 in die Plug-Gruppe rando-

misierte Patienten mussten einen Verfahrenswechsel hin zur Coil-Embolisation erfahren [22].

1.3.3 Vascular Plug III

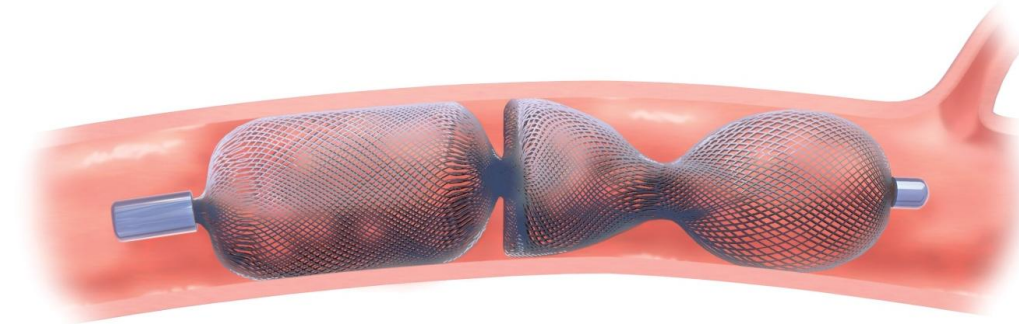


Abbildung 9: Amplatz Vascular Plug III im entfalteten intravaskulären Zustand (St. Jude Medical GmbH, [56])

Diese selten eingesetzte Variante erhielt die Erstzulassung 2008 in Europa. Der AVP III hat eine ovale Form mit zwei überstehenden Rändern an jeder Seite (Abbildung 9). Bei einer Höhe von 6,5 mm variiert der Längsdurchmesser von 4 bis 14 mm bzw. der Querdurchmesser von 2 bis 5 mm. Auch beim AVP III ist ein mehrschichtiges Nitinol-Geflecht vorhanden [50]. Die veröffentlichten Daten zur klinischen Anwendung beschränken sich auf den Verschluss paravalvulärer Lecks [54; 55].

1.3.4 Vascular Plug 4

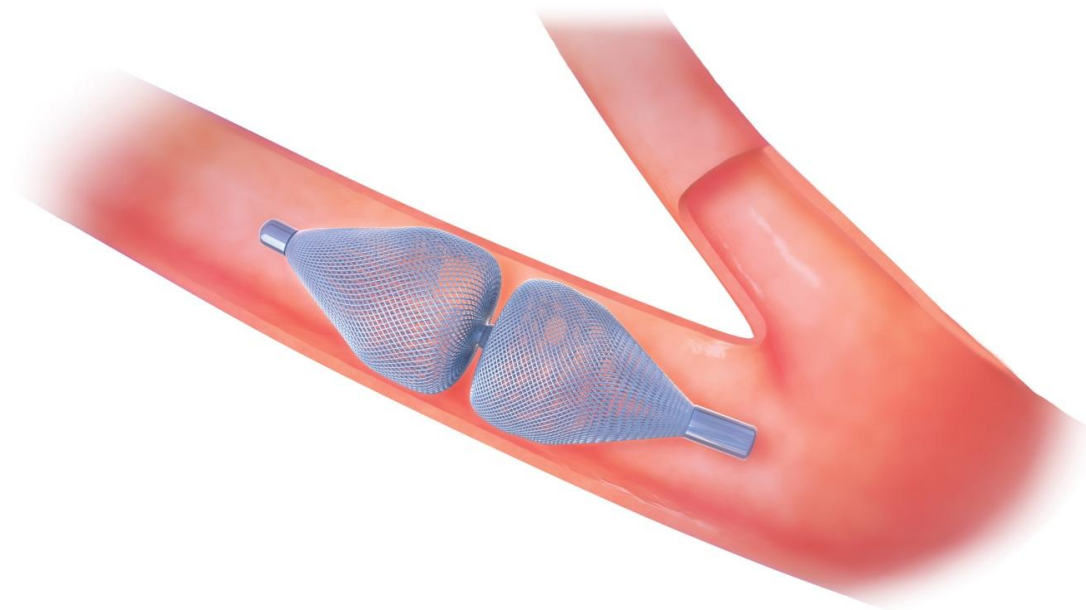


Abbildung 10: Amplatzer Vascular Plug 4 im entfaltenen intravaskulären Zustand (St. Jude Medical GmbH, [77])

Die neueste Generation wurde 2009 in Europa zugelassen. Der AVP 4 ist in fünf Größen mit Durchmessern von 4 bis 8 mm und eine Länge von 10 bis 13,5 mm erhältlich. Diese Variante hat einen bilobulären Aufbau. Beide Anteile sind tropfenförmig und an der Basis miteinander verbunden (Abbildung 10). Dadurch sind sie geeignet für kleinere, gewundene und sich verjüngende Gefäße. Bei Studien mit den Vorgängermodellen wurden diese Gefäßmorphologien häufig als limitierende Faktoren für den Einsatz der Plugs erkannt [20; 52; 57; 58]. Der AVP 4 ist ein geeignetes Mittel, um Gefäße mit hohen Flussgeschwindigkeiten wie AV-Fisteln und Milzarterien zu verschließen [59–63].

Was diese Variante von allen Vorgängermodellen unterscheidet ist die Platzierung durch einen diagnostischen 0,038"-Katheter. Dieser ist sehr flexibel, womit sich das mögliche Einsatzspektrum zusätzlich erweitert. Pech et al. untersuchten 2008 die Embolisation der AGD mittels Vascular Plugs der zweiten Generation im Vergleich zu Platin-Mikrocoils. Hierbei war es bei zwei Patienten aufgrund des relativ starren 5F-Katheters unmöglich den Plug an sein Ziel in die AGD vorzubringen. Der spitze Abgangswinkel ($\leq 21^\circ$) des Truncus coeliacus aus der Aorta war nicht zu überwinden [22].

Die Tatsache, dass die Platzierung mit einem diagnostischen 0,038"-Katheter erfolgt, lässt im Vergleich zu den Vorgängerversionen einen Arbeitsschritt entfallen. Je nach Plug-Größe wird ein Führungskatheter von minimal 5 bis 9 French benötigt, sodass

während der Intervention ein Katheterwechsel vom kleinen diagnostischen Katheter auf den größeren Führungskatheter erfolgen muss.

2011 publizierten Pech et al. die Ergebnisse einer Untersuchungsreihe von 50 Embolisationen an 44 Patienten bei denen der AVP 4 zum Einsatz kam. 32 (64 %) davon entfielen auf die AGD. Beim Einsatz des kleinen 0,038"-Katheter wurden allerdings auch negative Aspekte ausgemacht. Die sehr geringe Differenz zwischen dem Katheter und dem nur unwesentlich kleineren 0,035"-Führungsdraht hat zur Folge, dass die applizierbare Kontrastmittelmenge pro Zeiteinheit deutlich eingeschränkt ist und sich dies nachteilig auf die Bildqualität auswirkt. Die Kontrastmittelapplikation musste über einen größeren Katheter erfolgen. Der Draht, mit welchem der Plug vorgeschoben wird, besitzt ein weiches, biegsames Ende. Auf diese Tatsache wurden Probleme beim Vorschieben und der exakten Positionierung im Gefäßsystem zurückgeführt. In der Folge musste bei 21 (42 %) der Embolisationen eine Repositionierung erfolgen. Abhängig von der Gefäßanatomie konnte es auch notwendig sein auf einen rigideren Draht bei der Gefäßsondierung zu wechseln, um eine Begradigung eines stark gewundenen Gefäßes und somit eine bessere Platzierbarkeit des AVP 4 zu erreichen. Es gab zwei Fälle, bei denen ein Wechsel auf einen großlumigeren Katheter erforderlich war, um den inneren Widerstand zu senken und die Plug-Platzierung zu ermöglichen. In zwei weiteren Fällen bestand ein großer Abgangswinkel des zu verschließenden Gefäßes, was Probleme bei der Plug-Ablösung aufgrund eines verklemmten Schraubengewindes bereitete. Die Handhabung gegenüber dem AVP II wurde als schneller und nach einer notwendigen Lernphase als sicher und effektiv bezeichnet. Den Empfehlungen der Autoren nach sollte bei größeren Gefäßen >6 mm oder zu verschließenden ostiumnahen Kollateralen der AVP II oder vorschiebbare Coils bevorzugt eingesetzt werden [23].

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden Bildserien von 134 konsekutiven Patienten (männlich:weiblich 85:47; Alter $64,9 \pm 9,2$ Jahre) retrospektiv evaluiert. Alle eingeschlossenen Patienten hatten mindestens eine Y-90-RE erhalten. Es fand eine Einteilung in zwei Gruppen statt. Ausschlaggebend hierfür war das verwendete Embolisationsmaterial: Amplatzer Vascular Plug 4 ($n = 67$) bzw. Standard-Coils ($n = 67$). Das Interventionsdatum lag bei allen Patienten zwischen Januar 2009 und März 2011. Das routinemäßig verwendete Embolisationsmaterial war ab Oktober 2009 der AVP 4. Bis zu diesem Datum wurden überwiegend Coils genutzt.

Bei den eingeschlossenen Patienten fanden sich 14 unterschiedliche Primärtumoren. Die fünf häufigsten Tumorentitäten (kolorektales Karzinom, hepatozelluläres Karzinom, Mammakarzinom, cholangiozelluläres Karzinom, neuroendokrine Tumoren) machten dabei 90,3 % ($n = 121$) des Kollektivs aus. Das kolorektale Karzinom war mit 37,3 % ($n = 50$) der häufigste Primarius. Genau ein Drittel aller Patienten (33,6 %; $n = 45$) litt an primären Lebertumoren, wovon der Großteil (29,1 %; $n = 39$) hepatozelluläre Karzinome waren. Die exakte Verteilung aller Malignome ist in Tabelle 1 dargestellt.

Um GI Ulzera nach Y-90-Applikation auffindig zu machen, wurde die klinikinterne Datenbank genutzt. In dieser werden alle Ereignisse der Y-90-RE-Patienten dokumentiert. In der Klinik findet regelhaft eine Nachkontrolle drei Monate post interventionem statt. Es wurde nach Patienten gesucht, die im Verlauf über GI Beschwerden klagten. Entsprechend wurden die im jeweiligen Fall weiterbehandelnden Kollegen zur Vervollständigung und Auswertung der benötigten Befunde (insbesondere Gastroskopie und Histologie) kontaktiert.

Tabelle 1: Übersicht über Primärmalignome des Patientenkollektivs

Primärtumor	Patientenanzahl Plug-Gruppe	Patientenanzahl Coil-Gruppe	Patientenanzahl gesamt
kolorektales Karzinom	26 (38,8 %)	24 (35,8 %)	50 (37,3 %)
hepatozelluläres Karzinom	18 (26,9 %)	21 (31,3 %)	39 (29,1 %)
Mamma-Karzinom	10 (14,9 %)	10 (14,9 %)	20 (14,9 %)
cholangiozelluläres Karzi- nom	4 (6,0 %)	2 (3,0 %)	6 (4,5 %)
Neuroendokriner Tumor	2 (3,0 %)	4 (6,0 %)	6 (4,5 %)
Magen-Karzinom	2 (3,0 %)	1 (1,5 %)	3 (2,2 %)
Leiomyosarkom	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	2 (1,5 %)
Nierenzell-Karzinom	2 (3,0 %)	-	2 (1,5 %)
Oesophagus-Karzinom	1 (1,5 %)	-	1 (0,7 %)
Harnblasen-Karzinom	1 (1,5 %)	-	1 (0,7 %)
Dünndarm-Karzinoid	-	1 (1,5 %)	1 (0,7 %)
Prostata-Karzinom	-	1 (1,5 %)	1 (0,7 %)
Bronchial-Karzinom	-	1 (1,5 %)	1 (0,7 %)
malignes Melanom	-	1 (1,5 %)	1 (0,7 %)

2.2 Angiographie und Verschluss der AGD

Unter sterilen Bedingungen erfolgte die Kanülierung einer Femoralarterie in Seldinger-Technik unter Lokalanästhesie. Es wurde eine 5F-Schleuse (Introducer II; Terumo Europe, Leuven, Belgien) platziert. Nach angiographischer Darstellung des Truncus coeliacus wurde dieser mit einem Katheter intubiert. Hierfür wurde entweder ein 5F-Cobra (Imager II,C2; Boston Scientific, Natick, MA, USA) oder ein Soft-VU (Sos Omni Selective; Angiodynamics, Queensbury, NY, USA) genutzt.

