

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

Der klinische Wert der prophylaktischen Embolisation der A. cystica durch Mikrocoils zum Schutz der Gallenblase vor SIRT

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 Anke Busse

aus Pasewalk

Magdeburg, 2018

Bibliographische Beschreibung:

Busse, Anke: Der klinische Wert der prophylaktischen Embolisation der A. cystica durch Mikrocoils zum Schutz der Gallenblase vor SIRT. - 2018.- 46 Bl., 12 Abb., 6TbL.

Kurzreferat:

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation des klinischen Wertes eines prophylaktischen Coilings der A. cystica vor der Radioembolisation von Lebermalignomen. Verglichen wurden 68 Patienten, bei denen die A. cystica prophylaktisch durch Mikrocoils verschlossen wurde, mit 37 Patienten, bei denen kein Verschluss der A. cystica erfolgte. Es konnte gezeigt werden, dass ein prophylaktischer Coil- Verschluss der A. cystica keinen klinischen Nutzen für die Patienten erbringt.

Zusätzlich konnten Daten zur Inzidenz von Cholezystitiden nach Coil- Verschluss der A. cystica und nach Radioembolisation erhoben werden.

Schlüsselwörter:

Interventionelle Radiologie, lokalablative Therapie, Radioembolisation, radiogene Cholezystitis, ischämische Cholezystitis, A. cystica

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung.....	6
1.1. Überblick	6
1.2. Akute Cholezystitis	6
1.2.1. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren	6
1.2.2. Symptome und Diagnostik.....	7
1.2.3. Therapie und Komplikationen	11
1.3. Selektive interne Radioembolisation.....	12
1.3.1. Technik.....	12
1.3.2. Komplikationen.....	15
1.3.3. Embolisation der A. cystica.....	16
2. Material und Methoden	18
2.1. Studiendesign und Datenerhebung.....	18
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.3. Patienten	19
2.4. Datenerhebung.....	19
2.5. Verwendete Materialien	20
2.6. Statistische Auswertung.....	20
3. Ergebnisse.....	21
3.1. Patientencharakteristik	21
3.2. Durchmesser der A. cystica	22
3.3. Behandlung.....	23
3.4. Laboruntersuchung	23
3.5. Klinische Parameter.....	26
3.6. Bildgebung.....	27
3.7. Diagnose nach Tokyo- Guidelines.....	28
4. Diskussion.....	32
4.1. Stellenwert des Gefäßcoilings vor SIRT	32
4.2. Cholezystitiden nach SIRT.....	34

4.3. Limitationen	35
Zusammenfassung.....	37
Anhang	38
Literaturverzeichnis.....	39
Ehrenerklärung.....	44
Danksagung	45
Darstellung des Bildungsweges.....	46

Abkürzungsverzeichnis

A./ Aa.	Arteria/ Arteriae
AL	Afterloading- Therapie
BMI	Body Mass Index
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
AP	alkalische Phosphatase
BSA	body surface area
bzw	beziehungsweise
C	Celsius
cm	Zentimeter
CRP	C- reaktives Protein
CT	Computertomografie
dl	Deziliter
d	Tag
FI _{O2}	inspiratorische Sauerstofffraktion
GBq	Gigabecquerel
γGT	γ- Glutamyltransferase
Gy	Gray
h	Stunde
ICD10	International classification of diseases Version 10
INR	international normalized ratio
Lig.	Ligamentum
l	Liter
MAA	Makroaggregiertes Albumin
Mbq	Megabecquerel
MeV	Megaelektronenvolt
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
n.s.	nicht signifikant
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
REILD	Radioembolisation- induzierte Lebererkrankung
RFA	Radiofrequenzablation
s	Sekunde
SIRT	selektive interne Radioembolisationstherapie
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
T	Tesla
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TE	time of echo
TR	time of repetition
U	unit
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Überblick

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der protektiven Embolisation der A. cystica im Vorfeld einer selektiven internen Radioembolisation (SIRT). Die SIRT stellt eine Therapieoption primärer und sekundärer Lebermalignome dar. Bei dieser Behandlung wird eine lokoregionäre Bestrahlung mit dem β - Strahler Yttrium zur lokalen Tumorkontrolle und Überlebensverlängerung genutzt. Diese Dissertation befasst sich mit einer der potenziellen Komplikationen des Verfahrens, der Cholezystitis, und der möglichen Prävention dieser durch einen Coil- Verschluss der A. cystica.

In der folgenden Einleitung werden die Technik und die Nebenwirkungen der Radioembolisation beschrieben, sowie die Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der akuten Cholezystitis zusammengefasst.

1.2. Akute Cholezystitis

1.2.1. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Die akute Cholezystitis entspricht einer Entzündung der Gallenblasenwand, welche häufig durch Gallenblasensteine verursacht wird. (Kuntz 1980) Im Jahr 2010 wurden in Deutschland 63 500 Patienten mit der Diagnose einer akuten Cholezystitis stationär aufgenommen. (Götzky et al. 2013) Genauere Daten zur Epidemiologie liegen nicht vor, da Patienten insbesondere bei leichten Verläufen nicht regelhaft einen Arzt aufsuchen. Nach den Ergebnissen älterer Studien kann wohl aber von 60 Erkrankungsfällen pro 100 000 Einwohner ausgegangen werden. (Gunn 1981)

Obwohl eine Cholezystitis in jeder Altersklasse auftreten kann, steigt die Inzidenz mit zunehmendem Alter. Der Altersgipfel liegt zwischen 70 und 75 Jahren. (Götzky et al. 2013)

Die Hauptursache für die Entstehung einer Cholezystitis stellt ein mechanisches Abflusshindernis dar. In 90 -95% der Fälle liegt eine Cholezystolithiasis vor. Gallensteine können zu einer Obstruktion des Ductus cysticus führen. Hierdurch kommt es zu einem Rückstau der Gallenflüssigkeit, zu einer intravesikalen Druckerhöhung und zu einer Überdehnung der Wand. Es bildet sich ein Wandödem, welches zu einer venösen oder arteriellen Durchblutungsstörung und zu Schleimhautnekrosen führen kann. Neben der mechanischen Irritation kommt es zu einer chemischen Reizung durch die angestauten Gallensäuren. (Indar und Beckingham 2002) Eine Besiedlung durch Bakterien wird begünstigt und kann über den entero- hepaticobiliären Kreislauf aus dem Kolon, über intrahepatische Lymphbahnen, aszedierend über den Ductus choledochus oder durch eine hämatogene Streuung über die A. hepatica erfolgen. (Fukunaga 1973)

Weitere Faktoren, die zu einem mechanischen Abflusshindernis führen können, sind periduktale Narben, aberrierende Gefäße, Tumore oder ein Spasmus des Sphincter oddi. (Kuntz 1980; Altmeier 1980) Alternative Ursachen spielen eine untergeordnete Rolle.

Als Risikofaktoren für die Lithogenese der Gallenblase zeigen weibliches Geschlecht, familiäre Disposition und Fertilität die größte Assoziation. (Attili et al. 1997) Weitere relevante Risikofaktoren finden sich in einem deutlich erhöhten Body-Mass-Index (BMI), sowie in Dyslipidämien, erhöhter Insulintoleranz oder Diabetes mellitus Typ II. (Eckel et al. 2005) Hormonersatztherapien erhöhen das Risiko für Gallensteine ebenfalls. (Scragg et al. 1984)

Neben der akuten Cholezystitis bei Cholezystolithiasis unterscheidet man die akalkulöse Cholezystitis. Diese wird in der Regel durch eine Dysfunktion bei der Entleerung der Gallenblase verursacht. Postoperativ oder posttraumatisch kann es zu einer Stase der Galle und nachfolgend zur Cholezystitis kommen, gleiches wird auch durch Fasten, Dehydration, anhaltendes Fieber, parenterale Ernährung oder Opiattherapie begünstigt. Auch bei einer Änderung der Zusammensetzung der Galle kann es zu einer Entzündung der Schleimhaut kommen. Dies kann zum Beispiel bei häufigen Bluttransfusionen oder während der Resorption großer Hämatome der Fall sein. Ätiologisch werden des Weiteren auch Mikrozirkulationsstörungen infolge eines hämorrhagischen oder septischen Schocks diskutiert. (Kim et al. 2018; Jones und Ferguson 2018)

Eine sehr seltene Ursache für eine Cholezystitis stellt ihre Ischämie dar. Dies kann unter anderem bei einer Torsion der Gallenblase auftreten, aber auch der iatrogene Verschluss der A. cystica stellt ein Risiko für die Gallenblase dar. (Cui et al. 2018) Darüber hinaus gibt es Beschreibungen einer strahleninduzierten Cholezystitis, welche alle im Zusammenhang mit der selektiven internen Radioembolisation stehen (Crowder et al. 2009; Hickey und Lewandowski 2011). Es gibt keine Berichte über Gallenblasenentzündungen bei der stereotaktischen externen Bestrahlung von Lebermalignomen. Es wird davon ausgegangen, dass eine Organdosis von etwa 40 Gy in 5 Fraktionen auf 10% der Gallenblase tolerabel ist. (Eriguchi et al. 2013)

1.2.2. Symptome und Diagnostik

Die akute Cholezystitis äußert sich bei über der Hälfte der Patienten durch einen initialen diffusen, viszeralen, kolikartigen Schmerz im Oberbauch, welcher in einen im rechten Oberbauch lokalisierten Dauerschmerz übergeht. Dieser kann in den Rücken und die rechte Schulter ausstrahlen. Zusätzlich können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Bei einer Infektion kommt es weiterhin zu Fieber und möglicherweise zu Schüttelfrost. (Weckner und Götze 1975; Altmeier 1981)

Bei der körperlichen Untersuchung imponiert eine deutliche Druckschmerzhaftigkeit im rechten Oberbauch begleitet von einer Abwehrspannung. Das Abdomen kann gebläht und mit spärlicher Peristaltik erscheinen. Ein passagerer Ikterus und eine geringgradige Hepatomegalie sind ebenso möglich. Das Murphy-Zeichen soll pathognomonisch für die akute Cholezystitis sein und beschreibt einen akuten respiratorischen Arrest bei tiefer Palpation im rechten Oberbauch. (Altmeier 1980)

Differentialdiagnosen der akuten Cholezystitis können mitunter schwierig sein. Die häufigsten Falschdiagnosen bilden renale Erkrankungen (ca. 50%) und Pankreatitiden (ca. 25%). Weiterhin kommen

perforierte peptische Ulzera, akute Appendizitiden, akute entzündliche Erkrankungen der Leber, basale Pneumonien oder Leberkapselschmerz bei Lebermalignomen differentialdiagnostisch in Betracht. (Kuntz 1980)

Zur Diagnosestellung einer akuten Cholezystitis wurden 2007 die Tokyo- Guidelines Kriterien formuliert und 2013 überarbeitet. Sie konnten in der Originalpublikation eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 93,3% nachweisen. Die erhebbaren Befunde wurden hierbei in drei Gruppen eingeteilt: lokale Entzündungszeichen, systemische Entzündungszeichen und Kriterien in der Bildgebung, wie in Tabelle 1 zusammengefasst.

Lokale Entzündungszeichen sind ein positives Murphy- Zeichen, Schmerzen im Oberbauch und Abwehrspannung. Als systemische Entzündungszeichen wurden Fieber, Leukozytose oder CRP-Anstieg definiert. (Takada et al. 2013)

In der Bildgebung gilt der Ultraschall der Gallenblase als Goldstandard. Hierbei sprechen hauptsächlich ein Gallenblasenhydrops, eine verdickte Gallenblasenwand, eine Dreischichtung der Gallenblasenwand und Konkremente für eine akute Cholezystitis, sowie freie Flüssigkeit im Gallenblasenbett. Des Weiteren ist auch die Diagnosestellung mithilfe einer MRT oder CT möglich, wie in Tabelle 2 beschrieben. (Lee et al. 2010)

Tabelle 1 Tokyo- Guidelines (Lee et al. 2010)

A Lokale Entzündungszeichen	B Systemische Entzündungszeichen	C Bildgebung
<ul style="list-style-type: none"> · positives Murphy- Zeichen · Abwehrspannung · Schmerzen im rechten Oberbauch 	<ul style="list-style-type: none"> · Fieber · CRP- Erhöhung · Leukozytose 	<ul style="list-style-type: none"> · Zeichen der akuten Cholezystitis (siehe Tabelle 2)

⇒ Verdachtsdiagnose: je ein Kriterium aus A und B

⇒ Diagnose: je ein Kriterium aus A und B UND C

Tabelle 2 Zeichen der akuten Cholezystitis in der Bildgebung (Götzky et al. 2013; Yokoe et al. 2013)

Ultraschall (Abb. 1)	CT (Abb. 2)	MRT (Abb. 3)
<ul style="list-style-type: none"> · verdickte Gallenblasenwand (> 5 mm) · Dreischichtung der Wand · Gallenblasenhydrops (längs > 8cm, quer > 4cm Durchmesser) · Steine; Sludge · umgebende freie Flüssigkeit · sonografisches Murphy-Zeichen 	<ul style="list-style-type: none"> · vergrößerte Gallenblase · verdickte Gallenblasenwand · umgebende freie Flüssigkeit · erhöhte Dichte im umgebenden Fettgewebe 	<ul style="list-style-type: none"> · vergrößerte Gallenblase · verdickte Gallenblasenwand · T2- Signalanhebung um die Gallenblase