In der digitalen Subtraktionsangiographie wurde der Durchmesser der AGD ermittelt. Anhand dessen erfolgte die Auswahl eines passenden Plugs. Den Herstellerinstruktionen folgend wurde ein um 30-50 % größerer Plug benutzt (durchschnittlicher Durchmesser $5,8 \pm 1,1$ mm; Spannweite 4 – 8 mm). Die Platzierung eines AVP 4 (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA; Abbildung 11) erfolgte stets unter Verwendung eines 0,038“-Katheters (4F, C2 Tempo; Cordis, Bridgewater, NJ, USA) in Kombination mit einem hydrophilen Führungsdraht (0,035“; Terumo, Leuven, Belgien) zur Sondierung des Zielgefäßes. Nach Erreichen einer günstigen Lage im Gefäßsystem wurde der Führungsdraht entfernt. Gekoppelt an einen Einführdraht wurde der AVP 4 durch den Katheter bis an den gewünschten Applikationsort vorgeschoben. Noch vor Ablösen des Plugs konnte die genaue Lage im Gefäß durch Kontrastmittelinjektion über den Katheter begutachtet und gegebenenfalls optimiert werden. Durch Drehen am Einführungsdraht wurde das Implantat schließlich abgelöst. Direkt nach der Platzierung sowie vor der Injektion eines Radiopharmakons wurde erneut durchleuchtet, um den Gefäßverschluss zu dokumentieren. Nach validem Verschluss aller entsprechenden Gefäße erfolgte also die Injektion von, mit Technetium-^{99m} markiertem, makroaggregiertem Albumin (^{99m}Tc-MAA) in beide Leberarterien. Dieser Tracer zeigt ein vergleichbares Verhalten, wie die Y-90-Mikrosphären. Im Anschluss wurde ein thorako-abdominelles Gamma-Szintigramm durchgeführt. Dies diente dem Ausschluss unerwünschter extrahepatischer Nuklidanreicherung sowie der Bestimmung hepato-pulmonaler Shuntvolumina. Bei Nachweis einer extrahepatischen Anreicherung musste eine erneute Vorbereitung zur Y-90-RE erfolgen. Wurden mehr als 20 % der applizierten ^{99m}Tc-MAA-Dosis in der Lunge nachgewiesen, so erhielten diese Patienten keine Y-90-RE.

Wurden Coils als Embolisationsmaterial verwendet, wurde die AGD mit einem Mikrokatheter (Microferret; Cook Medical, Bloomington, IN, USA) sondiert und der Gefäßverschluss mit konventionellen 0,018“ Platinum-Mikrocoils (4 – 6 mm Hilal oder 4 – 6 mm Tornado Coil; Cook Medical, Bloomington, IN, USA) erreicht. Zur Größenwahl wurde wieder der angiographisch ermittelte AGD-Durchmesser zugrunde gelegt. Waren Seitäste im proximalen AGD-Anteil vorhanden, erfolgte die Platzierung in Ankertechnik. So sollte sichergestellt werden, dass neben der AGD auch diese Gefäße embolisiert werden. Wenn sich kein Seitast darstellte, wurde distal ein Coil als Widerlager eingebracht, damit die nachfolgend platzierten Coils nicht in die AGD dislozieren konnten. Nach der Embolisation wurde der Gefäßverschluss mittels Angiographie kontrolliert.

Ziel aller Embolisationen war die AGD-Okklusion so ursprungsnah wie möglich. Damit sollte das Risiko einer Reperfusion des proximalen Anteils der AGD verringert werden. Ebenso sollten somit perfundierte Seitäste verschlossen und die Kollateralen-Neubildung verhindert werden. Neben der AGD wurden auch die A. gastrica dextra sowie aberrante extrahepatische Gefäße in gleicher Weise verschlossen.

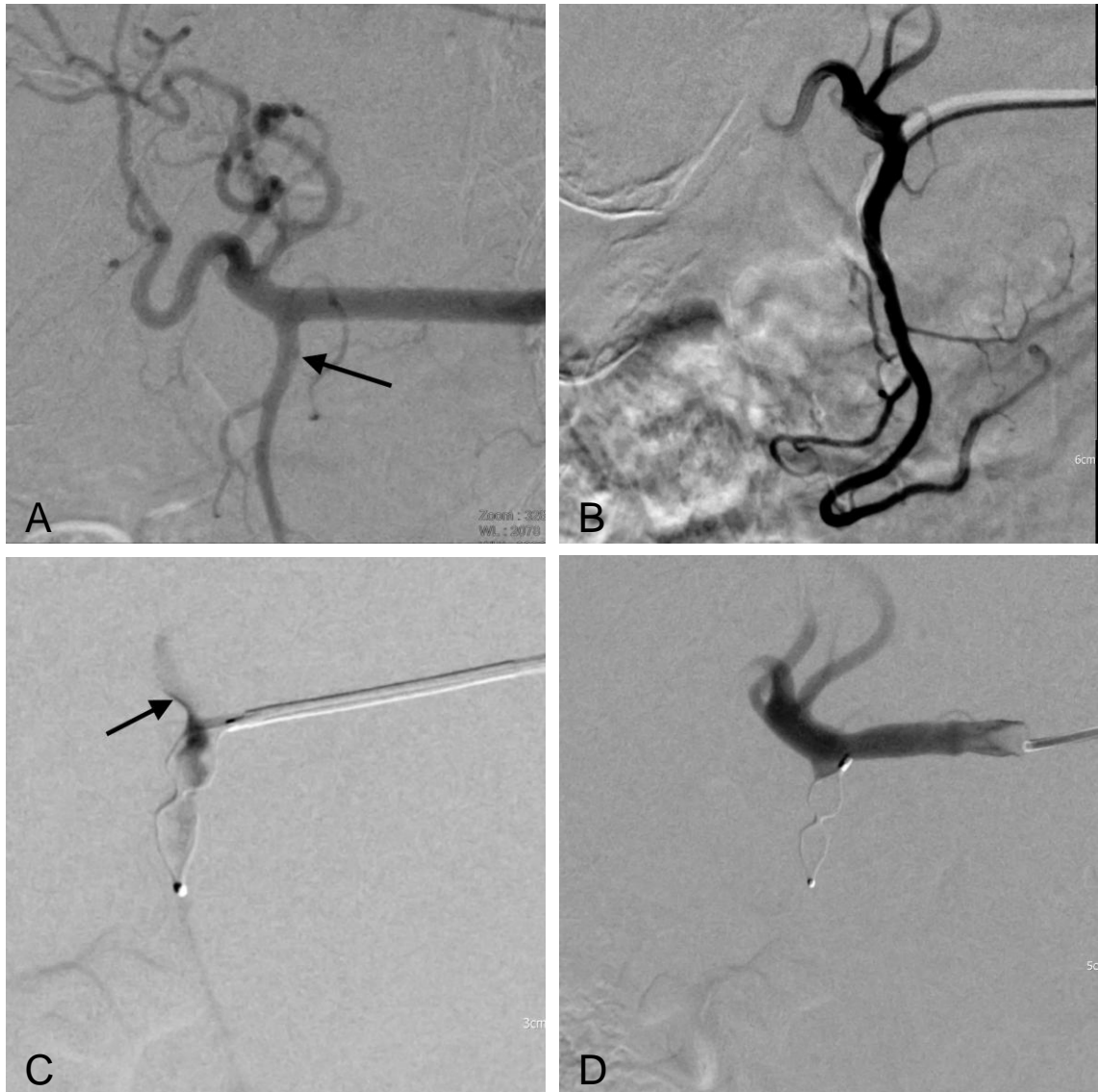


Abbildung 11*: Protektive Embolisation der AGD mit dem AVP 4 bei einem 79-jährigen Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms in Vorbereitung auf die Y-90-Radioembolisation

- A: Angiogramm der Arteria hepatica communis vor Embolisation der AGD (Pfeil)
- B: Selektives AGD-Angiogramm
- C: Verifizierung der proximalen Position des Plugs in der AGD durch Kontrastmittel-Injektion in die Arteria hepatica propria
- D: Kontroll-Angiogramm nach Plugembolisation; man beachte die erfolgreiche Okklusion der AGD mit einem kurzen perfundierten AGD-Stumpf

2.3 Durchführung der Untersuchung

Die Durchführung der Studie erfolgte unter Leitung von Prof. Dr. med. Jens Rieke an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Es wurden Bilddaten des PACS-Archivs der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg evaluiert. Die retrospektive Auswertung der Daten wurde von der zuständigen Ethikkommission bewilligt.

Die Messungen erfolgten an speziellen radiologischen Befundungsarbeitsplätzen. Die verwendete Software war INFINITT PACS (INFINITT Healthcare, Seoul, Südkorea).

Von jedem Patienten lagen Bilddaten von mindestens zwei Untersuchungszeitpunkten vor. Die erste Untersuchung entspricht der Re-Evaluation. Die zweite Untersuchung entspricht der ersten Y-90-RE. Der zeitliche Abstand dieser beiden Untersuchungen betrug in der Plug-Gruppe $21,6 \pm 19,6$ Tage, in der Coil-Gruppe $17,3 \pm 13,1$ Tage. Insgesamt erfolgte die erste Y-90-RE $19,5 \pm 16,8$ Tage nach der initialen Intervention.

Sofern durchgeführt, wurden auch die Daten einer zweiten Y-90-RE ausgewertet. 44 (65,7 %) von 67 Plug-Patienten erhielten eine zweite Y-90-RE. Diese fand durchschnittlich $54,9 \pm 16,5$ Tage nach der Evaluationsuntersuchung statt. Bei den Coil-Patienten waren es 48 (71,6 %) von 67 Patienten. Der zeitliche Abstand zur initialen Intervention betrug hier $59,4 \pm 39,7$ Tage. Die zeitlichen Untersuchungsabstände der Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

2.4 Ermittelte Parameter

Dokumentiert wurden die folgenden Parameter. Vor der Applikation des jeweiligen Embolisationsmaterials wurde der AGD-Durchmesser gemessen. Nach der Applikation wurden bestimmt: Länge und Breite des Plugs bzw. Länge des Coil-Konvoluts, Abstand zwischen AGD-Ursprung und dem Embolisationsmaterial in der AGD.

Nach dem erreichten Verschluss der AGD wurde die Länge des noch perfundierten proximalen AGD-Abschnitts (= AGD-Stumpf) gemessen. Definiert wurde dies als Strecke zwischen AGD-Ursprung und dem distalsten Punkt des Kontrastmittels im Gefäß. Es wurde auch das Vorhandensein dortiger perfundierter Seitäste erfasst und ob diese mit zusätzlichen Coils verschlossen worden sind (Abbildung 12). Es wurde ebenfalls der angiographische Durchmesser des 4F-Katheters bestimmt.

In den bis zu zwei Folgeinterventionen wurde zusätzlich zu allen oben genannten Werten die Beständigkeit des Verschlusses von AGD und Seitästen dokumentiert. Auch auf die Darstellung neuer Kollateralen wurde geachtet.

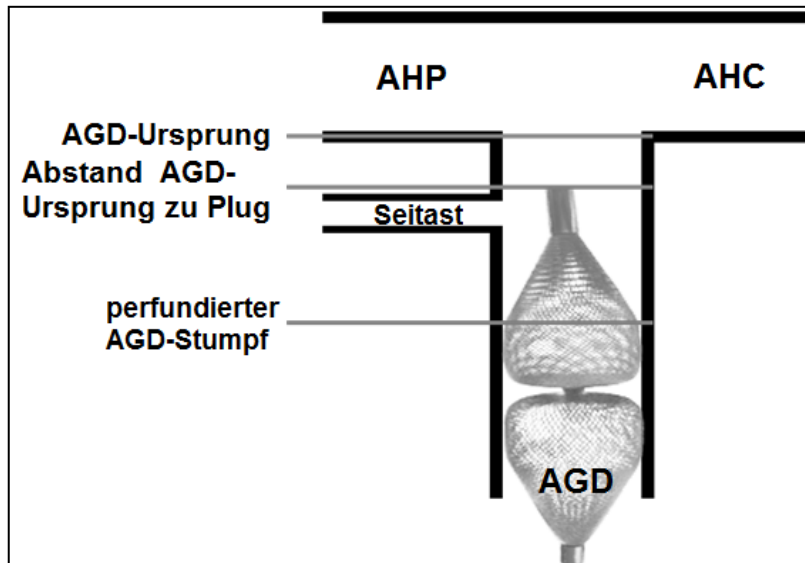


Abbildung 12: Messung der Parameter

Arteria hepatica communis (AHC), Arteria hepatica propria (AHP), Arteria gastroduodenalis (AGD)

2.5 Auswertung der Untersuchungen

2.5.1 Korrektur der gemessenen Werte

Um Darstellungsunterschiede und Messungenauigkeiten zu kompensieren, wurde jeder gemessene Wert mittels einer bekannten Größe kalibriert. Als Bekannte diente der jeweils mitbestimmte Durchmesser des immer verwendeten 4F-Katheters. Es erfolgte also die Korrektur der Messwerte anhand einer einfachen Verhältnisgleichung:

$$\text{korrigerter Wert d. Variable in mm} = \frac{\text{gemessener Wert d. Variable in mm}}{\text{gemessener Wert d. 4FKatheters in mm}} * 1,33 \text{ mm}$$

2.5.2 Statistische Auswertung

Die ermittelten korrigierten Parameter für den AGD-Verschluss mittels Coils wurden mit den Daten für den Verschluss mittels AVP 4 hinsichtlich Mittelwert und Standardabweichung verglichen und auf statistische Signifikanz untersucht.

Zur statistischen Analyse wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem PC-Programm SPSS Suite (Version 15.0; SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Evaluationsuntersuchung

Insgesamt wurden 134 AGD-Okklusionen mittels AVP 4 (n = 67) bzw. Microcoils (n = 67) ausgewertet. Bei den Interventionen kam es zu keinerlei Verfahrenskomplikationen. In der AVP 4-Gruppe wurde immer nur ein Implantat pro Patient zum Verschießen der AGD benötigt. Bei Verwendung von Coils bedurfte es bis zu 16 Stück. Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht oder AGD-Durchmesser (Tabelle 2).

Nach AGD-Okklusion mit AVP 4 betrug die Länge des noch perfundierten AGD-Stumpfes $3,9 \pm 2,9$ mm. Das ist signifikant kürzer als $5,8 \pm 3,9$ mm unter Verwendung von Standard-Coils ($p = 0,005$). Gleichermäßen war der AVP 4-Abstand zum Gefäßursprung mit $1,4 \pm 2,6$ mm signifikant kürzer als $4,7 \pm 3,4$ mm für Coils ($p < 0,001$). Die Länge des AVP 4 in der AGD war mit $15,1 \pm 3,2$ mm kürzer verglichen mit $16,6 \pm 6,7$ mm des Coil-Konvoluts ($p = 0,654$). Bei nur zwei Patienten (3,0 %) in der Plug-Gruppe wurden residuelle noch perfundierte proximale Seitäste festgestellt (Abbildung 13). Demgegenüber traten bei 18 Coil-Patienten (26,9 %) solche Gefäße auf ($p < 0,001$; Abbildung 14).

Das zusätzliche Coiling dieser Seitäste wurde bei sieben Patienten (10,4 %) in der Coil-Gruppe durchgeführt, in der Plug-Gruppe bei keinem ($p = 0,007$). Bei den übrigen Patienten entschied man sich aufgrund der geringen Gefäßgröße und der damit zu erwartenden selbstständigen Obliteration gegen das Coiling. Im Kontrollangiogramm nach Coil-Embolisation zeigte sich bei zwei Patienten (3,0 %) eine noch unverschlossene AGD. Nach Plug-Embolisation bestand dies bei nur einem Patienten (1,5 %). Trotz der proximalen Platzierung des AVP 4 und normalen Gerinnungsparametern persistierte die Gefäßperfusion bei diesem sogar auch nach 15 Minuten. Die Ursache dafür ließ sich unter Evaluierung der Gefäßanatomie und der Gerinnungsparameter nicht eruieren. Eine Übersicht über alle Parameter gibt Tabelle 3.

Tabelle 2: Patientenkollektiv

Merkmal	Coil-Gruppe			AVP 4-Gruppe			p		
	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt
Anzahl	44	23	67	43	24	67	0,857		
Alter (Mittelwert \pm SD)	66,4 \pm 8,1	64,4 \pm 8,6	65,7 \pm 8,3	67,0 \pm 7,5	59,2 \pm 12,1	64,2 \pm 10,0	0,842	0,112	0,437
AGD Durchmesser (mm)									
Mittelwert \pm SD	4,1 \pm 0,9	3,8 \pm 0,8	3,9 \pm 0,8	3,8 \pm 0,8	3,5 \pm 0,7	3,7 \pm 0,7	0,357	0,443	0,208
Streuung	2,6 – 6,9	2,7 – 5,5	2,6 – 6,9	2,4 – 5,8	2,2 – 4,9	2,2 – 5,8	-	-	-

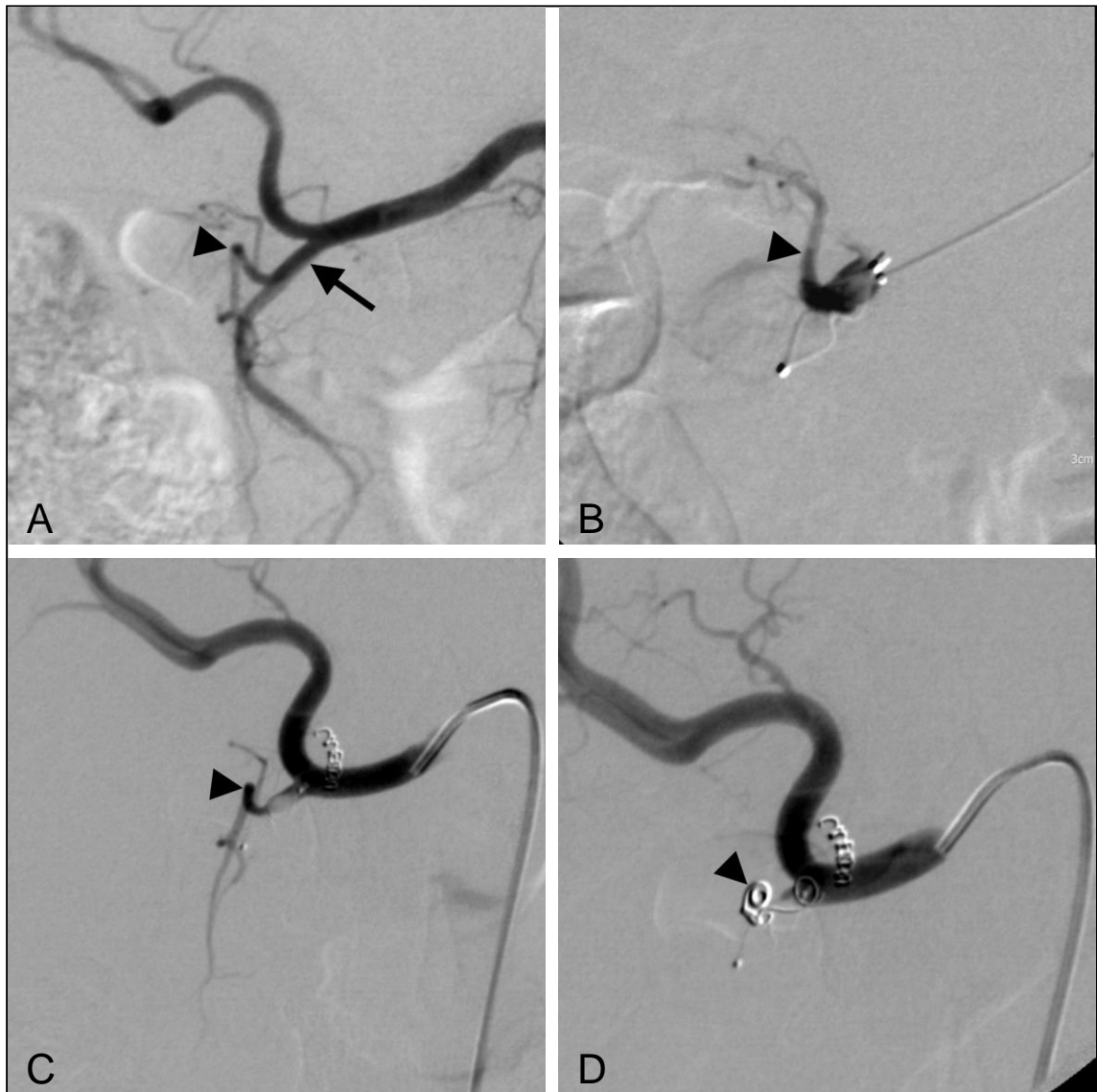


Abbildung 13*: residueller perfundierter proximaler Seitast nach Plug-Embolisation der AGD

- A: Angiogramm der A. hepatica communis vor Embolisation der AGD (Pfeil); im proximalen Teil dieser entspringt die große A. pancreaticoduodenalis superior anterior (Pfeilkopf)
- B: Kontrollangiogramm nach Plug-Embolisation mit einem noch perfundierten proximalen Seitast (Pfeilkopf)
- C: Angiogramm der A. hepatica communis zum Zeitpunkt der ersten Y-90-RE (26 Tage nach Embolisation); Arteria pancreaticoduodenalis superior anterior (Pfeilkopf) ist noch perfundiert
- D: Kontrollangiogramm nach Coiling des Zielgefäßes (Pfeilkopf): jetzt kompletter Verschluss