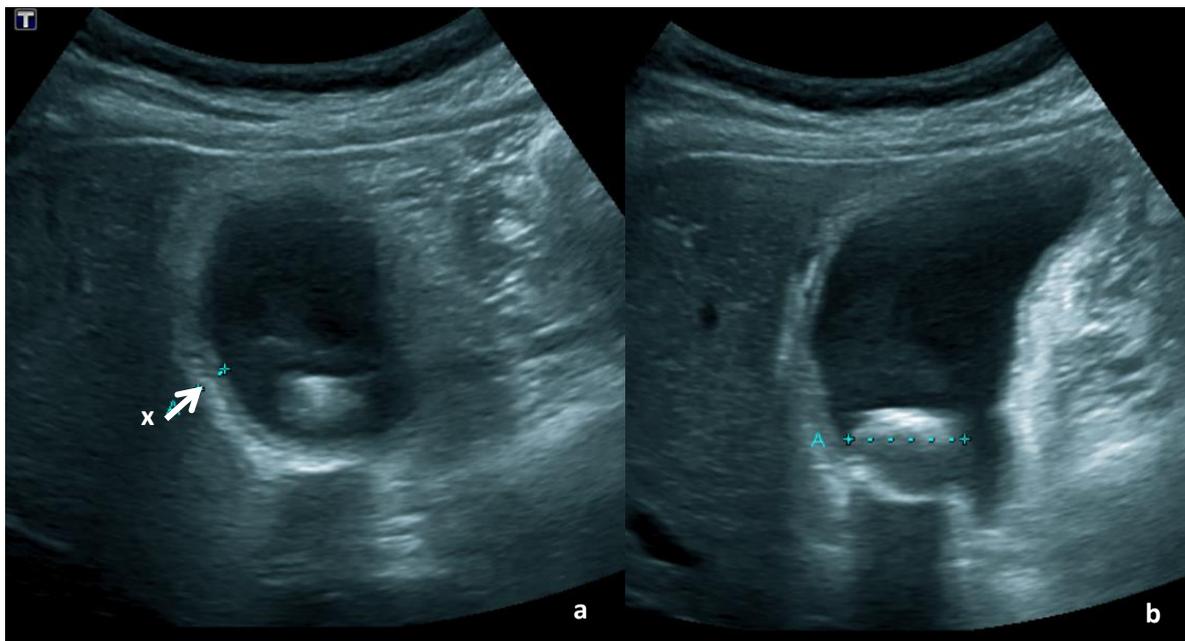


Abbildung 1: Akute Cholezystitis in der Sonografie

Toshiba aplio, 5,5 MHz curved array

1a und 1b: Akute Cholezystitis bei Cholezystolithiasis (A) mit verdickter Gallenblasenwand (x), Hydrops der Gallenblase und umgebener Flüssigkeitsreaktion

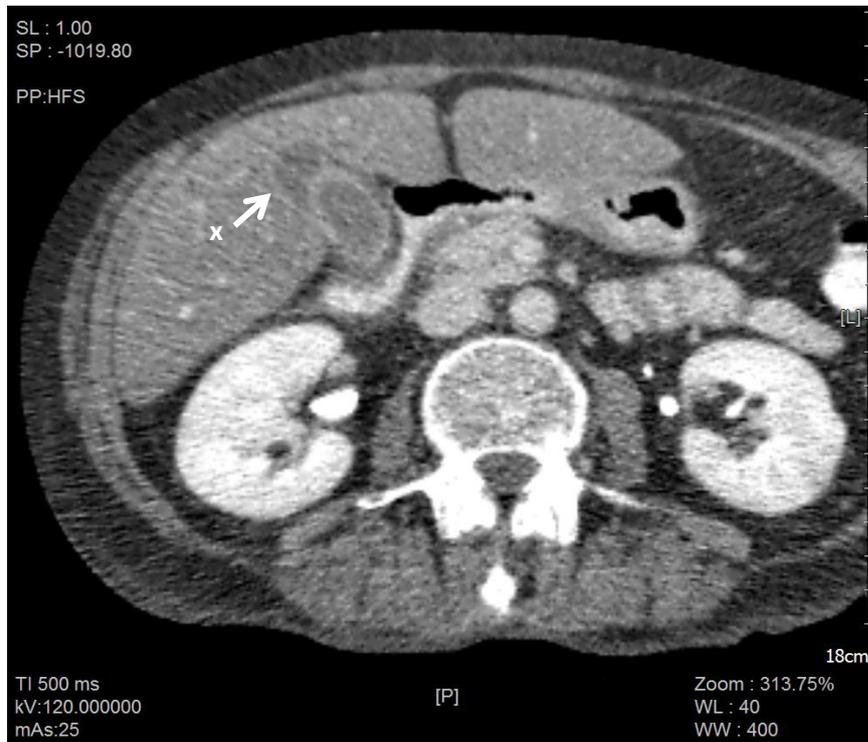


Abbildung 3: Akute Cholezystitis in der CT

Multidetektor Computertomografie in der venösen Kontrastmittelphase (70s delay, 90ml Iohexol 300 mg Jod/ml i.v.) in axialer Schichtung. 1mm Schichtdicke.

Akute Cholezystitis mit verdickter Gallenblasenwand und umgebender Flüssigkeitsreaktion (x)



Abbildung 2: Akute Cholezystitis in der MRT

Philips achiva 1,5T; T2w BTFE axial; TR 3ms; TE 2ms; 3mm Schichtdicke

Akute Cholezystitis mit verdickter Gallenblasenwand und umgebender Flüssigkeitsreaktion (x), freie Flüssigkeit perihepatisch (*) und gering perisplenisch (+)

1.2.3. Therapie und Komplikationen

In der Regel wird die Wahl der Behandlung an die Schwere der Cholezystitis adaptiert, wobei man drei Schweregrade unterscheiden kann, vergleiche hierzu Tabelle 3. Bei einer milden Entzündung werden die frühe Cholezystektomie und gegebenenfalls eine systemische Antibiose empfohlen, bei einer moderaten Verlaufsform sollte diese mit systemischer Antibiose in erfahrenen Zentren erfolgen. Bei der schweren Erkrankung wird eine notfallmäßige Cholezystektomie oder perkutane Cholezystotomie und Unterstützung der Organfunktionen begleitet von einer systemischen Antibiose favorisiert. (Yamashita et al. 2013; Yamada et al. 2015; Hartwig et al. 2013)

Zahlreiche Studien zeigten den Vorteil einer frühelektiven Cholezystektomie bei akuter Cholezystitis möglichst innerhalb von 72h nach Diagnosestellung. Neben der Reduktion der Krankenhausverweildauer konnte die Verringerung der Morbidität und Letalität belegt werden. (Linden W et al. 1970) Sollte dies nicht möglich sein, sollte die Cholezystektomie erst in einem Intervall von 6 Wochen durchgeführt werden. (Lammert et al. 2007)

Bei der Operation ist prinzipiell der laparoskopische Zugang bevorzugt. Als Kontraindikationen für ein laparoskopisches Vorgehen gelten kardiopulmonale Risikofaktoren, Blutgerinnungsstörungen aufgrund einer Leberzirrhose, akute Pankreatitis, Schwangerschaft im letzten Trimenon, eine Cholangitis oder ein Gallenblasenempyem. Eine offene Cholezystektomie stellt ein sicheres Alternativverfahren mit einer Mortalität von nahezu 0% dar. Lange Zeit galt die konventionelle Cholezystektomie als Goldstandard. (Hannan et al. 1999; Buanes und Mjåland 1996) Es gibt zwar keinen signifikanten Unterschied bei der Mortalität oder bei den Komplikationen, doch konnte für das laparoskopische Vorgehen eine kürzere Krankenhausverweildauer und eine schnellere Rekonvaleszenz nachgewiesen werden. (Keus et al. 2006)

Zu den Komplikationen der Laparoskopie gehören Gallengangsverletzungen, intraperitoneale Blutungen, die eine Laparotomie nötig machen können, Darm- und Leberverletzungen, Wundinfektionen, Ileus, Atelektasen und Harnwegsverletzungen. Die Komplikationsrate liegt bei 6-30%. (Lammert et al. 2007)

Bei Komplikationen sollte der Umstieg von der Laparoskopie auf das offene Verfahren erfolgen um die Sicherheit des Patienten zu gewährleisten. Die Konversionsrate beträgt etwa 10-35%. Je früher der Patient bei akuter Cholezystitis operiert wird, desto niedriger liegt die Konversionsrate. (Hartwig et al. 2013; Lammert et al. 2007)

Tabelle 3 Schweregrad der akuten Cholezystitis (Yokoe et al. 2013; Hartwig et al. 2013)

Grad	Diagnose	Therapie
I (mild)	gesunder Patient ohne Zeichen einer Organdysfunktion	frühe Cholezystektomie
II (moderat)	bei einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> · Leukozytose > 18000/ mm³ · palpable Masse im oberen rechten Quadranten · Beschwerden seit > 72h · ausgeprägte lokale Entzündung 	Cholezystektomie in erfahrenen Zentren
III (schwer)	Zusätzliches Vorliegen einer der folgenden Organdysfunktionen: <ul style="list-style-type: none"> · kardiovaskulär: Katecholamin- Gabe nötig · neurologisch: zunehmende Bewusstseinsstörung · respiratorisch: PaO₂/FiO₂ Verhältnis < 300 · renal: Oligurie, Kreatinin > 2,0 mg/dl · hepatisch: INR> 1,5 · hämatologisch: Thrombozyten <100000/mm³ 	<ul style="list-style-type: none"> · notfallmäßige Cholezystektomie oder perkutane Cholezystotomie · systemische Antibiose · Unterstützung der Organfunktion (mit späterer elektiver Cholezystektomie bei weiter bestehender Indikation)

1.3. Selektive interne Radioembolisation

1.3.1. Technik

Die Radioembolisation ist ein isotonenbasiertes Verfahren zur Behandlung primärer und sekundärer Lebermalignome und spielt vor allem in fortgeschrittenen Tumorstadien eine Rolle. Der Therapieerfolg ist abhängig von der Tumorentität sowie der lokoregionären Ausdehnung und beinhaltet neben einer Lebenszeitverlängerung auch eine Verbesserung der Lebensqualität. (Cianni et al. 2009; Mulcahy et al. 2009) In der Regel wird die SIRT bei Patienten ohne chirurgische oder systemische Therapieoption als „Salvage“- Therapie eingesetzt. In Einzelfällen kann ein Downstaging des Tumors erreicht werden, um den Patienten Zugang zu anderen lokalen Tumorthapien zu verschaffen oder ein Bridging bis zu einer Lebertransplantation zu ermöglichen. (Rubinstein et al. 2017; Kulik et al. 2006)

Dafür wird ein radioaktives Isotop, in der Regel Yttrium⁹⁰, genutzt, welches von Kunstharz- oder Glasmikrosphären umhüllt wird. Yttrium⁹⁰ ist ein reiner Betastrahler mit einer Energie von 2,28 MeV und einer Halbwertszeit von 64,1 Stunden. (Murthy et al. 2005)

Über einen transfemorale Katheter werden die Mikrosphären unter angiografischer Kontrolle selektiv in die leberversorgenden Arterien injiziert. (Lewandowski et al. 2011) Das Verfahren erzielt seinen therapeutischen Effekt, da Lebermalignome ihre Versorgung zum größten Teil aus den

Arterien erhalten, während das gesunde Leberparenchym die Hauptversorgung aus dem portalvenösen System bezieht. (Breedis und Young 1954) Die Mikrosphären reichern sich besonders in intra- und peritumoralen arteriellen Gefäßen an, wodurch im Tumorgewebe eine deutlich höhere Strahlendosis erreicht wird als in gesundem Gewebe. (Murthy et al. 2005)

Vor der Radioembolisation wird eine digitale Subtraktionsangiografie des Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior durchgeführt, um die Gefäßversorgung der Leber zu evaluieren und extrahepatische Abströme zu radiosensitiven Organen zu identifizieren. Dabei werden regelmäßig die A. gastrica dextra und die A. gastroduodenalis mittels thrombogener Metallspiralen (Coils), Plugs oder Schaum protektiv verschlossen, da sie einen potenziellen Abstrom in strahlensensitive Organe, wie Pankreas und Magen, darstellen, exemplarisch Verschluss der A. gastroduodenalis mittels Plug in Abbildung 4. (Murthy et al. 2005; Liu et al. 2005) Auch die A. cystica, A. supraduodenalis, A. falciforme und A. oesophagea inferior stellen potenzielle Abstromwege dar. (van de Wiele et al. 2009)

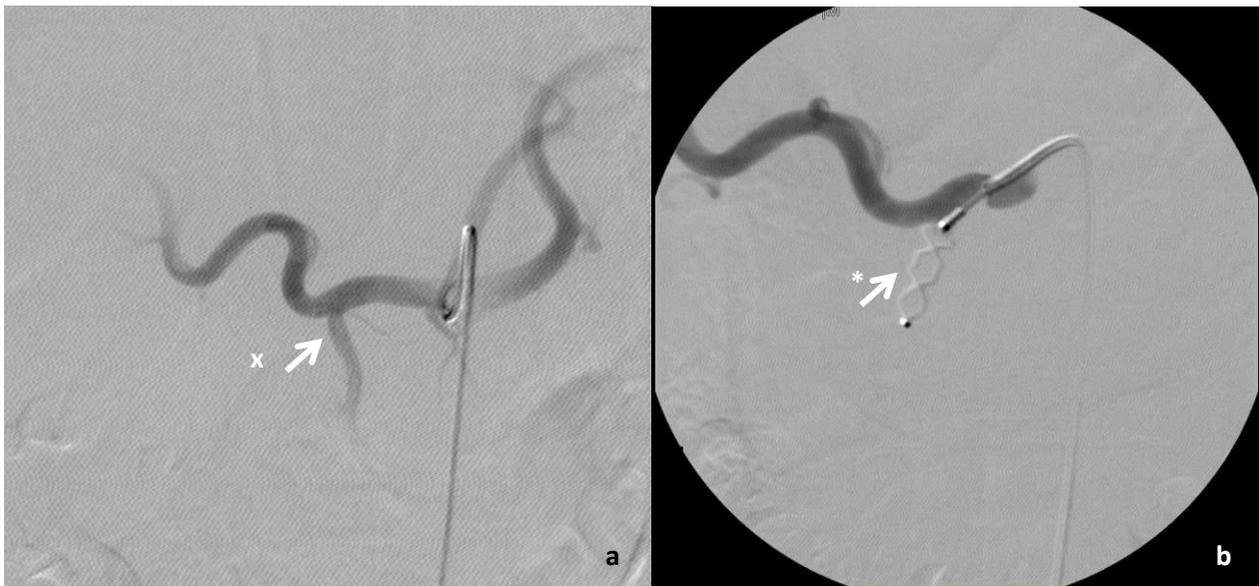


Abbildung 4: Verschluss der A. gastroduodenalis

Digitale Subtraktionsangiografie mit Iohexol 300 mg Jod/ml

4a: Abgang der A. gastroduodenalis (x) aus der A. hepatica communis

4b: Verschluss der A. gastroduodenalis mittels Amplatzer Vascular Plug II (AGA Medical, Plymouth, MN, USA)

Nachfolgend wird 150 MBq Technetium^{99m}- markiertes makroaggregiertes Albumin (MAA) in die A. hepatica propria bzw. selektiv in die A. hepatica dextra und sinistra injiziert, um nuklearmedizinisch mithilfe planarer Bildgebung den Leber- Lungen- Shunt als prozentualen Anteil an der applizierten Aktivität zu bestimmen sowie anhand eines SPECT des oberen Abdomens extrahepatische Anreicherungen zu identifizieren. (Murthy et al. 2005) Ein Leber- Lungenshunt über 20% gilt als Kontraindikation für die Therapie. Bei einem Shuntvolumenanteil von 12- 20% sollte eine Reduzierung der Gesamtdosis erfolgen, bei extrahepatischen Anreicherungen eine angiografische Neubeurteilung erwogen werden. So zeigte sich in der Untersuchung von Dudeck et al. in 9,7% der Fälle eine extrahepatische Anreicherung. Bei 93,9% der Fälle konnte das entsprechende Gefäß identifiziert werden, welches in 60,6% embolisiert werden konnte. In 39,4% konnte die MAA- Gabe distal des extrahepatischen Abflusses als neue Therapieposition gewählt werden. Insgesamt konnte die extrahepatische MAA- Anreicherung in 90,9% eliminiert werden (Dudeck et al. 2012). Ein weiterhin demonstrierbarer Abfluss in das gastroduodenale Stromgebiet stellt eine Kontraindikation für die Gabe der Mikrosphären dar. (Murthy et al. 2005)

Die Gesamtdosis für die Therapie berechnet sich über die body surface area (BSA)- Methode adaptiert an die Körperoberfläche und Tumorlast, entsprechend folgender Formeln: (Kao und Lichtenstein 2016)

$$(I) \text{ Körperoberfläche [m}^2\text{]} = 0,20247 * \text{ Körpergröße [m]} * \text{ Körpergewicht [kg]}^{0,425}$$

$$(II) \text{ Aktivität [GBq]} = \text{ Körperoberfläche [m}^2\text{]} - 0,2 + (\text{ Tumorvolumen/Lebervolumen})$$

Für die Applikation der Strahler gibt es zwei unterschiedliche Methoden. Beim einzeitigen Ansatz (whole- liver- treatment) wird die vollständige Dosis in einer Sitzung in die A. hepatica propria injiziert. Beim zweizeitigen (sequentiellen) Vorgehen wird die Gesamtdosis getrennt und zu zwei verschiedenen Zeitpunkten in die A. hepatica dextra und in die A. hepatica sinistra abgegeben, wobei der Leberlappen mit der höheren Tumorlast in der Regel zuerst behandelt wird. (Seidensticker et al. 2012) In einer europäischen Befragung unter erfahrenen SIR- Therapiezentren führten nur 14% bei beidseitigem Tumorbefall eine Whole- Liver- Therapie durch. (Powerski et al. 2012) Bei dem zweizeitigen Ansatz folgt die Behandlung der kontralateralen Seite nach einem vier- bis sechswöchigen Intervall. (Murthy et al. 2005)

Die Zeit zwischen der initialen Evaluationsangiografie und der Kontrollbildgebung vor Therapie zeigt keine Korrelation zum Risiko einer Kollateralenbildung der zuvor verschlossenen Gefäße und der Notwendigkeit einer erneuten Embolisation vor der Mikrosphären- Applikation. (Abdelmaksoud et al. 2010)

1.3.2.Komplikationen

Die Radioembolisation zeigt ein ähnliches Risikoprofil wie andere lokalablative Verfahren, zum Beispiel die Chemoembolisation. Grundsätzlich kann man dabei intrahepatische und extrahepatische Komplikationen unterscheiden.

Eine gefürchtete intrahepatische Komplikation stellt die Radioembolisation- induzierte Lebererkrankung (REILD) dar. Das klinische Bild umfasst hierbei das Auftreten von Aszites und eines Ikterus, sowie einen Anstieg von Bilirubin, AP und γ GT im Serum. Sie tritt 4-8 Monate nach der Behandlung auf. Risikofaktoren sind eine hohe Strahlendosis, junges Alter, niedriger BMI, geringe Tumorlast und vorangegangene Chemotherapien. (Sangro et al. 2008) Der sequentielle Therapieansatz zeigt eine geringere hepatotoxische Wirkung und eine geringere Inzidenz der REILD und sollte daher bevorzugt werden. (Seidensticker et al. 2012)

Biliäre Strikturen stellen eine weitere potenzielle intrahepatische Komplikation dar. (Minocha und Lewandowski 2011; Ng et al. 2008) Eine Intervention ist in der Regel jedoch nicht notwendig. (Atassi et al. 2008)

Häufige allgemeine Nebenwirkungen sind Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und abdominale Schmerzen, welche als Postembolisationssyndrom zusammengefasst werden. (Sangro et al. 2008) Die Inzidenz wird mit 10 bis 40% angegeben, allerdings ist die Unterscheidung von durch die Grunderkrankung bedingten Beschwerden mitunter schwierig. (Giammarile et al. 2011) Weitere Allgemeinsymptome wie Lethargie, Unwohlsein und Gewichtsverlust sind ebenso schwer einzuordnen und hängen partiell mit der Grunderkrankung zusammen. (Crowder et al. 2009)

Spezifische Komplikationen entstehen häufig durch Fehlembolisationen, zum Beispiel in den Magen. Dies kann Gastritiden, Ulzerationen, Blutungen, Perforationen und Magenausgangsobstruktionen verursachen. Im Dünndarm und Kolon können Ulcera, Strikturen und Fisteln entstehen. Dabei spielen ätiologisch verschiedene Prozesse eine Rolle, unter anderem die zytotoxische Wirkung der Strahlung und indirekte Entzündungseffekte. Durch SIRT verursachte gastroduodenale Ulcera haben eine Inzidenz zwischen 2,9- 4,8%. Das klinische Bild ist durch starke abdominale Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen gekennzeichnet. Sie entstehen Stunden bis Monate nach der Radioembolisation. Endoskopisch zeigen die Ulzera keine Spezifitäten, daher kann die endgültige Diagnose nur pathologisch durch Nachweis der Mikrosphären im Biopsiematerial gestellt werden.

Ein Therapieansatz besteht in der medikamentösen Magensäuresuppression durch Protonenpumpeninhibitoren. Dies zeigt allerdings nur mäßige Erfolge. Für die zusätzliche Gabe von Antioxidantien und Antiinflammatorien besteht nur geringe Evidenz. (Naymagon et al. 2010)

Eine wichtige extrahepatische Komplikation ist eine strahleninduzierte Pneumonitis, welche bei einer Lungenexposition von über 30Gy auftritt. (Murthy et al. 2005) Im konventionellen Röntgenbild des Thorax zeigen sich intensive fleckige, gut abgrenzbare Verdichtungen. Die Patienten entwickeln einen

trockenen Husten und fortschreitende Dyspnoe ohne Fieber. Therapeutisch kann eine Prednisolongabe versucht werden. (Leong et al. 1995) In der Untersuchung vom Salem et al. konnten bei Anwendung der aktuell verwendeten Dosisberechnungsmodelle keine Fälle einer radiogenen Pneumonitis mehr festgestellt werden. (Salem et al. 2008)

In der Literatur finden sich des Weiteren Fälle von Strahlendermatitiden bei Vorliegen einer offenen A. falciforme. (Leong et al. 2009) Die A. falciforme entspringt als kleiner Ast aus der A. hepatica propria oder der A. hepatica sinistra, läuft durch das Lig. falciforme zur vorderen Bauchwand und kommuniziert dort mit den epigastrischen Gefäßen. Betroffene Patienten klagen über starke, teils brennende Schmerzen paraumbilikal und können supraumbilikale Hauterscheinungen entwickeln. Diese Komplikation ist in der Regel jedoch selbstlimitierend. Dennoch sollte eine reperfundierte A. falciforme gegebenenfalls prophylaktisch embolisiert werden. (Bhalani und Lewandowski 2011)

Die posttherapeutische Cholezystitis ist mit einer Inzidenz von etwa 5% eine eher seltene Komplikation. Die Mikrosphären erreichen die Gallenblase in der Regel über die A. cystica, aber auch Perforans- Arterien oder Äste aus der A. gastroduodenalis können als Kollateralen zu einer Fehlembolisation in die Gallenblase führen. Es kommt zu einer Embolisation der Arteriolen in der Gallenblase, was zu einer strahleninduzierten Thrombose führt. (Ibrahim et al. 2005) Patienten berichten wie bei Cholezystitiden anderer Genese über Schmerzen im rechten Oberbauch und können Laborveränderungen, sowie bildmorphologische Zeichen einer Cholezystitis zeigen. Postinterventionelle Nuklidanreicherungen in der Gallenblasenwand oder der bioptische Nachweis von Mikrosphären mit entsprechender zeitlicher Korrelation können eine strahleninduzierte Cholezystitis beweisen. (Ibrahim et al. 2009) Im Falle einer SIRT- assoziierten Cholezystitis sollte die konservative Behandlung, die perkutane Cholezystotomie einschließend, ausgereizt werden, da die lokale Strahlenbelastung nicht unterschätzt werden sollte. (Kosiek et al. 2011; Crowder et al. 2009) Eine Verdickung und ein Hyperenhancement der Gallenblasenwand wurden allerdings mehrfach beschrieben, ohne eine klinische Bedeutung gezeigt zu haben. (Ibrahim et al. 2009).

1.3.3. Embolisation der A. cystica

Die meisten gastrointestinalen Arterien zeigen eine ausgeprägte Anastomosenbildung. Daher kann ihre Embolisation in der Regel erfolgen, ohne Ischämien zu verursachen. Im Gegensatz zu den anderen zu embolisierenden Gefäßen gehört die A. cystica zu den Endarterien, weshalb ihr Verschluss eine Ischämiegefahr für die Gallenblase darstellt. Aus diesem Grund wird die prophylaktische Embolisation der A. cystica in der Literatur kontrovers diskutiert. (Theysohn et al. 2013; McWilliams et al. 2011) In einer Befragung europäischer Zentren zur SIR- Therapie zeigte sich bei der Frage, ob die A. cystica verschlossen werden sollte, ein heterogenes Bild. In 41% der Zentren

wird die A. cystica immer embolisiert, in 30% nie, während die übrigen Zentren diese Entscheidung situationsabhängig treffen. (Powerski et al. 2012)

Lauenstein et al. untersuchten in einer Studie mit 295 Patienten, wie mit der A. cystica verfahren werden kann, wenn keine prophylaktische Embolisation erfolgt ist. In 31% der Fälle konnte der Katheter distal der Arterie positioniert werden, wonach keine Irritation der Gallenblase festgestellt werden konnte. In den restlichen Evaluationen zeigten sich in 10% Technetium- Anreicherungen in der Gallenblasenwand, welche nach darauf folgender Embolisation des Gefäßes oder Positionswechsel des Mikrokatheters nicht mehr auftraten. Dabei zeigten sich nur bei einem Patienten klinische Zeichen einer Cholezystitis nach Embolisation der A. cystica. (Theysohn et al. 2013)

Mc Williams et al. untersuchten die Möglichkeiten der prophylaktischen Embolisation der A. cystica durch Coils und Gelfoam bei insgesamt 46 Patienten. Dabei zeigten ein Patient je Gruppe (2,9% / 9,1%) Zeichen einer Gallenblasenentzündung, bei einem Patienten in der Coil- Gruppe musste eine Cholezystektomie durchgeführt werden. (McWilliams et al. 2011)



Abbildung 5: Darstellung und Verschluss der A. cystica

Digitale Subtraktionsangiografie mit Iohexol 300 mg Jod/ml

5a: Superselektive Darstellung der A. cystica (x), bereits liegende Coils in der A. gastroduodenalis (+)

5b: Verschluss der A. cystica mittels Microcoils (* ; COOK MEDICAL INC, Bloomington, USA; 2 mm/2 cm)