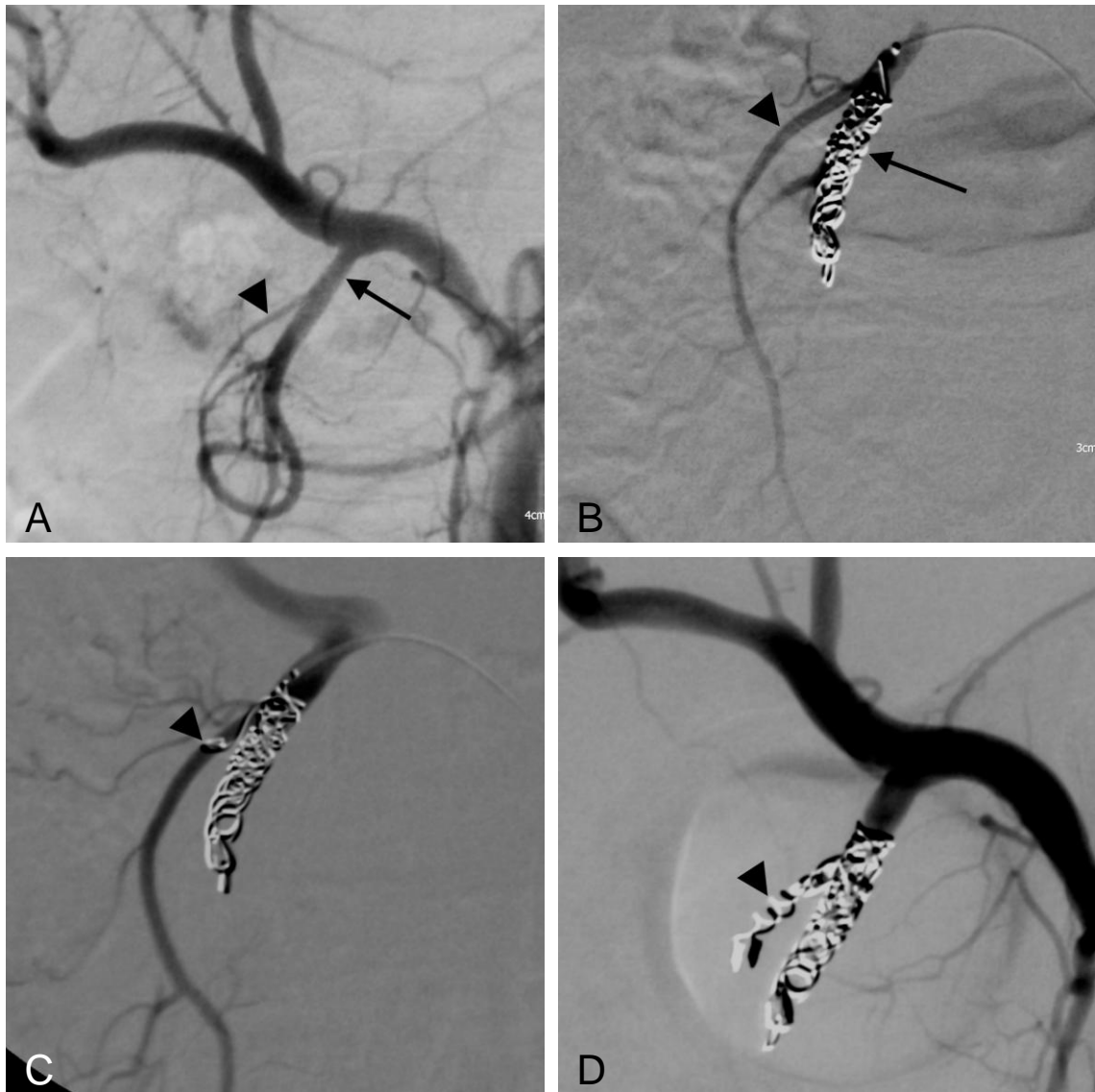


Abbildung 14*: residueller perfundierter proximaler Seitast nach Coil-Embolisation der AGD

- A: Angiogramm der A. hepatica communis vor Embolisation der AGD (Pfeil): großer Seitast im proximalen Teil der AGD (Pfeilkopf)
- B: Kontrollangiogramm nach Coil-Embolisation: ein noch perfundierter proximaler Seitast (Pfeilkopf)
- C: Angiogramm während des Einbringens eines zusätzlichen 4-mm Coils (Pfeilkopf).
- D: Kontrollangiogramm nach Platzierung von zwei zusätzlichen 4-mm Coils (Pfeilkopf): Seitast ist nun verschlossen

Tabelle 3: Re-Evaluationsuntersuchung

Parameter	Coils	AVP 4	p
Länge perfundierter AGD-Stumpf (mm)	5,8 ± 3,9	3,9 ± 2,9	0,005
Abstand AGD-Ursprung zu Embolisationsmaterial (mm)	4,7 ± 3,4	1,4 ± 2,6	< 0,001
Länge des Embolisationsmaterials in AGD	16,6 ± 6,7	15,1 ± 3,2	0,654
residuelle perfundierte proximale Seitäste nach AGD-Embolisation	18 (26,9 %)	2 (3,0 %)	< 0,001
Zusätzliches Coiling von Seitästen	7 (10,4 %)	-	0,007
Inkompletter AGD-Verschluss	2 (3,0 %)	1 (1,5 %)	0,561

3.2 Erste Yttrium-90-Radioembolisation

Die erste Y-90-RE wurde $19,5 \pm 16,8$ Tage nach der Evaluationsuntersuchung durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt hatte der perfundierte AGD-Stumpf in der Plug-Gruppe eine Länge von $2,6 \pm 2,1$ mm (67,9 % d. Ausgangswerts), was signifikant kürzer war gegenüber $4,4 \pm 3,6$ mm (76,5 % des Ausgangswerts) in der Coil-Gruppe ($p = 0,006$). Durchschnittlich war der perfundierte AGD-Stumpf bei Verwendung von Plugs 1,3 mm kürzer im Vergleich zur initialen Messung. Nach Coiling der AGD bestand im Schnitt eine Verkürzung um 1,3 mm.

Der Abstand zwischen dem Plug und dem AGD-Ursprung betrug $1,7 \pm 2,3$ mm, was signifikant kürzer war als $4,3 \pm 3,4$ mm in der Coil-Gruppe ($p < 0,001$). Die Länge des AVP 4 war mit $13,2 \pm 3,2$ mm signifikant kürzer als die des Coil-Konvoluts mit $16,7 \pm 6,9$ mm ($p < 0,009$).

Das Vorhandensein proximaler Seitäste war in der Coil-Gruppe ($n = 9$; 13,4 %) signifikant häufiger als in der Plug-Gruppe ($n = 2$; 3,0 %; $p = 0,028$; Abbildung 15). Die beiden Kollateralen in der Plug-Gruppe waren fortbestehend aus der initialen Untersuchung. Zwei der neun Kollateralen der Coil-Gruppe waren neu aufgetreten und sechs hatten bereits bei der Voruntersuchung bestanden. Im übrigen Fall bestand ein Gefäß, welches initial mit einem Coil verschlossen worden war und jetzt eine Reperfusion aufwies.

Bei diesen Patienten wurde der Verschluss jener Gefäße durch Coiling versucht, blieb jedoch wegen der geringen Gefäßgröße bis auf einen Fall frustran. Die bei der Evaluationsuntersuchung noch perfundierten Gastroduodenalarterien stellten sich in dieser Folgeintervention in beiden Gruppen als verschlossen dar. Jedoch ist in der Coil-Gruppe bei zwei anderen Patienten eine Reperfusion der initial verschlossenen AGD eingetreten. Eine Zusammenfassung aller Parameter zum Zeitpunkt der ersten Y-90-RE gibt Tabelle 4.

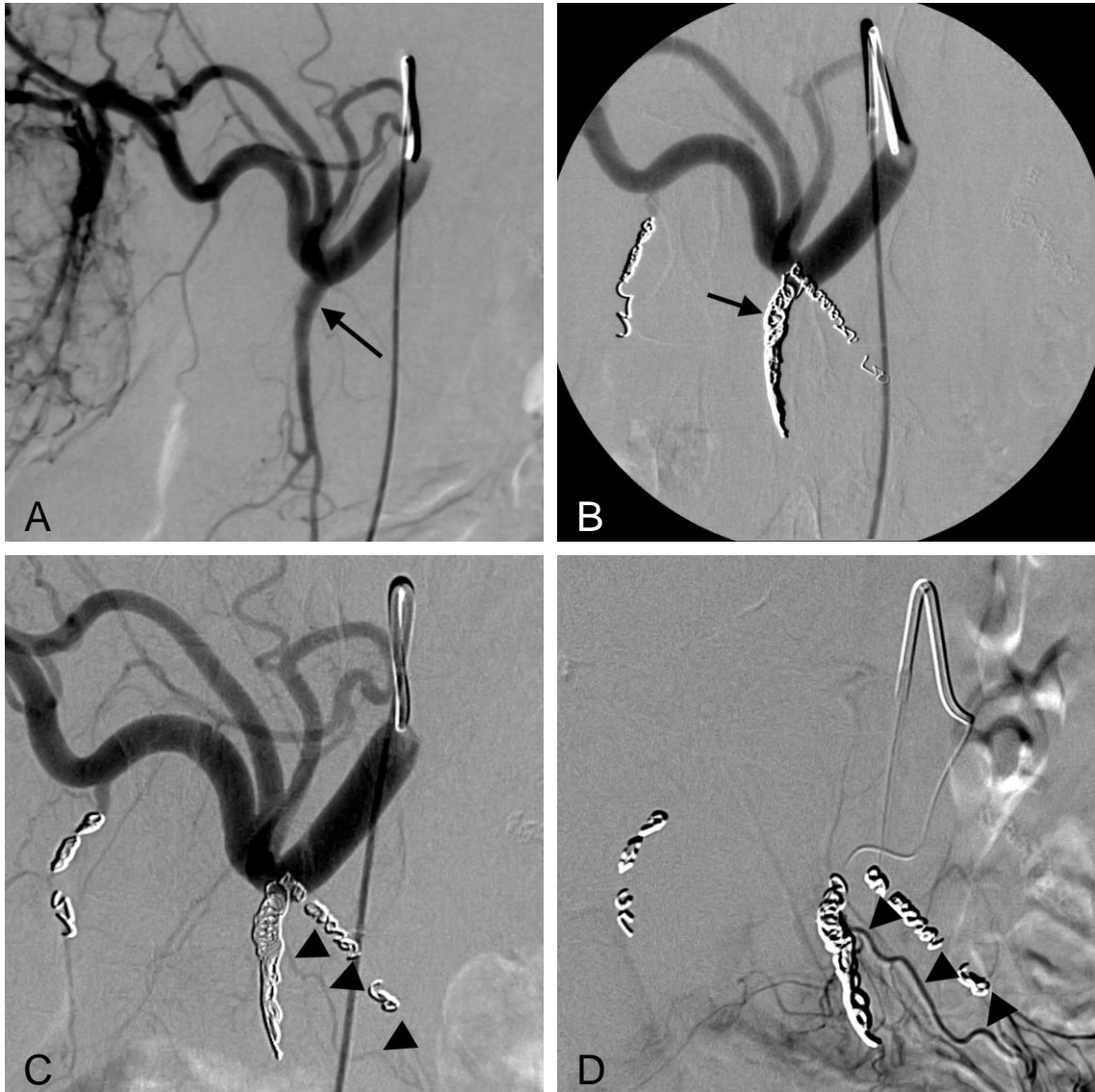


Abbildung 15*: Neu aufgetretene hepatisoenterische Kollaterale nach komplettem AGD-Verschluss mittels Coils

- A: Angiogramm der A. hepatica communis vor Embolisation der AGD (Pfeil)
- B: Kontrollangiogramm nach Coil-Embolisation (Pfeil): kompletter Verschluss der AGD bis zum Gefäßursprung
- C: erste Y-90-RE (78 Tage nach Embolisation): Darstellung einer neuen hepatisoenterischen Kollaterale (Pfeilköpfe) in der Nähe des AGD-Ursprungs
- D: selektives Angiogramm der Kollaterale: Beweis des Ursprungs aus dem proximalen AGD-Anteil (Pfeilköpfe)

Tabelle 4: Erste Yttrium-90-Radioembolisation

Parameter	Coils	AVP 4	p
Follow-up (Tage)	17,3 ± 13,1	21,6 ± 19,6	0,054
Länge perfundierter AGD-Stumpf (mm)	4,4 ± 3,6	2,6 ± 2,1	0,006
Abstand AGD-Ursprung zu Embolisationsmaterial (mm)	4,3 ± 3,4	1,7 ± 2,3	< 0,001
Länge des Embolisationsmaterials in AGD	16,7 ± 6,9	13,1 ± 3,2	0,009
Residuelle perfundierte proximale Seitäste nach AGD-Embolisation	9 (13,4 %)	2 (3,0 %)	0,028
davon neu aufgetreten	2	-	
davon aus der Voruntersuchung fortbestehend	6	2	
davon reperfundiert	1	-	
Inkompletter AGD-Verschluss	2 (3,0 %)	-	0,156

3.3 Zweite Yttrium-90-Radioembolisation

Bei 44 (65,67 %) von 67 Plug-Patienten wurde eine zweite Y-90-RE $54,9 \pm 16,5$ Tage nach der Evaluationsuntersuchung durchgeführt. Bei den Coil-Patienten waren es 48 (71,6 %) von 67 Patienten. Der zeitliche Abstand zur Evaluation betrug hier $59,4 \pm 39,7$ Tage. Der perfundierte AGD-Stumpf maß in der Plug-Gruppe $2,2 \pm 1,7$ mm (56,3 % des Ausgangswerts) gegenüber $3,0 \pm 2,6$ mm (51,9 % des Ausgangswerts) unter Verwendung von Coils ($p = 0,344$). Der perfundierte AGD-Stumpf war in der Plug-Gruppe durchschnittlich 2,1 mm kürzer im Vergleich zur initialen Messung. Nach Coiling der AGD bestand im Schnitt eine Verkürzung um 2,8 mm. Der Abstand vom AGD-Ursprung zum Plug betrug $1,4 \pm 2,0$ mm. Das ist signifikant kürzer als der Abstand zum Coil-Konvolut mit $4,5 \pm 4,1$ mm ($p < 0,001$). Die Länge des Plugs war mit $12,6 \pm 2,9$ mm signifikant geringer als $16,0 \pm 5,5$ mm des Coil-Konvoluts ($p < 0,001$).

Bei dieser Untersuchung bestanden in der Coil-Gruppe vier proximale Seitäste. Zwei davon waren neu aufgetreten und zwei aus der Voruntersuchung fortbestehend. Es sei erwähnt, dass bei vier Patienten, die bei der Voruntersuchung eine Kollaterale aufwiesen, eine zweite Y-90-RE nicht erfolgt war. In der Plug-Gruppe bestanden zwei proximale Seitäste. In einem dieser Fälle war das Gefäß zuvor unbekannt, im anderen Fall war es seit der Erstuntersuchung bekannt und fortbestehend. Ein Patient, bei dem in der vorherigen Untersuchung eine Kollaterale bekannt war, erhielt keine Folgeintervention.

Auch waren zu diesem Zeitpunkt in der Coil-Gruppe zwei unverschlossene Gastroduodenalarterien nachweisbar. Die eine Arterie hatte sich bereits in der Voruntersuchung als reperfundierte dargestellt. Die Andere war bei beiden vorherigen Untersuchungszeitpunkten verschlossen und jetzt wieder durchgängig. Der zweite Patient, bei dem während der ersten Y-90-RE eine reperfundierte AGD auffiel, erhielt keine zweite Y-90-RE. Die Patienten, welche eine initial fortbestehende Perfusion und eine bei der ersten Y-90-RE verschlossene AGD aufwiesen, hatten zum jetzigen Zeitpunkt einen weiterhin bestehenden Gefäßverschluss. In der Plug-Gruppe war die AGD bei jedem Patienten verschlossen. Eine Zusammenfassung aller Parameter zum Zeitpunkt der zweiten Y-90-RE gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Zweite Yttrium-90-Radioembolisation

Parameter	Coils	AVP 4	P
Follow-up (Tage)	59,4 ± 39,7	54,9 ± 16,5	0,409
Länge perfundierter AGD-Stumpf (mm)	3,0 ± 2,6	2,2 ± 1,7	0,344
Abstand AGD-Ursprung zu Embolisationsmaterial (mm)	4,5 ± 4,1	1,4 ± 2,0	< 0,001
Länge des Embolisationsmaterials in AGD	16,0 ± 5,5	12,5 ± 2,9	< 0,001
Residuelle perfundierte proximale Seitäste nach AGD-Embolisation	4 (8,3 %)	2 (4,5 %)	0,451
davon neu aufgetreten	2	1	
davon aus der Voruntersuchung fortbestehend	2	1	
Inkompletter AGD-Verschluss	2 (4,2 %)	-	0,170
davon reperfundiert	1	-	
davon aus der Voruntersuchung fortbestehend	1	-	

3.4 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Bei sieben Patienten, bei denen die Coil-Embolisation durchgeführt wurde, traten drei bis sieben Monate nach Y-90-RE gastrointestinale Beschwerden auf. Bei vier dieser Patienten waren die Symptome selbstlimitierend. Die übrigen drei Patienten erhielten eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie. Bei zwei Untersuchungen fand sich eine bereits bekannte chronische Gastritis. Bei einem Patienten konnte ein neues Ulcus duodeni diagnostiziert werden. Histopathologisch wurden Y-90-Mikrosphären im Ulcusgrund nachgewiesen. Bei diesem Patienten war ein proximaler Seitast im Bereich des 10,5 mm langen AGD-Stumpfes vorhanden (Abbildung 16). Jedoch kam dieser bei der Y-90-RE nicht mehr zur Darstellung.



Abbildung 16: residueller perfundierter proximaler Seitast nach Coil-Embolisation der AGD bei dem Patienten, der später ein radiogenes Ulcus entwickelte

- A: Angiogramm der A. hepatica communis vor Embolisation der AGD: kräftiger Seitast erkennbar (Pfeilkopf)
- B: Kontrollangiogramm nach Coil-Embolisation: verschlossene AGD (Pfeil) mit dem noch perfundierten Seitast (Pfeilkopf)

Acht Patienten, bei denen die Embolisation mithilfe des AVP 4 durchgeführt wurde, klagten innerhalb von sechs Monaten nach Y-90-RE über GI Beschwerden. Drei von Ihnen zeigten einen selbstlimitierenden Verlauf. Fünf Patienten wurden gastroskopiert. Bei drei Patienten wurde eine chronische Gastritis diagnostiziert, bei den anderen beiden zeigten sich keine pathologischen Veränderungen. Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen konnten histopathologisch keine Y-90-Partikel nachgewiesen werden.

4 Diskussion

Die Y-90-RE stellt eine aussichtsreiche Option in der Behandlung primärer und sekundärer Lebertumoren dar. Vielmehr hat sie mittlerweile einen nicht unerheblichen Stellenwert als Palliativtherapie nicht resezierbarer Tumoren. Neben dem Einsatz als Monotherapie kann die Y-90-RE auch mit anderen Therapien kombiniert werden. Im Rahmen der Anwendung vor lokaler bzw. systemischer Chemotherapie zeigte sich, dass Ansprechraten, Zeit zur Progression sowie das Überleben signifikant verbessert werden können [64; 65]. Es besteht weiterhin die Möglichkeit, dass ein nichtresektables Malignom durch Downstaging infolge Y-90-RE wieder der Resektion oder Lebertransplantation zugeführt werden kann [66–68]. Vereinzelt ließen Studien sogar Rückschlüsse auf eine kurative Wirkung zu [69]. Eine der ernsthaftesten Komplikationen sind gastrointestinale Ulzerationen. Mit 2,9 bis 4,8 % ist die Inzidenz zwar relativ gering, jedoch können lebensbedrohliche Blutungen die Folge sein [35]. Ausgang der strahlenbedingten Schädigungen ist die ungewollte Verteilung der Y-90-Mikrosphären über extrahepatische Arterien in die Darmwand. Die Therapie der Ulzera gestaltet sich als äußerst schwierig [30; 35; 36]. Die Minimierung des Risikos für diese Komplikation hat folglich hohe Priorität. Die wichtigste Maßnahme hierfür ist der transarterielle Verschluss entsprechender Gefäße im Vorfeld der Y-90-RE. Die Arteria gastroduodenalis stellt in dieser Hinsicht das größte und wichtigste Gefäß dar. Klinisch ebenfalls bedeutsam sind von der AGD ausgehende kleine Seitäste. In der Regel erfolgt der Verschluss mithilfe sogenannter Coils. Der AVP4 stellt hierfür die jüngste Alternative aus der Familie der Plugs dar.

Der neuste AVP 4 hat im Vergleich zu den Vorgängermodellen gewisse Vorzüge und erweitert das Anwendungsspektrum sinnvoll. Er hat eine doppelt konische Form und wird, befestigt an einem Einführdraht, in das Zielgefäß vorgebracht. Diese Form ermöglicht den Einsatz in kleineren, sich verjüngenden Gefäßen. Auch die Erreichbarkeit des Zielgebiets erleichtert sich durch die Verwendbarkeit eines flexiblen 0,038“-Katheters. Noch vor dem Ablösen kann Kontrastmittel injiziert werden, um die Lage zu verifizieren und eventuell zu korrigieren. Durch eine Drehbewegung am Einführdraht wird der Plug abgelöst und sitzt dann entfaltet im Zielgefäß. Nichtsdestotrotz bieten Coils noch deutlich mehr Flexibilität, da sie kleiner sind und entsprechend über einen Mikrokathe- ter eingebracht werden können. Dies eröffnet die Möglichkeit mit ihnen noch kleinere

sowie schwer zugängliche Gefäße zu embolisieren. Ein limitierender Faktor für das Einbringen von Plugs ist ein steiler Abgangswinkel ($<21^\circ$) des Truncus coeliacus aus der Aorta [22]. Natürlich ergeben sich aufgrund der geringen Größe der Coils auch Nachteile. Zum einen erhöht sich der Arbeitsaufwand und damit die Zeit zum Verschluss größerer Gefäße, da viele Coils eingebracht werden müssen, um einen ausreichenden Effekt zu erzielen. Bei Verwendung des AVP 4 ist in der Regel nur ein einziger Plug nötig, um ein Gefäß zu verschließen [22, 52]. Durch eine größere Kontaktfläche mit dem Endothel sowie einer stärkeren Radialkraft, kommen Dislokationen bei Plugs im Gegensatz zu Coils äußerst selten vor. Die Gefahr der Coil-Migration besteht zu einem frühen Zeitpunkt, nämlich bei der Einbringung eines einzelnen Coils während der Intervention und zum anderen zu einem späteren Zeitpunkt infolge einer Desintegration aus dem Geflecht durch Thrombolysen [70]. Der AVP 4 stellt ein fixiertes Geflecht als Ganzes dar, ohne die Gefahr der späten Migration einzelner Teile mit sich zu bringen. Vor der endgültigen Ablösung des Plugs besteht die Möglichkeit ihn zu repositionieren und so die optimale Stelle im Gefäß zu finden – bei konventionellen Coils funktioniert dies nicht.

Klinische Studien mit einer neuen Generation von Coils – Hydrocoils – konnten bei der prophylaktischen AGD-Embolisation im Vergleich zu konventionellen Coils nachweisen, dass hierfür signifikant weniger ablösbare Hydrocoils nötig sind. Jedoch kam es bei einem von 13 Fällen zu einer Coilmigration [71]. In einer anderen Arbeit konnte sogar der AGD-Verschluss mit einem einzigen dieser Coils regelhaft erfolgreich durchgeführt werden [44].