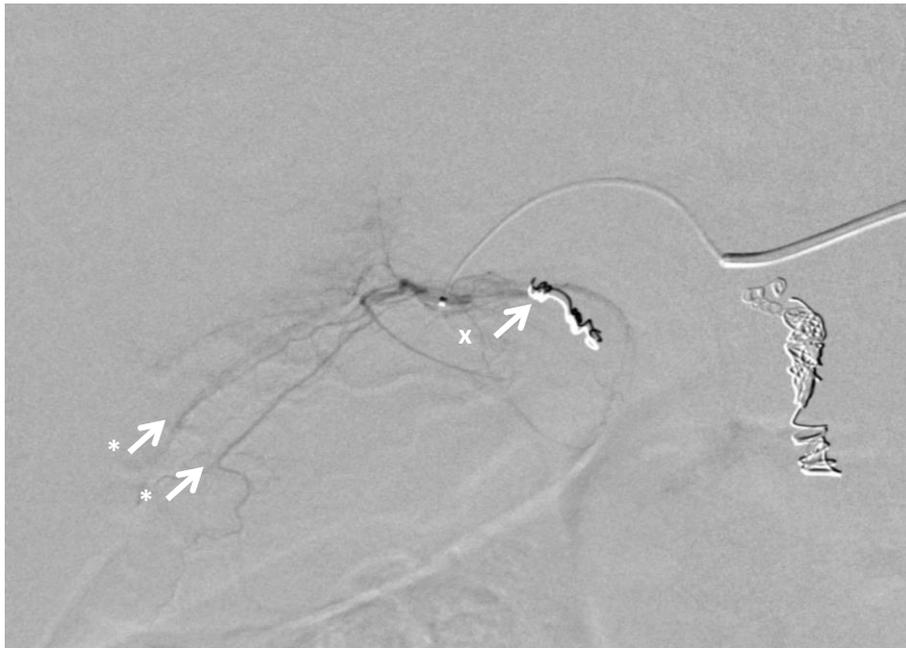


Abbildung 6: Persistierende Kontrastierung der Gallenblase nach Coil-Verschluss

Digitale Subtraktionsangiografie mit Iohexol 300 mg Jod/ml

Nach Verschluss der A. cystica mittels Mikrocoils (x) Darstellung mehrerer die Gallenblase versorgender Kollateralen (*)

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Datenerhebung

Ziel dieser retrospektiven Analyse war, den klinischen Nutzen eines prophylaktischen Coilings der A. cystica vor der SIR- Therapie zu evaluieren. Bezugnehmend auf die Tokyo Guidelines wurden lokale (Schmerzen im Oberbauch) und systemische Entzündungszeichen (Fieber, Laborparameter), sowie die Bildgebung betrachtet. Dabei wurden die Patientenakten der Krankenhausaufenthalte und der radiologischen Ambulanz, die Bilddaten und Blutuntersuchungen der Patienten verwendet.

Die Patienten erklärten sich schriftlich mit der wissenschaftlichen Auswertung ihrer Behandlungs- und Untersuchungsdaten einverstanden.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Für den Ein- und Ausschluss in die retrospektive Analyse lagen folgende Kriterien vor:

Einschlusskriterien:

- rechtsseitige selektive interne Radioembolisation der Leber
- vorhandene Gallenblase

Ausschlusskriterien:

- Zustand nach Cholezystektomie
- Applikation der Yttrium- Mikrosphären distal der A. cystica
- Fehlendes Follow- Up nach mindestens 6 Wochen
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Patientenalter unter 18 Jahre
- fehlendes Einverständnis

2.3. Patienten

Im Zeitraum zwischen Januar 2006 und April 2010 erhielten an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg 220 Patienten eine selektive interne Radioembolisation der Leber, welche auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden. 105 Patienten (47,7%) erfüllten die Einschlusskriterien. Dabei ergab sich folgende Gruppeneinteilung:

verschlossene A. cystica:	68
offene A. cystica:	37

115 (52,3%) Patienten mussten aus der Betrachtung ausgeschlossen werden. 65 Patienten (56,5%) waren zum Zeitpunkt der SIRT bereits cholezystektomiert. Erfolgte die Applikation des Yttrium⁹⁰ aus technischen oder anatomischen Gründen distal der A. cystica, wurden die Daten ebenso nicht verwendet (5 Patienten /4,3%). Aufgrund des Fehlens eines Follow- Up nach mindestens 6 Wochen oder anderer essenzieller Daten, wurden 45 Datensätze (39,1%) ausgeschlossen.

2.4. Datenerhebung

Vor der Therapie erfolgte die klinische Untersuchung, Anamnese und Evaluierung der onkologischen Vorgeschichte. Für die Auswertung wurden dabei die Vorerkrankungen der Gallenblase (chronische Cholezystitis, Cholezystolithiasis, Cholangitis), sowie lokal- ablativ Vorbehandlungen (Brachytherapie, transarterielle Chemoembolisation, Radiofrequenzablation) betrachtet. Außerdem wurde die subjektive Angabe von Oberbauchbeschwerden vor der Therapie vermerkt.

Nach der Evaluation und der Radioembolisation erfolgten jeweils klinische Beobachtung, Laboruntersuchung und Schmerzmedikation bei Bedarf. Die Körpertemperatur und die Angabe von Schmerzen wurden erfasst.

Blutwerte wurden nach der Evaluationsangiografie, vor und nach der SIR- Therapie bestimmt und hinsichtlich für eine Cholezystitis relevanter Werte (CRP, Leukozyten, Alkalische Phosphatase, γ GT, Bilirubin) betrachtet. Maßeinheiten und Referenzwerte finden sich im Anhang.

In Vorbereitung der Therapie wurde die präinterventionelle Bildgebung im Rahmen des Stagings ergänzt, sodass bei jedem Patienten eine Magnetresonanztomografie der Leber, bei auswärtig

angefertigten Untersuchungen oder einer Kontraindikation für eine MRT eine Computertomografie (n=7/ 6,6%) vorlag. Des Weiteren wurde eine CT- oder MRT- Bildgebung nach der Therapie, sowie im Follow- Up durchgeführt. Diese wurden nach Zeichen einer Gallenblasenreizung ausgewertet. Dabei wurden die Größe der Gallenblase, die Wanddicke, Gallenblasenkonkremente in Anzahl und Größe, sowie umgebende Flüssigkeitsansammlungen beschrieben. Falls ein Aszites vorlag, wurde dies ebenfalls vermerkt. In den Bildern der Evaluationsangiografie wurde, soweit nachweisbar, die Weite der A. cystica gemessen. In der nuklearmedizinischen Untersuchung nach MAA- Gabe wurden potenzielle extrahepatische Anreicherungen insbesondere in der Gallenblase mitanalysiert.

2.5. Verwendete Materialien

Yttrium⁹⁰- Mikrosphären

An der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg werden zur Radioembolisation mit Yttrium⁹⁰ beladene Kunstharzmikrosphären (SIR-Spheres, Sirtex Medical, Lane Cove, Australien) genutzt. Diese haben einen Durchmesser von 20- 60 µm und eine mittlere Energie von 0,93 MeV bei einer Maximalenergie von 2,28 MeV. Die Reichweite im Gewebe beträgt im Durchschnitt 2,5 mm, maximal 11 mm.

Coils

Zur Embolisation der A. cystica wurden Embolisationsspiralen, sogenannte Mikrocoils (COOK MEDICAL INC, Bloomington, USA), aus mit synthetischen Fasern bestücktem Platin verwendet, welche über einen Mikrokatheter (MicroFerret, COOK MEDICAL INC.) in das Gefäß vorgebracht wurden. Die Mikrocoils besaßen einen Durchmesser von 2 mm bei 2 cm Länge bzw. von 3 mm bei 1 cm Länge.

Makroalbumin

Zur Bestimmung des Leber- Lungen- Shunts und Identifikation extrahepatischer Anreicherungen wurde während der Evaluation Technetium⁹⁹- markiertes makroaggregiertes Albumin (99mTc-LyoMAA, Covidien, Neustadt/Donau, Deutschland) injiziert.

2.6. Statistische Auswertung

Der Vergleich der beiden Gruppen erfolgte mittels Mann- Whitney U- Test für unabhängige Variablen. Als statistisch signifikant wurde ein p- Wert von unter 0.05 definiert.

Die Analyse erfolgte unter Verwendung des SPSS- Softwarepaketes (Version 19.00, IBM Corporation NY, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristik

Die grundlegenden Patientencharakteristika sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel $62,82 \pm 10,67$ Jahre alt, hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Gruppenverteilung mit einem älteren Patientenkollektiv in der Kohorte mit der prophylaktisch verschlossenen *A. cystica*.

20% der Patienten (n= 21) hatten eine vorbeschriebene Cholezystolithiasis, 1,9% eine chronische Cholezystitis (n= 2), ebenso 1,9% eine Cholangitis (n= 2). 16 Patienten (15%) hatten bereits eine lokal-ablative Therapie erhalten, davon 8 (7,6%) eine Brachytherapie, 6 (5,7%) eine Chemoembolisation und 2 Patienten (1,9%) eine Radiofrequenzablation im Bereich des rechten Leberlappens.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen hinsichtlich der Geschlechterverteilung, der Vorbehandlungen der Leber oder Vorerkrankungen des Gallensystems.

Tabelle 4 Patientencharakteristika

	A. cystica verschlossen	A. cystica offen	p- Wert
Alter in Jahren	64,53 ± 9,62	59,44 ± 11,96	0,044
Geschlecht			n. s.
weiblich	24 (35,3 %)	15 (40,5 %)	
männlich	44 (64,7 %)	22 (59,5 %)	
Behandlung			
einzeitig	-	3 (8,3 %)	
sequentiell	68 (100 %)	33 (91,7 %)	
Vorerkrankungen ^a	18 (26,5 %)	9 (25,0 %)	n. s.
Vorbehandlungen ^b	7 (10,2 %)	8 (22,2 %)	n. s.

n.s.= nicht signifikant

Daten ± Standardabweichung

^a z.B. Cholezystitis, Cholangitis, Cholezystolithiasis

^b RFA, TACE, AL

Die in der Studienpopulation behandelten Tumorentitäten waren hauptsächlich Metastasen von kolorektalen Karzinomen (ICD10 C18 - C20 46%) und Mammakarzinomen (ICD10 C50 15%), sowie primäre Lebermalignome (ICD10 C22 22%), vgl. Tabelle 5.

Tabelle 5 Tumorentitäten

	ICD10	n	
Kolorektales Karzinom	C18 - C20	48	45,71 %
Leber	C22	23	21,90 %
Mamma	C50	16	15,24 %
Urothel-karzinom	C65- C68	4	3,81 %
Prostata	C61	3	2,86 %
Dünndarm	C17	2	1,90 %
Auge	C69	2	1,90 %
Magen	C16	1	0,95 %
Pankreas	C25	1	0,95 %
Kehlkopf	C32	1	0,95 %
Lunge	C34	1	0,95 %
Malignes Melanom der Haut	C43	1	0,95 %
Gebärmutterhals	C53	1	0,95 %
CUP	C80	1	0,95 %

3.2. Durchmesser der A. cystica

Die Aa. cysticae waren im Gesamtkollektiv im Durchschnitt $1,33 \pm 0,48$ cm weit. In der Gruppe mit gecoilten Gefäßen zeigte sich ein durchschnittlicher Durchmesser von $1,4 \pm 0,45$ mm, in der Gruppe mit unverschlossenen Arterien von $1,28 \pm 0,53$ mm. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Vergleichsgruppen, vergleiche Abbildung 7.

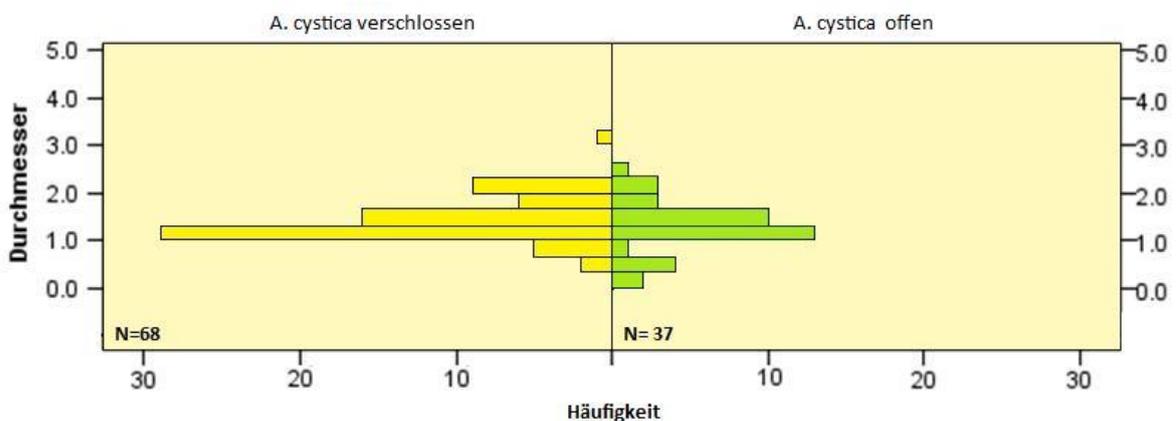


Abbildung 7: Durchmesser A. cystica

3.3. Behandlung

3 Patienten (2,8%) erhielten eine einzeitige Therapie, die übrigen Patienten wurden sequentiell bzw. ausschließlich am rechten Leberlappen behandelt. Zwischen Evaluation und Behandlung des rechten Leberlappens vergingen durchschnittlich $20,7 \pm 12,3$ Tage, zwischen Behandlung und letztem Follow-Up $171,7 \pm 115,0$ Tage. Dies war in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Behandlungsparameter sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 Behandlung

	A. cystica verschlossen	A. cystica offen	p- Wert
Zeit Evaluation- Therapie in d	$21,38 \pm 13,59$	$19,54 \pm 10,16$	n. s.
Komplikationen bei Evaluation	4 (6,2%)	-	
Komplikationen bei Radioembolisation	3 (4,7%)	2 (5,4%)	n. s.
Dosis in GBq	$1,08 \pm 0,24$	$1,12 \pm 0,29$	n. s.
Dosisreduktion	11 (18,0%)	3 (8,3%)	n. s.
extrahepatische Anreicherung (MAA)	19 (30,6%)	7 (20,6%)	n. s.
Anreicherungen in der Gallenblase (MAA)	2 (3,3%)	3 (8,8%)	n. s.
n.s.= nicht signifikant	Daten \pm Standardabweichung		

Die Patienten erhielten bei der Therapie eine mittlere Dosis von $1,12 \pm 0,29$ GBq. Bei 13,3% (n=14) der Patienten wurde die Dosis aufgrund eines über 10%igen Leber- Lungenshunts reduziert. 26 Patienten (24,7%) zeigten nach der Evaluation extrahepatische Anreicherungen, 5 (4,7%) im Bereich der Gallenblase. Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen oder Schmerzen während der Interventionen kamen nach der Evaluation nur in 4 Fällen (3,8%) und nach der Therapie in 5 Fällen (4,7%) vor. Das Auftreten von Komplikationen war in beiden Kohorten nicht signifikant unterschiedlich.

3.4. Laboruntersuchung

Die erhobenen Laborparameter der 3 Messpunkte sind in Tabelle 6, sowie Abbildung 8 und 9 zusammengefasst. Die Blutentnahme erfolgte $1,2 \pm 0,45$ d nach der Evaluationsangiografie, sowie $1,31 \pm 0,38$ d vor der Therapie und $1,61 \pm 0,65$ d nach der Therapie.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei den Entzündungsparametern CRP und Leukozytenzahl. Auch γ Gt und AP zeigten in den beiden Kohorten keine Unterschiede.

Tabelle 6 Laborparameter

	verschlossen	nicht verschlossen	p
CRP in mg/l			
nach Evaluation	32,65 ± 35,03	40,88 ± 57,81	n. s.
vor Therapie	31,41 ± 31,62	40,02 ± 56,98	n. s.
nach Therapie	32,60 ± 34,18	54,87 ± 62,23	n. s.
Leukozyten in / μ l			
nach Evaluation	7,87 ± 3,99	11,84 ± 20,83	n. s.
vor Therapie	7,40 ± 2,92	8,06 ± 4,49	n. s.
nach Therapie	9,88 ± 5,18	9,50 ± 4,35	n. s.
γ GT in U/l			
nach Evaluation	7,07 ± 10,38	2,89 ± 2,66	n. s.
vor Therapie	6,36 ± 8,68	5,02 ± 6,40	n. s.
nach Therapie	5,66 ± 6,59	5,14 ± 5,87	n. s.
AP in U/l			
nach Evaluation	3,68 ± 2,66	2,40 ± 1,33	n. s.
vor Therapie	3,99 ± 3,20	3,53 ± 3,77	n. s.
nach Therapie	3,66 ± 2,96	2,97 ± 2,45	n. s.
n. s.= nicht signifikant			
Daten ± Standardabweichung			

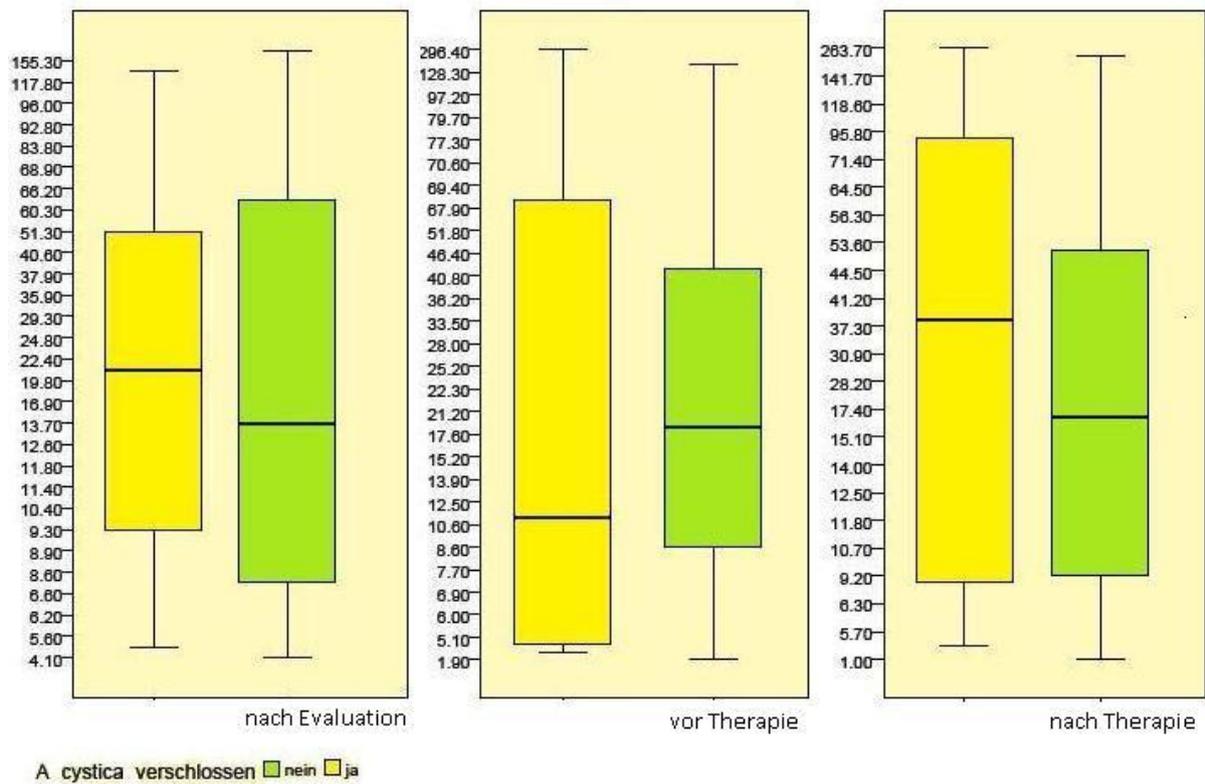


Abbildung 8: CRP

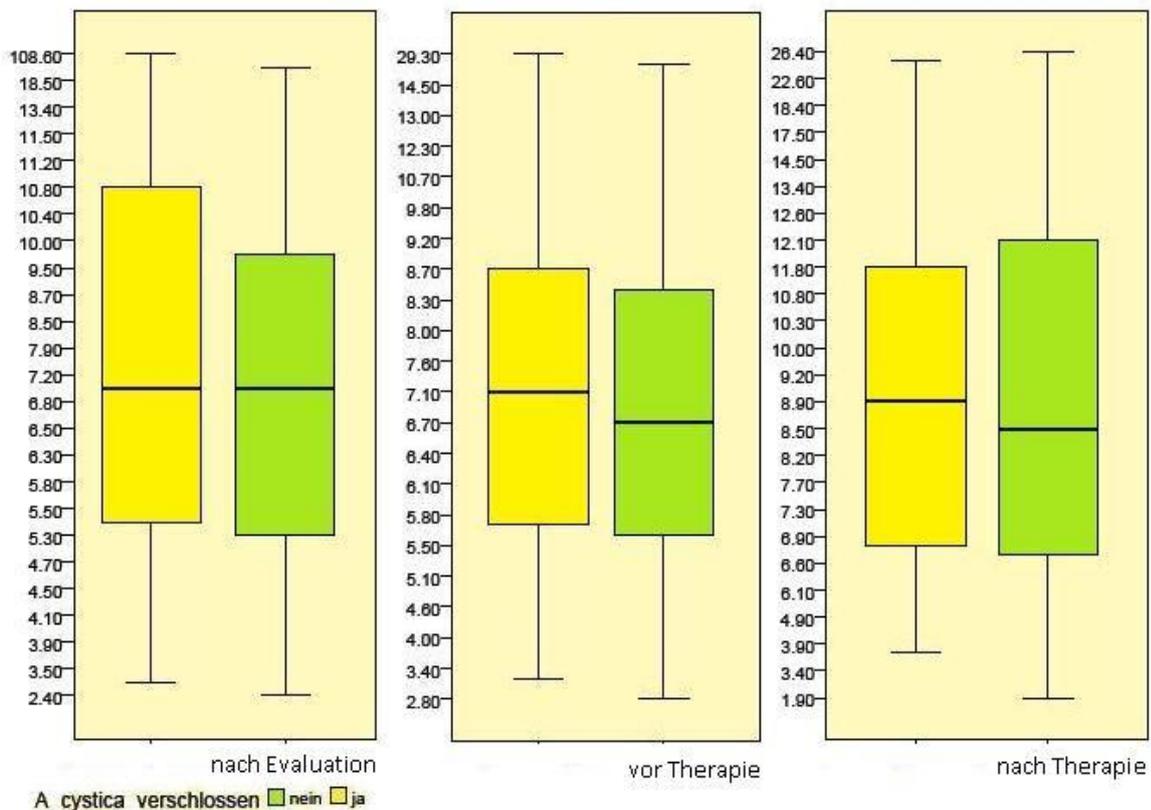


Abbildung 9: Leukozyten

3.5. Klinische Parameter

22 Patienten (20,9%) gaben bereits vor den Interventionen Oberbauchbeschwerden an. Nach der Evaluation klagten 17 Patienten (16,1%) über Oberbauchschmerzen, davon 14 (22,2%) aus der Gruppe mit gecoilter A. cystica. 31 Patienten (29,5%) erhielten eine Schmerzmedikation, 28 (26,6%) ausschließlich nicht-steroidale Antiphlogistika, 3 (2,8%) auch Opioide. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Nach der Therapie gaben 24 Patienten (36,9%) der Gruppe mit gecoilter A. cystica Oberbauchschmerzen an, 10 (27,8%) in der Gruppe ohne Coiling. 46 Patienten (43,8%) erhielten nur nicht-steroidale Antiphlogistika und 10 Patienten (9,5%) Opioide. Auch hier zeigten sich keine Unterschiede mit Signifikanz zwischen den beiden Kohorten. Des Weiteren wurde das Verhalten der Körpertemperatur nach den Interventionen betrachtet. Hier zeigten nach der Evaluation 12 Patienten (11,4%) einen Temperaturanstieg über 37,5°C, davon 7 (12,5%) aus der Gruppe mit verschlossener A. cystica. Nach der Therapie wurde dies bei 18 Patienten (17,1%) beobachtet, 8 (24,2%) bei offener A. cystica. Zu beiden Zeitpunkten zeigte sich wiederum kein signifikanter Unterschied der Gruppen. Zusammenfassend ist dies in Tabelle 7 dargestellt.

Die Patienten konnten nach der Evaluation nach durchschnittlich $2,92 \pm 1,14$ Tagen und nach der Therapie nach $4,17 \pm 1,20$ Tagen entlassen werden. Auch hier gab es keinen Unterschied zwischen gecoilter oder nicht-gecoilter A. cystica.

Tabelle 7: Schmerzen und Schmerzmedikation

	verschlossen	nicht verschlossen	p
Oberbauchschmerzen			
Vor Intervention	16 (23,5%)	6 (16,2%)	n. s.
Nach Evaluation	14 (22,2%)	3 (10,0%)	n. s.
Nach Therapie	24 (36,9%)	10 (27,8%)	n. s.
Schmerzmedikation			
Nach Evaluation	23 (39,0%)	8 (25,8%)	n. s.
Nach Therapie	33 (45,0%)	20 (41,2%)	n. s.
Temperaturanstieg			
Nach Evaluation	7 (12,5%)	5 (16,7%)	n. s.
Nach Therapie	10 (17,9%)	8 (24,2%)	n. s.

n. s.= nicht signifikant

3.6. Bildgebung

Alle Patienten erhielten zu mindestens drei Zeitpunkten eine Bildgebung, vor den Interventionen (durchschnittlich $6,25 \pm 9,46$ d vor der Evaluation), nach der Therapie ($25,74 \pm 25,46$ d nach der Therapie) und im Follow- Up ($171,7 \pm 115,0$ d nach der Therapie). Zusammenfassend sind die Ergebnisse in Tabelle 9 dargestellt. Bei 92,9% (n= 93) der Patienten konnten MRT- Untersuchungen der Leber herangezogen werden, bei den übrigen Patienten wurden CT- Untersuchungen beurteilt. Bei 20,7 % (n=22) der Patienten fanden sich prätherapeutisch Gallensteine, wobei es bei den beiden Kohorten keinen signifikanten Unterschied gab.

Die Gallenblasenwand vor den Interventionen war im Durchschnitt $2,39 \pm 0,77$ mm dick bei durchschnittlich $5,98 \pm 1,98$ cm großer Gallenblase. Dies veränderte sich nach der Therapie und im Follow- Up nur geringfügig ohne signifikanten Unterschied in den Kohorten. Einzig die Gallenblasengröße nach der Therapie weist einen signifikanten Unterschied zu Gunsten der Gruppe mit nicht verschlossener A. cystica auf.