Hinsichtlich des Auftretens von proximalen hepatointestinalen AGD-Seitästen nach Gefäßverschluss vor Y-90-RE finden sich in der Literatur Raten bis zu 32,8 %. Es wird angenommen, dass die Kollateralenbildung durch den artifiziellen Gefäßverschluss induziert wird [72]. Für die ersten beiden Untersuchungszeitpunkte konnte unsere große retrospektive Analyse zeigen, dass der Einsatz des AVP 4 zum AGD-Verschluss im Vergleich zu konventionellen Coils zu einem signifikant kürzeren perfundierten Gefäßstumpf führte. Die Hypothese, dass mit der Länge dieses Stumpfes auch die Wahrscheinlichkeit für dort lokalisierte Seitäste erhöht wird, konnte ebenfalls erhärtet werden. So traten in der Coil-Gruppe zu diesen Zeitpunkten auch signifikant mehr Seitäste als in der Plug-Gruppe auf. Zum dritten Untersuchungszeitpunkt ließen sich diese Ten-

denzen ebenfalls erkennen, jedoch blieben die Ergebnisse oberhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0,451$).

Diese Erkenntnisse sprechen für die Wichtigkeit des möglichst proximalen Verschlusses eines Gefäßes. Die Seitäste stellen potentielle Kollateralen zum Gastrointestinalgebiet dar und könnten somit radioaktiv strahlende Mikrosphären in die Darmwand leiten. Der AVP 4 bietet mit der Möglichkeit zur Repositionierung die Chance eine sehr zufriedenstellende, abgangsnah Lage im Gefäßlumen zu erreichen und somit die Gefahr schwerwiegender Komplikationen zu minimieren.

Bei den durchgeführten Untersuchungen fand sich nach Y-90-RE in der Coil-Gruppe ein Patient mit einem strahlenbedingten Duodenalulkus. In der Plug-Gruppe konnte kein gastrointestinaler Strahlenschaden nachgewiesen werden. Trotzdem kann die Hypothese aufgestellt werden, dass ein etwas anders geformter Plug mit einem konisch geformten distalen Teil und einem kurzen zylindrischen proximalen Teil (ähnlich dem AVP II) die Zahl der proximalen Seitäste weiter verringern könnte. Deshalb sollte die Anwendung des AVP II befürwortet werden, wenn im initialen hepatischen Angiogramm große proximale Seitäste identifiziert werden.

Zum Zeitpunkt der ersten Y-90-RE bestanden in der Coil-Gruppe neun Seitäste gegenüber zwei in der Plug-Gruppe. Von diesen konnte nur einer erfolgreich verschlossen werden. Unter diesem Aspekt lässt sich schlussfolgern, dass bereits bei der Y-90-RE-vorbereitenden Intervention das Embolisationsmaterial verwendet werden sollte, bei dem nachweislich die wenigsten Seitäste auftreten. Auch das Wissen über den Zeitpunkt des Auftretens der Kollaterale trägt zum Erkenntnisgewinn bei. In der Plug-Gruppe gab es nur einen Fall einer neu aufgetretenen und zuvor unbekanntes Kollaterale. Diese trat bei einem Patienten während der zweiten Y-90-RE auf. Im Gegensatz hierzu gab es in der Coil-Gruppe vier solcher Fälle – zwei bei jeder Y-90-RE. Es kann also die Hypothese aufgestellt werden, dass das dauerhafte Fehlen proximaler Seitäste nach AGD-Verschluss mittels AVP 4 wahrscheinlicher ist, als unter Verwendung von Coils.

In der Coil-Gruppe fand sich auch ein Sonderfall, der einen weiteren wichtigen Aspekt betont: Bei einem Patienten wurde während der Evaluationsuntersuchung ein bestehender Seitast erfolgreich durch Coiling verschlossen. Zum Zeitpunkt der ersten Y-90-RE konnte eine Reperfusion dieses Seitasts festgestellt werden. Hierdurch wird nochmals

die Wichtigkeit der präinterventionellen Darstellung der jeweiligen Gefäßsituation deutlich. Gerade ein durch Coils teilverschlossener kleiner Seitast könnte zu einer nur schwachen Kontrastmittelanreicherung und damit erschwerten Erkennbarkeit führen – mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen für den Patienten.

Enriquez et al. untersuchten 2013 die Coil-Embolisation der Arteria gastroduodenalis vor der Y-90-RE oder intraarterieller Chemotherapieapplikation. Bei 12 von 142 Patienten (20,4 %) zeigte sich ein unbeständiger Gefäßverschluss. Es konnte gezeigt werden, dass die Rekanalisationsrate direkt mit dem Abstand zwischen AGD-Ursprung und proximalstem Coil zusammenhängt. In der Rekanalisationsgruppe betrug dieser im Mittel 12,6 mm gegenüber 9,6 mm in der Gruppe ohne Wiedereröffnung [73]. Zur besseren Übersichtlichkeit des Folgenden dient Tabelle 6. In dieser Arbeit traten im Verlauf bei drei Patienten der Coil-Gruppe eine Reperfusion der initial verschlossenen AGD auf. Bei zwei Patienten war der Zeitpunkt hierfür die erste Y-90-RE und bei einem dieser beiden konnte das Fortbestehen bis zur zweiten Y-90-RE nachgewiesen werden (Patient C). In einem Fall (Patient E) trat die Reperfusion sogar erst zur zweiten Y-90-RE, 49 Tage nach erfolgreichem Gefäßverschluss, auf. In der Plug-Gruppe gab es keinen Fall einer Rekanalisation. Es kann also die Hypothese aufgestellt werden, dass ein erhöhtes Risiko für eine Wiedereröffnung des Gefäßlumens bei Verwendung von Coils besteht. Diesbezüglich konnten keine Signifikanzen ermittelt werden, da zu wenige Ereignisse eingetreten sind. Als Erklärung dafür müssen die Abstände zwischen AGD-Ursprung und Embolisationsmaterial genannt werden. Diese sind mit durchschnittlich 1,4 mm, 1,7 mm und 1,4 mm in der Plug-Gruppe sowie 4,7 mm, 4,3 mm und 4,5 mm in der Coil-Gruppe zu allen Zeitpunkten wesentlich kürzer als in der Arbeit von Enriquez et al.. Dieser Zusammenhang zwischen Seltenheit der Revaskularisationsereignisse einerseits und Abstand zwischen AGD-Ursprung und Verschlussmaterial andererseits bekräftigt die Hypothese des direkten Zusammenhangs dieser Größen auch in dieser Studie. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass dieser Abstand bei Verwendung des AVP 4 signifikant kleiner ist als bei Verwendung von konventionellen Coils. Dies ist ein Argument für den Einsatz des AVP 4 zur Embolisation der AGD vor Y-90-RE. Wie bereits erwähnt existiert mit dem ablösbaren Hydrocoil neben dem AVP 4 eine weitere Variante mit der der AGD-Verschluss durch Applikation eines einzelnen Okkluders möglich ist. Jedoch beträgt hierbei der Abstand zwischen AGD-Ursprung und Material im Schnitt 3,8 mm, was gegenüber 1,4 mm bei

AVP 4-Einsatz deutlich länger ist und somit wiederum schlechtere Voraussetzungen für die Beständigkeit des AGD-Verschlusses sowie der Ausbildung von proximalen Seitästen darstellt [44].

Der gerade beschriebenen Unbeständigkeitshypothese steht eine andere Feststellung gegenüber. So zeigte sich in zwei Fällen der Coil-Gruppe (Patienten A und B) eine initial unverschlossene AGD, welche sich zur ersten Y-90-RE verschlossen darstellte und bis zur zweiten Y-90-RE verschlossen blieb. Ein äquivalenter Fall trat in der Plug-Gruppe auf. Die Ursache dieses Einzelfalls konnte nicht eruiert werden, jedoch zeigte sich das Gefäß zur ersten Y-90-RE verschlossen. Infolge der sehr ursprungsnahen Lage wären die weiteren Möglichkeiten einer Reembolisation wohl stark eingeschränkt und der Eingriff würde sicher eine große Herausforderung darstellen.

Tabelle 6: Übersicht über besondere Fälle, bei denen es im zeitlichen Verlauf entweder zu einem Verschluss oder einer Reperfusion der AGD kam
(offen \triangleq Perfusion, zu \triangleq keine Perfusion)

	Evaluation	erste Y-90-RE	zweite Y-90-RE
Coil-Patienten			
A	offen	<i>zu</i>	zu
B	offen	<i>zu</i>	zu
C	zu	<i>offen</i>	offen
D	zu	<i>offen</i>	(kein Eingriff)
E	zu	zu	<i>offen</i>
Plug-Patient	offen	<i>zu</i>	zu

Obwohl der obere Gastrointestinaltrakt viele kollaterale Blutversorgungswege hat, könnten nach der AGD-Okklusion theoretisch dennoch ischämische Komplikationen auftreten. Ein Grund hierfür könnte eine insuffiziente retrograde Blutversorgung zum Pankreaticoduodenalgebiet sein. In der Theorie sollte dieses Risiko mit steigender Länge des verschlossenen Zielgefäßes ansteigen. Auch hinsichtlich dieses Parameters hat sich der AVP 4 den Coils als überlegen erwiesen. Unter seiner Verwendung war die Länge des okkludierten AGD-Abschnitts an zwei Untersuchungszeitpunkten signifikant kürzer. Des Weiteren kann die Hypothese aufgestellt werden, dass der Verschluss eines

möglichst kleinen AGD-Segments den Stimulus für die Ausbildung hepaticoenterischer Kollateralen reduzieren kann – ein weiterer Grund den AVP 4-Einsatz zu befürworten.

Zur Optimierung des Gefäßverschlusses könnte die Kombination mehrerer Embolisationsmaterialien zielführend sein. Die gemeinsame Verwendung von Plugs und Coils wurde insbesondere bei Gefäßen mit großem Blutfluss bereits erfolgreich angewendet [74; 75]. Bei der Embolisation der AGD vor Y-90-RE spielt, wie zuvor diskutiert, die Vermeidung proximaler Seitäste eine bedeutende Rolle. Entsprechend der gerade formulierten Hypothese ein möglichst kurzes Gefäßsegment zu verschließen müsste sich die Verwendung von Plugs plus Coils aufgrund der Vergrößerung des verschlossenen Abschnitts negativ auf diesen Aspekt auswirken. Zusätzlich wäre durch die Kombination die präzise proximale Platzierung deutlich anspruchsvoller. Somit kann geschlussfolgert werden, dass die synergistische Verwendung von Plugs und Coils Ausnahmefällen vorbehalten bleiben sollte.

Im Zusammenhang mit dem retrospektiven Studiendesign muss auf eine Einschränkung der Studie hingewiesen werden. Es wurde festgestellt, dass man in Fällen eines steilen Truncus coeliacus in einen Grenzbereich der Anwendbarkeit des AVP 4 kommt. Entsprechende Patienten wurden zum AGD-Verschluss mit Coils behandelt. Außerdem wurde bei großen proximalen AGD-Seitästen der AVP II eingesetzt. Sein Design bestehend aus drei Scheiben hat sich als potenter erwiesen, um sowohl das Zielgefäß als auch große Seitäste auf Höhe der Implantatplatzierung zu verschließen. In diesem Zeitraum wurden nur sieben Patienten identifiziert, bei denen der AVP II zum Einsatz kam. Nichtsdestotrotz kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Vorselektion bezüglich des Embolisationsmaterials nicht doch zu Verzerrungen führt.