Als Zeichen der Entzündung der Gallenblase wurden die Wanddicke und Flüssigkeitsansammlungen um die Gallenblase beurteilt. Schon in der prätherapeutischen Voruntersuchung zeigt sich in 21,9% der Fälle (n= 23) eine Flüssigkeitsansammlung um die Gallenblase. Dabei hatten 8,6% (n=9) der Patienten einen Aszites. Nach der Therapie hatten 18 Patienten (17,1%) Aszites, 47,6% (n= 50) aber Flüssigkeit um die Gallenblase. Im Follow- Up fand sich bei 35,2% (n=37) Flüssigkeit um die Gallenblase, während 31,4% (n=33) einen Aszites aufwiesen. Auch hierbei sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten zu finden.

Tabelle 9: Bildgebung

	verschlossen	nicht verschlossen	p
Gallenblasengröße in cm			
vor Evaluation	5,97 ± 1,59	5,67 ± 1,82	n. s.
nach Therapie	6,34 ± 1,61	5,45 ± 1,63	0,029
Follow- Up	5,91 ± 1,64	6,45 ± 2,18	n. s.
Wanddicke in mm			
vor Evaluation	2,46 ± 0,83	2,25 ± 0,64	n. s.
nach Therapie	2,47 ± 0,75	2,43 ± 1,04	n. s.
Follow- Up	2,36 ± 0,67	2,83 ± 1,58	n. s.
Umgebungsreaktion			
vor Evaluation	24,2 %	18,9 %	n. s.
nach Therapie	45,6 %	51,4 %	n. s.
Follow- Up	32,4 %	40,5 %	n. s.
Aszites			
vor Evaluation	9,1 %	9,5 %	n. s.
nach Therapie	21,2 %	17,2 %	n. s.
Follow- Up	46,4 %	40,0 %	n. s.

n. s.= nicht signifikant

Daten ± Standardabweichung

3.7. Diagnose nach Tokyo- Guidelines

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, unterteilen die Tokyo- Guidelines die für die Diagnostik einer akuten Cholezystitis relevanten Befunde in 3 Gruppen: lokale Entzündungszeichen, systemische Entzündungszeichen und Befunde der Bildgebung.

Als klinische Zeichen wurden Schmerzen im Oberbauch, sowie die Notwendigkeit einer Schmerzmedikation gewertet. Lag bei einem Patienten eine Leukozytose, eine CRP- Erhöhung oder eine Temperaturerhöhung vor, wurde dies als positiv für systemische Entzündungszeichen gewertet. Dies war bei 66 Patienten (63,8%) nach der Evaluation und bei 65 Patienten (61,9%) nach der Radioembolisation der Fall. Relevante Befunde in der Bildgebung waren eine verdickte Gallenblasenwand und Flüssigkeit um die Gallenblase ohne gleichzeitigen Aszites. Das konnte bei 7 Patienten (6,6%) nach der Evaluation bzw. 22 (20,9%) nach der Radioembolisation nachgewiesen werden.

Laut Tokyo Guidelines kann die Diagnose einer Cholezystitis gestellt werden, wenn klinische Zeichen und systemische Entzündungszeichen zusammen mit entsprechenden Bildbefunden vorliegen. Das war bei jeweils 4 Patienten (3,8%) nach der Evaluation bzw. nach der Therapie der Fall, vergleiche Tabelle 10.

Tabelle 10 Diagnose nach Tokyo- Guidelines

	A. cystica verschlossen	A. cystica offen	p
Evaluation			
lokale Entzündungszeichen	9 (13,8 %)	8 (21,6 %)	n. s.
systemische Entzündungszeichen	45 (65,2 %)	21 (60,0%)	n. s.
Zeichen in der Bildgebung	5 (7,1 %)	2 (6,1 %)	n. s.
Diagnose einer Cholezystitis	3 (4,2 %)	1 (2,7 %)	n. s.
Radioembolisation			
lokale Entzündungszeichen	40 (59,7 %)	25 (67,6 %)	n. s.
systemische Entzündungszeichen	25 (37,3 %)	34 (91,9 %)	n. s.
Zeichen in der Bildgebung	17 (24,3 %)	5 (13,5 %)	n. s.
Diagnose einer Cholezystitis	1 (5,0 %)	3 (8,1 %)	n. s.

n. s.= nicht signifikant

Im Beobachtungszeitraum konnte bei insgesamt 8 Patienten (7,6%) die Diagnose Cholezystitis nach den Tokyo Guidelines gestellt werden, davon entwickelten 3 Patienten (2,8%) eine behandlungsbedürftige Cholezystitis. Dabei wurde ein Patient 4-6 Wochen nach der Radioembolisation in einem externen Krankenhaus cholezystektomiert, sodass eine weitere Evaluation nicht erfolgen konnte. Aufgrund des zeitlichen Abstandes zur Therapie wäre aber eine radiogene Cholezystitis möglich. Andere Gründe, unabhängig von der Therapie, z.B. eine bestehende Cholezystolithiasis, sind aber nicht auszuschließen. Ein weiterer Patient konnte nach der Evaluation bei deutlichen Oberbauchbeschwerden konservativ behandelt werden. Hier war eine ischämische Reaktion auf das erfolgte Gefäßcoiling wahrscheinlich.

Der dritte Fall im Beobachtungszeitraum zeigte trotz erfolgten Coilings der A. cystica eine Anreicherung von Mikrosphären in der Gallenblase während Therapie, wie in Abbildung 10 dargestellt. Klinisch entwickelte der Patient rechtsseitige Oberbauchschmerzen, eine Leukozytose, sowie einen CRP- Anstieg innerhalb von 24h nach der Radioembolisation. Bildmorphologisch zeigte sich in der Sonografie und in der CT ein Gallenblasenhydrops und eine Wandverdickung mit intramuralen Gaseinschlüssen, wie in Abbildung 11 und 12 abgebildet. Die Diagnose einer akuten radiogenen Cholezystitis wurde gestellt. Aufgrund der Nichterreichbarkeit der Papillenregion in der Endoskopie bei Voroperationen wurde sich interdisziplinär zur perkutanen Gallenblasendrainage entschieden, welche erfolgreich durchgeführt werden konnte.



Abbildung 10: Kontrastierung der Gallenblase bei SIRT trotz Coil- Verschlusses

Digitale Subtraktionsangiografie mit Iohexol 300 mg Jod/ml

13a: Superselektive Darstellung einer kräftigen A. cystica (x)

13b: Coil- Verschluss der A. cystica (*), sowie einer Kollaterale (+)

13c: Kontrollangiografie mit Darstellung weiterer zur Gallenblase ziehender Kollateralen (#)

13d: während der SIRT kräftige Kontrastmittelanreicherung der Gallenblase

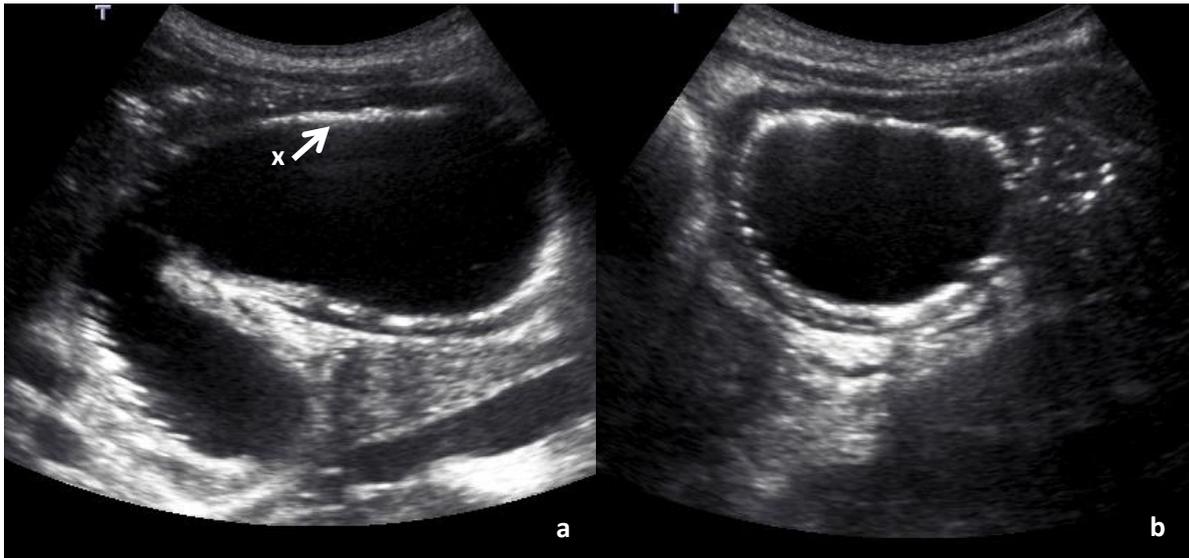


Abbildung 11: Sonografie bei akuter radiogener Cholezystitis

Toshiba aplio 5,5 MHz curved array

Deutliche Zeichen der Cholezystitis mit erheblich verdickter Wand und Dreischichtung, sowie intramuralen Lufteinschlüssen (x)



Abbildung 12: Computertomografie bei akuter radiogener Cholezystitis mit nachfolgender Drainage- Einlage

Multidetektor Computertomographie nativ in axialer Schichtung. 1mm Schichtdicke.

16a: Deutliche Zeichen der Cholezystitis mit erheblicher Wandverdickung, intramuralen Lufteinschlüssen (x) und freier Flüssigkeit im Gallenblasenbett (*)

16b: Perkutane Einlage einer transhepatisch verlaufenden Drainage der Gallenblase (+)

4. Diskussion

4.1. Stellenwert des Gefäßcoilings vor SIRT

Die Radioembolisation stellt eine sichere Therapieoption bei Lebermalignomen dar. (Kulik et al. 2008; Antoch et al. 2010) Eine häufige Nebenwirkung ist das Postembolisationssyndrom (Gaba et al. 2010), die weiteren Nebenwirkungen sind seltener und können häufig durch die Embolisation von Seitenästen der Leberarterien vermieden werden. (Murthy et al. 2005) Eine Umfrage unter den europäischen SIRT- durchführenden Zentren zeigte, dass 71% der Zentren die A. gastroduodenalis, welche Teile des Duodenums, Pankreas und Magens versorgen, regelhaft prophylaktisch embolisieren. (Powerski et al. 2012) Gastroduodenale Komplikationen kommen dann in etwa 5% der Fälle vor. (Naymagon et al. 2010) Nur 4% der Zentren verzichten vollständig auf eine prophylaktische Embolisation der A. gastroduodenalis. Die A. gastrica dextra wird in nur etwa 59% der Zentren embolisiert (Powerski et al. 2012), obwohl die Studienlage zeigt, dass die prophylaktische Embolisation sicher ist und die Komplikationsrate reduziert. (Cosin et al. 2007)

Für das prophylaktische Coiling der A. cystica ergab sich in der Studie von Powerski et al. ein heterogenes Bild, welches der kontroversen Diskussion in der vorliegenden Literatur entspricht. Zunächst ist zu beachten, dass für einen großen Teil der mittels SIRT therapierten Patienten der Schutz der Gallenblase keine Relevanz mehr hat, da bereits eine Cholezystektomie vor Therapiebeginn erfolgt ist. In der vorliegenden Untersuchung war dies bei 62% der Patienten der Fall. Das ist damit zu erklären, dass viele Patienten die SIRT als Salvage- Therapie erhalten und bereits Vortherapien, beispielsweise Tumorresektionen, erhalten haben.

Ohne vorangegangene Cholezystektomie bleibt die Gallenblase als strahlensensibles Organ erhalten. Bei der Mehrheit der Menschen entspringt die A. cystica aus der rechten Leberarterie, seltener aus der A. hepatica propria, der linken Leberarterie oder der A. gastroduodenalis. Das bedeutet, dass sich bei der SIR- Therapie des rechten Leberlappens der Ursprung des Gefäßes distal oder auf Höhe der Injektionslokalisation der radioaktiven Mikrosphären befindet, seltener proximal der Injektionsstelle. (Lui et al. 2005; Powerski et al. 2014) In der vorliegenden Untersuchung befand sich der Abgang der A. cystica in allen untersuchten Fällen jeweils distal der Mikrosphären- Gabe. Die Entscheidung über eine Coil- Embolisation wurde während der Evaluationsangiografie durch den interventionellen Radiologen getroffen. Der Durchmesser der A. cystica und damit die Zugänglichkeit des Gefäßes für einen selektiven Verschluss unterschied sich zwischen den beiden Kohorten nicht. Somit muss man annehmen, dass die Entscheidung über einen prophylaktischen Verschluss der A. cystica nicht aufgrund des Gefäßdurchmessers getroffen wurde, sondern individuell erfolgte. Dies ist relevant, da davon ausgegangen werden könnte, dass eine kräftige A. cystica wahrscheinlich eine geringere Kollateralisation hat und somit beim Verschluss des Hauptgefäßes eine höhere Ischämiegefahr vorliegt. Zarte Aa. cysticae dagegen könnten häufiger Kollateralgefäße zur Versorgung der

Gallenblase besitzen, sodass trotz des Verschlusses des Hauptgefäßes ein weiterer Zufluss zur Gallenblase und damit eine Möglichkeit zur Fehlembolisation bestehen bleibt. (Andall et al. 2016; Polyzonie et al. 1989; Michels 1966)

Korrespondierend zu McWilliams et al. (Mc Williams et al. 2011) kann festgestellt werden, dass der Coilverschluss der A. cystica sicher durchzuführen ist. Es fanden sich keine erhöhten Komplikationsraten periinterventionell bei der Embolisation des Gefäßes, wobei jeweils die Möglichkeit in Betracht zu ziehen ist, dass der interventionelle Radiologe bei erschwert zu erreichenden Gefäßen primär auf einen Verschluss verzichtet hat. Daten zur Inzidenz der Kollateralenbildung wurden in der vorliegenden Arbeit nicht erhoben.

Das primäre Ziel dieser Studie ist, den klinischen Nutzen eines prophylaktischen Coilings der A. cystica zu evaluieren. In beiden Kohorten zeigten jeweils 4 Patienten (Inzidenz nach Evaluation 4,2% bzw. 2,7% und nach Radioembolisation 5,0% bzw. 8,1%) die Diagnose einer Cholezystitis nach den Tokyo Guidelines. Es zeigt sich in Hinblick auf das Auftreten einer Cholezystitis dementsprechend weder ein Vorteil beim prophylaktischen Coiling der A. cystica, noch ein erhöhtes Risiko für eine ischämische Cholezystitis. Darüber hinaus müssen jedoch die zusätzliche Strahlenexposition des Patienten und des interventionellen Radiologen, die längere Interventionszeit, sowie der erhöhte Materialaufwand und damit höhere Kosten beim prophylaktischen Gefäßcoiling berücksichtigt werden.

Des Weiteren konnte kein signifikanter Unterschied der Akkumulation von MAA in der SPECT im Bereich der Gallenblase gefunden werden. Es fand sich bei 2 Patienten (3,3%) mit verschlossener A. cystica eine Anreicherung in der Gallenblase. Bemerkenswerterweise scheint der Nachweis von Bremsstrahlung in der SPECT im Bereich der Gallenblase kein sicherer Indikator für die Entwicklung einer behandlungspflichtigen Cholezystitis zu sein in der vorliegenden Untersuchung zeigten.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass ein prophylaktisches Coiling der A. cystica die Inzidenz der Gallenblasen- assoziierten Nebenwirkungen nicht reduziert und aufgrund des oben beschriebenen Aufwandes beim Coiling der A. cystica keinen Vorteil für den Patienten ergibt.

Für den klinischen Alltag lässt sich folgern, dass ein routinemäßiges prophylaktisches Coiling der A. cystica nicht gerechtfertigt ist. Die primäre Evaluation vor der Therapie sollte mit offener A. cystica erfolgen. Kommt es zum Nachweis einer Anreicherung von Makroalbumin in der SPECT, sollten allerdings das Coiling der A. cystica, die Umpositionierung des Katheters oder die Gabe der Mikrosphären distal der A. cystica, wie es Lauenstein et. al. vorschlägt, zur Protektion der Gallenblase erfolgen. (Theysohn et al. 2013)

4.2. Cholezystitiden nach SIRT

Bei der Radioembolisation stellt die Strahlenexposition der Gallenblase mit der möglichen Entwicklung einer radiogenen Cholezystitis eine weitere potenziell behandlungsbedürftige Komplikation dar. (Bester et al. 2011; Crowder et al. 2009) Ein Verschießen der A. cystica zur Vermeidung von Fehlembolisation in der Gallenblase stellt zwar eine potenzielle Prophylaxe dar, doch besteht aufgrund der Tatsache, dass die A. cystica eine Endarterie ist, auch die Gefahr einer ischämischen Schädigung des Organs. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten Daten zur Inzidenz der Cholezystitis bei SIRT sowohl bei prophylaktischer Embolisation der A. cystica als auch ohne erhoben werden.

Als wichtiges Zeichen der Cholezystitis wurden die bildmorphologischen Kriterien evaluiert und mit den klinischen Hinweisen auf eine akute Cholezystitis korreliert. Es konnte keine signifikante Zunahme der durchschnittlichen Wanddicke und der Größe der Gallenblase nach der Radioembolisation und im Follow- Up rund 6 Wochen nach der Therapie, einem Zeitraum, der für radiogene Schädigung typisch wäre, gezeigt werden. Eine Flüssigkeitsansammlung um die Gallenblase fand sich nach Therapie signifikant häufiger. Dieser steht jedoch vermutlich im Zusammenhang mit dem ebenfalls signifikant häufigeren Auftreten von Aszites. Das ist am ehesten mit der lebertoxischen Wirkung der Therapie zu erklären, wie sie bereits bei Seidensticker et al. beschrieben wurde. (Seidensticker et al. 2012) Eine Unterscheidung, ob Flüssigkeit im Gallenblasenbett im Rahmen des Aszites aufgetreten ist oder Teil einer entzündlichen Reaktion ist, ist bildmorphologisch nicht möglich. Bereits Sag et al. (Sag et al. 2014) beschrieben häufige bildmorphologische Veränderungen der Gallenblase. In ihrer Studie zeigten nur 15% der behandelten Patienten keine Auffälligkeiten. Als Erklärung wurden verschiedene Ursachen diskutiert, welche neben der SIRT Einfluss auf die Gallenblase gehabt haben könnten, wie zum Beispiel Hepatitis, Herzinsuffizienz oder Hypoalbuminämie. Auch in den vorliegenden Daten zeigte ein Großteil der Patienten Auffälligkeiten in der Bildgebung. So fand sich nach der Therapie bei insgesamt 47,6% (n=50) der Patienten freie Flüssigkeit im Gallenblasenbett.

Als wichtiges klinisches Korrelat für ein akutes Entzündungsgeschehen wurde die subjektive Angabe von Schmerzen im Oberbauch betrachtet. Während sich nach der Evaluation kein signifikanter Unterschied zur Angabe von Schmerzen im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie fand, konnten nach der Radioembolisation häufiger Schmerzen beobachtet werden, was sich auch in einer häufigeren Gabe von Analgetika niederschlug. Dies stellt allerdings ein typisches Bild nach der Radioembolisation dar und es werden verschiedene zugrunde liegende Ursachen vermutet: neben der Belastung der Gallenblase spielen auch andere Effekte wie Leberkapselschmerz durch lokale Schwellung des Leberparenchyms oder Fehlembolisationen mit temporärer Schädigung von Magen, Duodenum oder Pankreas eine Rolle. (Crowder et. 2009; Giammarile et al. 2011) In den untersuchten

Daten konnte in der SPECT keine extrahepatische Bremsstrahlung nach Gabe des Yttriums⁹⁰ nachgewiesen werden, sodass relevante gastrointestinale Komplikationen unwahrscheinlich sind.

Als Labormarker wird in den Tokyo Guidelines zur Diagnostik von Cholezystitiden und Cholangitiden auf die Entzündungsmarker CRP und Leukozytenzahl Bezug genommen. (Yokoe et al. 2013) Bei diesen beiden Markern zeigte sich sowohl nach der Evaluation als auch nach der Radioembolisation kein signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten, sodass nicht von einer erhöhten Entzündungsaktivität ausgegangen werden konnte. Daneben wurden zusätzlich noch γ GT und AP betrachtet ohne einen signifikanten Unterschied zu zeigen. Beide Werte sprechen bei einer Erhöhung der Serumkonzentration unter anderem für eine Gallenwegsschädigung. Insgesamt sind diese Werte nur eingeschränkt beurteilbar, da sie auch bei Leberparenchymschädigung und bei Lebermalignomen erhöht sein können. Eine Änderung in der Serumkonzentration kann ebenso mit der Leberparenchymtoxizität der Radioembolisation (Seidensticker et al. 2012) oder einem Fortschreiten der Grunderkrankung zusammenhängen.

Zusammenfassend konnten anhand der Tokyo Guidelines jeweils 4 Cholezystitiden nach Evaluation und Radioembolisation diagnostiziert werden, somit lagen postinterventionell insgesamt 8 Cholezystitiden bei einem Gesamtkollektiv von 105 Patienten vor, was einer Inzidenz von 7,6% entspricht. In den Untergruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Gesamtinzidenz 5,8% bzw. 10,8%. Diese liegen höher als vergleichbare publizierte Daten wie zum Beispiel von Bester et al. mit 2% (Bester et al. 2011) oder Jiao et al. mit 5% (Jiao et al. 2007). Dies lässt sich durch die allgemein gehaltenen Kriterien der Tokyo Guidelines erklären. Die verwendeten Tokyo Guidelines stellen zwar einen Standard zur Diagnostik einer akuten Cholezystitis dar, doch beziehen sie sich auf die Normalbevölkerung. Die besonderen Erfordernisse für Patienten mit einer malignen Grunderkrankung, sowie nach einer potenziell lebertoxischen Therapie sind hierbei ebenso wenig berücksichtigt, wie das potenzielle Vorliegen einer ischämischen oder radiogenen Cholezystitis. Daher könnte die ermittelte Inzidenz über der realen liegen. Insbesondere die klinischen Parameter Schmerz und Temperaturerhöhung, sowie die Laborparameter können nach der Therapie und bei Vorliegen einer malignen Grunderkrankung nur eingeschränkt verwertet werden. Auch die bildmorphologischen Zeichen und hierbei insbesondere das Vorliegen einer umgebenen Flüssigkeitsansammlung stellen in Zusammenhang mit einem Aszites eine Schwierigkeit dar.

Insgesamt wurden nur 3 Cholezystitiden (2,8%) behandlungsbedürftig, vergleichbare Daten sind unter anderem von Sag et al. mit einer Inzidenz von 0,8% publiziert. Dabei ist anzumerken, dass bei einem Patienten die Ursache der Cholezystitis nicht zu klären war, da die Cholezystektomie in einem auswärtigen Krankenhaus erfolgte, auch wenn der zeitliche Zusammenhang mit der SIRT einen Zusammenhang implizieren könnte. In den beiden anderen Fällen bestand einmal der Verdacht auf eine ischämische Cholezystitis, im dritten Fall handelte es sich am ehesten um eine radiogene

Cholezystitis. Auch hier ergibt sich, wenn auch durch die geringe Inzidenz eingeschränkt, keine Signifikanz im Vergleich der beiden Kohorten.

4.3. Limitationen

Im Folgenden sollen die Limitationen der vorliegenden Studie diskutiert und deren wissenschaftliche Wertigkeit kritisch hinterfragt werden.

Die wichtigste Limitation retrospektiver Studien ist der direkte Vergleich zweier Therapiegruppen, die im Vorfeld keiner Randomisierung unterlagen. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien wurde nur ein geringer Anteil der geprüften Patienten eingeschlossen (insgesamt 105 von 220/ 47,7%), sodass ein Selektionsbias möglich ist.

Es fand sich ein signifikanter Unterschied im Alter der Patienten zugunsten der nicht gecoilten Aa. cysticae. Da sich das mediane Alter beider Gruppen nahe dem Altersgipfel für die Entwicklung einer Cholezystitis befindet, scheint ein relevanter Einfluss unwahrscheinlich.

Die Geschlechterverteilung, Vorerkrankungen und Vorbehandlungen zeigten keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

In der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin Magdeburg wurden bei allen Patienten Kunstharz- Mikrosphären als Träger für das Yttrium⁹⁰ verwendet. Diese Mikrosphären sind größer (20- 60µm) als die alternativen Glasmikrosphären (25 ± 10µm), was Einfluss auf die Eindringtiefe in das Gewebe hat. Es ist möglich, dass die kleineren Glasmikrosphären eine höhere Organtoxizität haben könnten.

Ein weiterer Einflussfaktor kann das verwendete Material zum Verschluss der A. cystica sein. In der vorliegenden Studie erfolgte der Gefäßverschluss mittels Mikrocoils. Alternativ steht Gelfoam zur Verfügung, welches in der Studie von McWilliams et al. als idealeres Medium zum Verschluss der A. cystica mit einer geringeren Komplikationsrate gewertet wurde. Gelfoam zeigte in der Studie zusätzlich eine geringere Rate an Kollateralisation. (McWilliams et al. 2011) Die Kollateralbildung wurde in der vorliegenden Studie nicht miterfasst, sodass ein Einfluss auf das Ergebnis möglich ist. Die Tokyo Guidelines zeigten in weiteren Studien teils eine eingeschränkt reproduzierbare Sensitivität, insbesondere bei schwereren Verlaufsformen einer Cholezystitis. (Joseph et al. 2018; Ambe et al. 2015) In der Aktualisierung der Guidelines 2018 finden sich jedoch explizit keine Modifikationen für die Diagnosekriterien, sodass die Wertigkeit der Kriterien kritisch zu hinterfragen bleibt. (Yokoe et al. 2018)

Zusammenfassung

Die Radioembolisation spielt als Isotopen- basiertes Verfahren eine zunehmende Rolle in multimodalen Therapiekonzepten bei fortgeschrittenen primären und sekundären Lebermalignomen. Ihr Vorteil liegt in der systemisch nebenwirkungsärmeren Therapie bei gleichzeitig Verlängerung des Überlebens in Palliativsituationen. Zu den therapie- spezifischen Nebenwirkungen gehören Fehlembolisationen in den Gastrointestinaltrakt über aus der A. hepatica propria, dextra oder sinistra. Hier könnte sich eine Embolisation der entsprechenden Arterien wie zum Beispiel der A. gastroduodenalis oder der A. gastrica dextra als vorteilhaft erweisen.

Die primäre Fragestellung der Studie war, ob ein prophylaktisches Coiling der A. cystica durch Mikrocoils zu einer geringeren Inzidenz an Cholezystitiden nach der Radioembolisation führt. Hierfür wurden Daten von 105 Patienten hinsichtlich der in den Tokyo Guidelines zur Diagnostik einer akuten Cholezystitis formulierten Kriterien in der Klinik, Paraklinik und Bildgebung untersucht. Eine erhöhte periinterventionelle Komplikationsrate beim Coiling der A. cystica konnte ausgeschlossen werden. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass es bei der Inzidenz der Cholezystitiden nach Radioembolisation keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit prophylaktisch verschlossener A. cystica und Patienten mit erhaltener A. cystica gibt.