Eine weitere entscheidende Limitierung dieser Studie besteht in der Tatsache, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten (23 Plug- und 19 Coil-Patienten) keine zweite Y-90-RE erhalten hatten. Andernfalls hätte es möglicherweise zu weiteren signifikanten Ergebnissen kommen können.

Abschließend ist festzuhalten, dass der AVP 4 im Vergleich zu konventionellen Coils die präzise strikt proximale Embolisation der AGD erlaubt. Infolge dessen resultiert ein kürzerer restperfundierter Stumpf des Zielgefäßes. Dieses Ergebnis ist sehr bedeutsam für Patienten, die für die Y-90-RE vorgesehen sind. So war damit die Reduktion perfundierter proximaler Seitäste sowie die Entwicklung hepaticoenterischer Anasto-

mosen assoziiert. Die mit solchen Gefäßen verbundene Gefahr der extrahepatischen Anreicherung mit Y-90-Mikrosphären kann durch den Einsatz des AVP 4 reduziert werden.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Effektivität der proximalen Embolisation der Arteria gastroduodenalis vor Y-90-RE zwischen Amplatzer Vascular Plug 4 und Standard-Coils zu vergleichen, um das Auftreten hepatischer Kollateralen des AGD-Stumpfs zu verhindern. Somit soll die nicht zielgerichtete Embolisation und extrahepatische Anreicherung von strahlenden Partikeln vermieden werden, um schweren gastrointestinalen Komplikationen vorzubeugen. Dazu wurden Bildserien von 134 Patienten (je 67 mit Plug bzw. Coils versorgt), welche mindestens eine Yttrium-90-RE erhalten hatten, untersucht. Diese große retrospektive Analyse zeigte, dass der Einsatz des AVP 4 zum AGD-Verschluss während der ersten beiden Untersuchungszeitpunkte zu einem signifikant kürzeren perfundierten Gefäßstumpf mit nur $3,9 \pm 2,9$ mm und $2,5 \pm 2,1$ mm gegenüber $5,8 \pm 3,9$ mm und $4,4 \pm 3,6$ mm für Standard-Coils führte ($p = 0,005$ bzw. $0,006$). Die wichtigste Folgeerscheinung dessen ist das Auftreten einer signifikant geringen Anzahl an perfundierten proximalen Seitästen unter Verwendung der Plugs mit jeweils zwei Fällen gegenüber 18 bzw. neun Fällen in der Coil-Gruppe ($p = 0,001$ bzw. $0,028$). Insgesamt hat sich der AVP 4 den Coils beim AGD-Verschluss auch in Hinsicht auf die entstehende hepatischer Kollateralisierung als überlegen erwiesen. Somit kann bei Verwendung von AVP 4 das Risiko für Patienten eine extrahepatische Anreicherung von Y-90-Mikrosphären und die damit verbundene Gefahr gastrointestinaler Nebenwirkungen, effektiv gesenkt werden. Gemäß den hier gefundenen Ergebnissen wäre der Amplatzer Vascular Plug 4 beim vorbereitenden Verschluss der AGD vor Y-90-RE wenn möglich zu bevorzugen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Pöpperl G, Helmberger T, Münzing W, Schmid R, Jacobs TF, Tatsch K: Selective internal radiation therapy with SIR-spheres ® in patients with nonresectable liver tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 20 (2), 200–208 (2005).
- [2] Vyleta M, Coldwell D: Radioembolization in the treatment of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *Int J Hepatol* 2011 (5), 1–5 (2011).
- [3] Lambert B, Sturm E, Mertens J, Oltenfreiter R, Smeets P, Troisi R, Vlierberghe H, Defreyne L: Intra-arterial treatment with 90Y microspheres for hepatocellular carcinoma: 4 years experience at the Ghent University Hospital. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38 (12), 2117–2124 (2011).
- [4] Welsh JS, Kennedy AS, Thomadsen B: Selective internal radiation therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 (2), 62–73 (2006).
- [5] Memon K, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, Gupta R, Nikolaidis P, Miller FH, Yaghmai V, Gates VL, Atassi B, Newman S, Omary RA, Benson AB, Salem R: Radioembolization for neuroendocrine liver metastases: safety, imaging, and long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 (3), 887–894 (2012).
- [6] Nace GW, Steel JL, Amesur N, Zajko A, Nastasi BE, Joyce J, Sheetz M, Gamblin TC: Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases: a single institution experience. *Int J Surg Oncol* 2011 (2), 1–9 (2011).
- [7] Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, Kettner E, Hildebrandt B, Dudeck O, Pech M, Amthauer H, Ricke J: Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35 (5), 1066–1073 (2012).
- [8] Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Wallace MJ, Cohen A, Coldwell DM, Kennedy AS, Hicks ME: Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics* 25 (Suppl 1), 41–55 (2005).
- [9] Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A, Espat J, Bilbao JI, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D: Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachy-

therapy: a consensus panel report from the Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 (1), 13–23 (2007).

- [10]Murthy R, Brown DB, Salem R, Meranze SG, Coldwell DM, Krishnan S, Nunez R, Habbu A, Liu D, Ross W, Cohen AM, Censullo M: Gastrointestinal complications associated with hepatic arterial yttrium-90 microsphere therapy. *J Vas Interv Radiol* 18 (4), 553–561 (2007).

- [11]Sjoquist KM, Goldstein D, Bester L: A serious complication of selected internal radiation therapy: case report and literature review. *Oncologist* 15 (8), 830–835 (2010).

- [12]Deleporte A, Flamen P, Hendlisz A: State of the art: radiolabeled microspheres treatment for liver malignancies. *Expert Opin Pharmacother* 11 (4), 579–586 (2010).

- [13]Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Nemcek AA, Kulik L, Geschwind J, Murthy R, Rilling W, Liu D, Bester L, Bilbao JI, Kennedy AS, Omary RA, Salem R: Radioembolization with ⁹⁰Y microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30 (4), 571–592 (2007).

- [14]Petroziello MF, McCann JW, Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Anne PR, Sato T, Doyle LA, Frangos A, Brown DB: Side-branch embolization before ⁹⁰Y radioembolization: rate of recanalization and new collateral development. *AJR Am J Roentgenol* 197 (1), 169–174 (2011).

- [15]Abdelmaksoud MH, Hwang GL, Louie JD, Kothary N, Hofmann LV, Kuo WT, Hovsepian DM, Sze DY: Development of new hepaticocentric collateral pathways after hepatic arterial skeletonization in preparation for yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Intervent Radiol* 21 (9), 1385–1395 (2010).

- [16]Sheth R, Someshwar V, Warawdekar G: Percutaneous retrieval of misplaced intravascular foreign objects with the dormia basket: an effective solution. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30 (1), 48–53 (2007).

- [17]Tateishi M, Tomizawa Y: Intravascular foreign bodies: danger of unretrieved fragmented medical devices. *J Artif Organs* 12 (2), 80–89 (2009).

- [18]Gabelmann A, Kramer S, Gorich J: Percutaneous retrieval of lost or misplaced intravascular objects. *AJR Am J Roentgenol* 176 (6), 1509–1513 (2001).

- [19]Bonvini RF, Rastan A, Sixt S, Noory E, Beschorner U, Leppanen O, Mach F, Schwarzwälder U, Bürgelin K, Zeller T: Percutaneous retrieval of intravascular and intracardiac foreign bodies with a dedicated three-dimensional snare: A 3-year single center experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 74 (6), 939–945 (2009).
- [20]Laganà D, Carrafiello G, Mangini M, Lumia D, Fontana F, Ianniello A, Fugazzola C: Indications for the use of the Amplatzer vascular plug in interventional radiology. *Radiol Med* 113 (5), 707–718 (2008).
- [21]Meyer C, Probst C, Strunk H, Schiller W, Wilhelm K: Second-generation Amplatzer Vascular Plug (AVP) for the treatment of subsequent subclavian back-flow type ii endoleak after TEVAR. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32 (6), 1264–1267 (2009).
- [22]Pech M, Kraetsch A, Wieners G, Redlich U, Gaffke G, Ricke J, Dudeck O: Embolization of the gastroduodenal artery before selective internal radiotherapy: a prospectively randomized trial comparing platinum-fibered microcoils with the Amplatzer Vascular Plug II. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32 (3), 455–461 (2009).
- [23]Pech M, Mohnike K, Wieners G, Seidensticker R, Seidensticker M, Zapasnik A, Ricke J, Dudeck O: Advantages and disadvantages of the Amplatzer Vascular Plug IV in visceral embolization: report of 50 placements. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34 (5), 1069–1073 (2011).
- [24]Breedis C, Young G: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954 (30), 969–985 (1954).
- [25]Wang LM, Jani AR, Hill EJ, Sharma RA: Anatomical basis and histopathological changes resulting from selective internal radiotherapy for liver metastases. *J Clin Pathol* 66 (3), 205–211 (2013).
- [26]Ogawa F, Mino-Kenudson M, Shimizu M, Ligato S, Lauwers GY: Gastroduodenitis associated with yttrium 90-microsphere selective internal radiation: an iatrogenic complication in need of recognition. *Arch Pathol Lab Med* 132 (11), 1734–1738 (2008).
- [27]Bilbao JI, Martino A, Luis E, Díaz-Dorransoro L, Alonso-Burgos A, La Martínez de Cuesta A, Sangro B, García de Jalón JA: Biocompatibility, inflammatory response, and recanalization characteristics of nonradioactive resin microspheres: histological findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32 (4), 727–736 (2009).
- [28]Lawrence T: Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (5), 1237–1248 (1995).

- [29] Sirtex Medical Europe GmbH, Bonn, Deutschland (2013): Abbildung SIR-Spheres
- [30] Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, Mulcahy MF, Sato KT, Ryu RK, Omary RA, Salem R: Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Intervent Radiol* 20 (9), 1121–1130 (2009).
- [31] Lance C, McLennan G, Obuchowski N, Cheah G, Levitin A, Sands M, Spain J, Srinivas S, Shrikanthan S, Aucejo FN, Kim R, Menon KN: Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Intervent Radiol* 22 (12), 1697–1705 (2011).
- [32] Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting C, Sangro B, Wertman D, Garafalo M, Liu D, Coldwell D, Savin M, Jakobs T, Rose S, Warner R, Carter D, Sapareto S, Nag S, Gulec S, Calkins A, Gates VL, Salem R: Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *J Radiat Oncol Biol Phys* 74 (5), 1494–1500 (2009).
- [33] Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Arbizu J, Bilbao JI: Liver disease induced by radioembolization of liver tumors. *Cancer* 112 (7), 1538–1546 (2008).
- [34] Young JY, Rhee TK, Atassi B, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF, Larson AC, Ryu RK, Sato KT, Lewandowski RJ, Omary RA, Salem R: Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Intervent Radiol* 18 (11), 1375–1382 (2007).
- [35] Naymagon S, Warner RRP, Patel K, Harpaz N, Machac J, Weintraub JL, Kim MK: Gastroduodenal ulceration associated with radioembolization for the treatment of hepatic tumors: an institutional experience and review of the literature. *Dig Dis Sci* 55 (9), 2450–2458 (2010).
- [36] Garg M, Strauchen JA, Warner RR, Divino CM: Radioembolization-induced gastroduodenal ulcer. *Am Surg* 78 (5), 621–623 (2012).
- [37] COOK MEDICAL INC., Bloomington, IN, USA (2013): Abbildung Hilal Coil
- [38] COOK MEDICAL INC., Bloomington, IN, USA (2013): Abbildung Tornado Coil
- [39] Boston Scientific, Natick, MA, USA (2013): Abbildung Interlock Coil

- [40]Amiridze NS, Darwish R, Griffith GM, Zoarskia GH: Treatment of arteriovenous malformations with hydrocoils in a Swine model. *Interv Neuroradiol.* 14 (2), 165–171 (2008).
- [41]Boston Scientific, Natick, MA, USA (2013): Abbildung Guglielmi Detachable Coil
- [42]Cloft HJ: HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: periprocedural results. *AJNR Am J Neuroradiol* 27 (2), 289–292 (2006).
- [43]Dudeck O, Bulla K, Wieners G, Ruehl R, Ulrich G, Amthauer H, Ricke J, Pech M: Embolization of the gastroduodenal artery before selective internal radiotherapy: a prospectively randomized trial comparing standard pushable coils with Fibered Interlock Detachable Coils. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34 (1), 74–80 (2011).
- [44]López-Benítez R, Hallscheidt P, Kratochwil C, Ernst C, Kara L, Rusch O, Vock P, Kettenbach J: Protective embolization of the gastroduodenal artery with a one-HydroCoil technique in radioembolization procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36 (1), 105–110 (2013).
- [45]Maleux G, Rega F, Heye S, Troost E, Budts W: Asymptomatic migration of a first-generation Amplatzer Vascular Plug into the abdominal aorta: conservative management may be an option. *J Vasc Interv Radiol* 22 (4), 569–570 (2011).
- [46]Blitstein MK, Soares GM, Dubel GJ: Coil migration into stomach after prophylactic coil embolization before transcatheter arterial chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7 (5), A26 (2009).
- [47]Chatterjee S, Bodhey NK, Gupta AK, Bele K: Coil migration through skin after posterior tibial artery pseudoaneurysm trapping. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34 (S2), 315–317 (2011).
- [48]Kuhara A, Koganemaru M, Ishikawa H, Abe T: Late-occurring coil migration into the duodenum. *BMJ Case Rep* 2013 (2013).
- [49]Cil B: Peripheral vascular applications of the Amplatzer vascular plug. *Diagn Interv Radiol* 14 (1), 35–39 (2008).
- [50]Wang W, Li H, Tam MD, Zhou D, Wang DX, Spain J: The Amplatzer Vascular Plug: a review of the device and its clinical applications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35 (4), 725–740 (2012).
- [51]St. Jude Medical GmbH, Eschborn, Deutschland (2013): Abbildung AVP im Gefäß

- [52]Zhu X, Tam MD, BS, Pierce G, McLennan G, Sands MJ, Lieber MS, Wang W: Utility of the Amplatzer Vascular Plug in splenic artery embolization: a comparison study with conventional coil technique. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34 (3), 522–531 (2011).
- [53]St. Jude Medical GmbH, Eschborn, Deutschland (2013): Abbildung AVP II im Gefäß
- [54]Nietlispach F, Johnson M, Moss RR, Wijesinghe N, Gurvitch R, Tay EL, Thompson C, Webb JG: Transcatheter closure of paravalvular defects using a purpose-specific occluder. *JACC: Cardiovasc Interv* 3 (7), 759–765 (2010).
- [55]Januška J, Branny M, Fiala M, Dorda M, Malík P, Nečas J, Mates M, Neužil P: A new technique of catheter mitral paravalvular leak closure. *Intervencni a Akutni Kardiologie* 2 (10), 54–56 (2011).
- [56]St. Jude Medical GmbH, Eschborn, Deutschland (2013): Abbildung AVP III im Gefäß
- [57]Hart JL, Aldin Z, Braude P, Shovlin CL, Jackson J: Embolization of pulmonary arteriovenous malformations using the Amplatzer vascular plug: successful treatment of 69 consecutive patients. *Eur Radiol* 20 (11), 2663–2670 (2010).
- [58]Pellerin O, Caruba T, Kandounakis Y, Novelli L, Pineau J, Prognon P, Sapoval M: Embolization of the internal iliac artery: cost-effectiveness of two different techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol* 31 (6), 1088–1093 (2008).
- [59]Libicher M, Reichert V, Schwabe H, Matoussevitch V, Gawenda M: Occlusion of arteriovenous fistulas of in-situ saphenous vein bypass grafts using the Amplatzer Vascular Plug 4: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34 (3), 502–507 (2011).
- [60]Ng EH, Comin J, David E, Pugash R, Annamalai G: AMPLATZER Vascular Plug 4 for proximal splenic artery embolization in blunt trauma. *J Vasc Intervent Radiol* 23 (7), 976–979 (2012).
- [61]Mordasini P, Szucs-Farkas Z, Do D, Gralla J, Kettenbach J, Hoppe H: Use of a latest-generation vascular plug for peripheral vascular embolization with use of a diagnostic catheter: preliminary clinical experience. *J Vasc Intervent Radiol* 21 (8), 1185–1190 (2010).
- [62]MacDonald ST, Carminati M, Butera G: Initial experience with the Amplatzer Vascular Plug IV in congenital heart disease: coronary artery fistula and

- aortopulmonary collateral artery embolization. *J Invasive Cardiol* 23 (3), 120–124 (2011).
- [63]Adelmann R, Windfuhr A, Bennink G, Emmel M, Sreeram N: Extended applications of the Amplatzer vascular plug IV in infants. *Cardiol Young* 21 (02), 178–181 (2011).
- [64]Gray B, Hazel G van, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, GebSKI V: Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 12 (12), 1711–1720 (2001).
- [65]Hazel G van, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, Cardaci G, Gray B: Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 88 (2), 78–85 (2004).
- [66]Kulik LM, Atassi B, Holsbeeck L van, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Hunter RD, Nemcek, Albert A Jr, Abecassis MM, Haines, Kenneth G 3rd, Salem R: Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 94 (7), 572–586 (2006).
- [67]Inarriraegui M, Pardo F, Bilbao JI, Rotellar F, Benito A, D'Avola D, Herrero JI, Rodriguez M, Marti P, Zozaya G, Dominguez I, Quiroga J, Sangro B: Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 38 (7), 594–601 (2012).
- [68]Khalaf H, Alsuhaibani H, Al-Sugair A, Al-Mana H, Al-Mutawa A, Al-Kadhi Y, Al-Sebayel M: Use of yttrium-90 microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma as downstaging and bridge before liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 42 (3), 994–998 (2010).
- [69]Garrean S, Muhs A, Bui JT, Blend MJ, Owens C, Helton WS, Espat NJ: Complete eradication of hepatic metastasis from colorectal cancer by yttrium-90 SIRT. *World J Gastroenterol* 13 (21), 3016–3019 (2007).
- [70]Huang TC, Hsieh KS, Lee CL: Late coil migration due to thrombolysis after successful implantation of a coil for persistent ductus arteriosus. *Catheter Cardiovasc Interv* 50 (3), 334–336 (2000).
- [71]Maleux G, Deroose C, Fieuws S, Cutsem E van, Heye S, Bosmans H, Verslype C: Prospective comparison of hydrogel-coated microcoils versus fibered platinum

microcoils in the prophylactic embolization of the gastroduodenal artery before yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 24 (6), 797-803; quiz 804 (2013).

[72]Schelhorn J, Theysohn J, Ertle J, Schlaak JF, Mueller S, Bockisch A, Lauenstein T: Selective internal radiation therapy of hepatic tumours: is coiling of the gastroduodenal artery always beneficial? *Clin Radiol* 69 (5), e216-22 (2014).

[73]Enriquez J, Javadi S, Murthy R, Ensor JJR, Mahvash A, Abdelsalam ME, Madoff DC, Wallace MJ, Avritscher R: Gastroduodenal artery recanalization after transcatheter fiberoptic coil embolization for prevention of hepaticoduodenal flow: incidence and predisposing technical factors in 142 patients. *Acta Radiol* 54 (7), 790–794 (2013).

[74]Hatrack RI, Webster, M W I, Occlshaw CJ, Milsom PF: Occlusion of a giant saphenous vein graft aneurysm using distal coil embolisation and a proximal vascular plug. *Heart Lung Circ* 17 (4), 330–333 (2008).

[75]Weems C, Peuster M, Trivedi K: One plug may not be enough: a novel technique for the occlusion of high-flow vascular connections: combined AGA vascular plug II and coil occlusion of a sequester artery in a patient with Scimitar Syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv* 78 (5), 687–691 (2011).

[76]Peterson JL, Vallow LA, Johnson DW, Heckman MG, Diehl NN, Smith AA: Complications after 90Y microsphere radioembolization for unresectable hepatic tumors: an evaluation of 112 patients. *Brachytherapy* 12(6), 573–910 (2013).

[77]St. Jude Medical GmbH, Eschborn, Deutschland (2013): Abbildung AVP IV im Gefäß

Bildnachweis – durch Firmen zur Verfügung gestellte Abbildungen

Firma	Abbildung
Sirtex medical Europe GmbH, Bonn, Deutschland (2013)	Abb. 1 (SIR-Spheres)
COOK MEDICAL INC., Bloomington, IN, USA (2013)	Abb. 2 (Hilal Coil) Abb. 3 (Tornado Coil)
Boston Scientific, Natick, MA, USA (2013)	Abb. 4 (Interlock Detachable Coil) Abb. 5 (Guglielmi Detachable Coil)
St. Jude Medical GmbH, Eschborn, Deutschland	Abb. 7 (AVP im Gefäß) Abb. 8 (AVP II im Gefäß) Abb. 9 (AVP III im Gefäß) Abb. 10 (AVP IV im Gefäß)

7 Danksagung

Als erstes möchte ich mich beim Klinikdirektor Prof. Dr. med. Jens Ricke zur Bereitstellung der Räumlichkeiten und den damit erst geschaffenen Voraussetzungen zur erfolgreichen Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Vielen herzlichen Dank vor Allem an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Oliver Dudeck und meinen Betreuer Dr. med. Karsten Bulla, die mich auf dem Weg zum Abschluss dieser Arbeit begleitet haben und sich viel Zeit für Korrekturen und Verbesserungsvorschläge sowie gemeinsame Treffen genommen haben. Danke!

Nicht vergessen möchte ich Dr. med. David Löwenthal, der mich am Anfang der Studie in die Thematik und Computertechnik eingewiesen hat.

Danken möchte ich auch Roswitha für Optimierungen bei Rechtsreibung und Grammatik sowie meiner Schwägerin Steffi für wichtige Tipps rund ums Promovieren und un-auffindbare Wordeinstellungen.

Ich bin meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Frau Sophie unendlich dankbar für die kontinuierliche liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen insbesondere während des Studiums.

8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Proximale Platzierung des Vascular Plugs 4[®] zur Embolisation der Arteria gastroduodenalis vor Y-90-Radioembolisation: ein Vergleich mit Standard-Coils“
in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

mit Unterstützung durch

Prof. Dr. med. Jens Ricke, Prof. Dr. med. Oliver Dudeck, Dr. med. Karsten Bulla, Dr. med. David Löwenthal

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Berlin, den 30.06.2016

Sebastian Hubich

9 Darstellung des Bildungsweges

persönliche Angaben

Sebastian Hubich, geb. 30.08.1986 in Pößneck

Schulbildung

1993 – 1999 Grundschule Uebigau

1999 – 2006 Friedrich Stoy Gymnasium Falkenberg/Elster

Studium

2007 – 2013 Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

2009 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2013 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2014 – 2016 Assistenzarzt Urologie im Bundeswehrkrankenhaus Berlin

seit 2016 Truppenarzt der Bundeswehr im SanVersZ Storkow

Berlin, den 30.06.2016

Sebastian Hubich

10 Liste der Veröffentlichungen

- [1] Bulla K, Hubich S, Pech M, Löwenthal D, Ricke J, Dudeck O: Superiority of proximal embolization of the gastroduodenal artery with the Amplatzer vascular plug 4 before yttrium-90 radioembolization: a retrospective comparison with coils in 134 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 37 (2), 396–404 (2014).