Für die klinische Anwendung lässt sich schlussfolgern, dass ein genereller prophylaktischer Verschluss der A. cystica vor Radioembolisation klinisch nicht zu rechtfertigen ist.

Anhang

Tabelle 1: Referenzbereich für Laborwerte

Quelle:

Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemische und Pathobiochemie

Universitätsklinik Magdeburg, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

Laborwert	Einheit	Referenzbereich
CRP	mg/ l	> 5
AP	$\mu\text{mol/s}^*l$	♂ 0,58- 1,74 ♀ 0,67- 2,15
γ GT	$\mu\text{mol/s}^*l$	♂ 0,10- 0,70 ♀ 0,17- 1,19
Leukozyten	$10^9/l$	4 -9

Literaturverzeichnis

Abdelmaksoud MHK, Hwang GL, Louie JD, Kothary N, Hofmann, LV, Kuo, WT: Development of new hepaticocentric collateral pathways after hepatic arterial skeletonization in preparation for yttrium-90 radioembolization. *JVIR* 21 (9). 1385–1395 (2010)

Altmeier G: Die akute Cholecystitis. Erfordernis differenter Therapie bei jüngeren und alten Menschen. *19H. Chirurg* 52 (7). 450–453 (1981)

Ambe PC, Christ H, Wassenberg D: Does the Tokyo guidelines predict the extent of gallbladder inflammation in patients with acute cholecystitis? A single center retrospective analysis. *BMC Gastroenterol.* 15. 142 (2015)

Andall RG, Matusz P, du Plessis M, Ward R, Tubbs RS, Loukas M: The clinical anatomy of cystic artery variations: a review of over 9800 cases. *Surg Radiol Anat.* 38(5). 529-39 (2016)

Antoch G, Mueller SP, Hamami M, Heusner TA, Ertle J, Hilgard P: Selektive interne Radiotherapie (SIRT) beim hepatozellulären Karzinom. *RoFo.* 182 (8). 660–670 (2010)

Atassi B, Bangash AK, Lewandowski RJ: Biliary sequelae following radioembolization with Yttrium-90 microspheres. *J Vasc Interv Radiol.* 19 (5). 691–697 (2008)

Attili AF, Capocaccia R, Carulli, N, Festi D, Roda E, Barbara L: Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology.* 26 (4). 809–818 (1997)

Bester L, Hobbins PG, Wang SC, Salem R: Imaging characteristics following 90yttrium microsphere treatment for unresectable liver cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 55 (2). 111–118 (2011)

Bhalani SM, Lewandowski, RJ : Radioembolization complicated by nontarget embolization to the falciform artery. *Semin Intervent Radiol.* 28 (2). 234–239 (2011)

Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R: Primary Liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology.* 127. 5-16 (2004)

Breedis C, Young G: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol.* 30 (5). 969–977 (1954)

Buanes T, Mjåland O: Complications in laparoscopic and open cholecystectomy. A prospective comparative trial. *Surg Laparosc Endosc.* 6 (4). 266–272 (1996)

Carr BI, Metes DM: Peripheral blood lymphocyte depletion after hepatic arterial 90Yttrium microsphere therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 82 (3). 1179–1184 (2012)

Cosin O, Bilbao JI, Alvarez S, de Luis E, Alonso A, Martinez- Cuesta A: Right gastric artery embolization prior to treatment with yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 30 (1). 98–103 (2007)

Crowder CD, Grabowski C, Inampudi S, Sielaff T, Sherman CA, Batts KP: Selective internal radiation therapy-induced extrahepatic injury. An emerging cause of iatrogenic organ damage. *Am J Surg Pathol.* 33 (7). 963–975 (2009)

Cui J, Abdullah M, Awan I, Mehanna D: Cholecystitis secondary to gallbladder torsion - A rare case report. *Int J Surg Case Rep.* 46. 13-15 (2018)

Dudeck O, Wilhelmssen S, Ulrich G, Löwenthal D, Pech M, Amthauer H, Ricke J: Effectiveness of repeat angiographic assessment in patients designated for radioembolization using yttrium-90 microspheres with initial extrahepatic accumulation of technetium-99m macroaggregated albumin. A single center's experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 35 (5). 1083–1093 (2012)

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet: The metabolic syndrome. *Lancet.* 365 (9468). 1415–1428 (2005)

Eriguchi T, Takeda A, Sanuki N, Oku Y, Aoki Y, Shigematsu N, Kunieda E: Acceptable toxicity after stereotactic body radiation therapy for liver tumors adjacent to the central biliary system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 85 (4). 1006–1011 (2013)

Fukunaga FH: Gallbladder bacteriology, histology, and gallstones. Study of unselected cholecystectomy specimens in Honolulu. *Arch Surg.* 106 (2). 169–171 (1973)

Gaba RC, Riaz A, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, Ryu RK, Sato KT: Safety of yttrium-90 microsphere radioembolization in patients with biliary obstruction. *J Vasc Interv Radiol.* 21 (8). 1213–1218. (2010)

Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F: EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 38 (7). 1393–1406 (2011)

Götzky K, Landwehr P, Jähne J: Epidemiologie und Klinik der akuten Cholezystitis. *Chirurg* 84 (3). 179–184 (2013)

Gunn A: Acute cholecystitis. *Practitioner.* 225. 491- 497 (1981)

Hannan EL, Imperato PJ, Nenner RP, Starr H: Laparoscopic and open cholecystectomy in New York State. Mortality, complications, and choice of procedure. *Surgery.* 125 (2). 223–231 (1999)

Hartwig W, Gluth A, Büchler MW: Minimal-invasive chirurgische Therapie der akuten Cholezystitis. *Chirurg.* 84 (3). 191–196 (2013)

Hickey R, Lewandowski RJ (2011): Hepatic radioembolization complicated by radiation cholecystitis. *Semin Intervent Radiol.* 28 (2). 230–233 (2011)

Ibrahim SM, Nikolaidis P, Miller FH, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT: Radiologic findings following Y90 radioembolization for primary liver malignancies. *Abdomin Imaging.* 34 (5). 566–581 (2009)

Indar AA, Beckingham IJ: Acute cholecystitis. *BMJ.* 325 (7365). 639–643 (2002)

Jiao LR, Szyszko T, Al-Nahas A, Tait P, Canelo R, Stamp G: Clinical and imaging experience with yttrium-90 microspheres in the management of unresectable liver tumours. *Eur J Surg Oncol.* 33 (5). 597–602 (2007)

Jones MW, Ferguson T: Gallbladder, Cholecystitis, Chronic. *StatPearls* (2018)

Joseph B, Jehan F, Dacey M, Kulvatunyou N, Khan M, Zeeshan M: Evaluating the Relevance of the 2013 Tokyo Guidelines for the Diagnosis and Management of Cholecystitis. *J Am Coll Surg.* [Epub ahead of print] (2018)

- Kao YH, Lichtenstein M: Origin, dosimetric effect and clinical limitations of the semi-empirical body surface area method for radioembolisation using yttrium-90 resin microspheres. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 60 (3). 382–385 (2016)
- Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, van Laarhoven CJ : Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. In: *Cochrane Database Syst Rev.* (2006)
- Kim SJ, Lee SJ, Lee SH, Lee JH, Chang JH, Ryu YJ: Clinical characteristics of patients with newly developed acute cholecystitis after admission to the intensive care unit. *Aust Crit Care* [in press] (2018)
- Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK: Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology.* 47 (1). 71–81 (2008)
- Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L: 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)
- Kuntz E: Die Cholezystitis. *Dt. Ärztebl.* (9). 519–527 (1980)
- Lammert F, Neubrand MW, Bittner R, Feussner H, Greiner L, Hagenmüller F: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie zur Diagnostik und Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol Verh.* 45 (9). 971–1001 (2007)
- Lee SW, Chang CS, Lee TY, Tung CF, Peng YC: The role of the Tokyo guidelines in the diagnosis of acute calculous cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 17 (6). 879–884 (2010)
- Leong QM, Lai HK, Lo RGH, Teo TKB, Goh A, Chow PKH: Radiation dermatitis following radioembolization for hepatocellular carcinoma. A case for prophylactic embolization of a patent falciform artery. *J Vasc Interv Radiol.* 20 (6). 833–836 (2009)
- Leung TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS: Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 33 (4). 919–924 (1995)
- Lewandowski RJ, Geschwind JF, Liapi E, Salem R: Transcatheter intraarterial therapies. Rationale and overview. *Radiology.* 259 (3). 641–657 (2011)
- Linden W, Sunzel H: Early versus delayed operation for acute cholecystitis. A controlled clinical trial. *Am J Surg.* 120. 7-13 (1970)
- Liu DM, Salem R, Bui JT, Courtney A, Barakat O, Sergie Z: Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 16 (7). 911–935 (2005)
- McWilliams, JP, Kee ST, Loh CT, Lee EW, Liu DM: Prophylactic embolization of the cystic artery before radioembolization. Feasibility, safety, and outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 34 (4). 786–792 (2011)
- Michels NA: Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg.* 112. 337–347 (1966)

Minocha J, Lewandowski RJ: Radioembolization for hepatocellular carcinoma complicated by biliary stricture. *Semin Intervent Radiol.* 28 (2). 226–229 (2011)

Murthy R, Xiong H, Nunez R, Cohen AC, Barron B, Szklaruk J: Yttrium 90 resin microspheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases after failure of multiple chemotherapy regimens. Preliminary results. *J Vasc Interv Radiol.* 16 (7). 937–945 (2005)

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)

Ng SSM, Yu SCH, Lai PBS, Lau WY: Biliary complications associated with selective internal radiation (SIR) therapy for unresectable liver malignancies. *Dig Dis Sci.* 53 (10). 2813–2817 (2008):

Kosiek O, Strach K, Pech M, Lippert HU, Meyer F: Situativ und befundadaptiertes, minimalinvasives Management einer akuten radiogenen Cholezystitis nach 90Y- Radioembolisation intrahepatischer Metastasen. Finding-specific Minimally Invasive Approach for Acute Radiation- Induced Cholecystitis after 90Y- Radioembolization of Intrahepatic Metastasis. *Zentralbl Chir.* 1–4 (2011)

Polyzonis MB, Tsikaras P, Hytioglou P: Further observations on the vascular system of the gallbladder in man. *Bull Assoc Anat* 73. 25–28 (1989)

Powerski, MJ, Scheurig-Münkler C, Banzer J, Schnapauff D, Hamm B, Gebauer B: Clinical practice in radioembolization of hepatic malignancies. A survey among interventional centers in Europe. *Eur J Radiol.* 81 (7). 804- 811 (2012)

Powerski MJ, Erleben C, Scheurig-Mu“nkler C: Anatomic variants of arteries often coil-occluded prior to hepatic radioembolization. *Acta Radiol.* 56(2). 159- 165 (2014)

Rubinstein MM, Kaubisch A, Kinkhabwala M, Reinus J, Liu Q, Chuy JW: Bridging therapy effectiveness in the treatment of hepatocellular carcinoma prior to orthotopic liver transplantation. *J Gastrointest Oncol.* 8(6). 1051-1055 (2017)

Sag AA, Savin MA, Lal NR, Mehta RR: Yttrium-90 radioembolization of malignant tumors of the liver: gallbladder effects. *AJR Am J Roentgenol.* 202(5). 1130- 1135 (2014)

Salem R, Parikh P, Atassi B, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT: Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol.* 31 (5). 431–438 (2008)

Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L: Radioembolization Results in Longer Time-to- Progression and Reduced Toxicity Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 140(2); S. 497–507. (2011)

Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A: Liver disease induced by radioembolization of liver tumors. Description and possible risk factors. *Cancer.* 112 (7). 1538–1546 (2008)

Scragg RK, McMichael AJ, Seamark RF: Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gall stone disease--a case-control study. *BMJ* 288 (6433). 1795–1799 (1984)

Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, Mohnike K, Schütte K, Malferteiner P: Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)Y-microspheres. Sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 35 (5). 1109–1118 (2012)

Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M: TG13. Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 20 (1). 1–7 (2013)

Theysohn JM, Müller S, Schlaak JF, Ertle J, Schlosser TW, Bockisch A, Lauenstein TC: Selective internal radiotherapy (SIRT) of hepatic tumors. How to deal with the cystic artery. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 36 (4). 1015–1022 (2013)

van de Wiele C, Defreyne L, Peeters M, Lambert B: Yttrium-90 labelled resin microspheres for treatment of primary and secondary malignant liver tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 53 (3). 317–324 (2009)

Weckner W, Götze KJ: Erfahrungen bei der operativen Behandlung der akuten cholezystitis. *Zentralbl Chir.* 100 (6). 343–351 (1975)

Yamada K, Yamashita Y, Yamada T, Takeno S, Noritomi T: Optimal timing for performing percutaneous transhepatic gallbladder drainage and subsequent cholecystectomy for better management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 22 (12). 855–861 (2015)

Yamashita Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ: TG13 surgical management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 20 (1). 89–96 (2013)

Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H: TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 20 (1). 35–46. (2013)

Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, Kozaka K, Endo I, Deziel DJ, Miura F, Okamoto K, Hwang TL, Huang WS, Ker CG, Chen MF, Han HS, Yoon YS, Choi IS, Yoon DS, Noguchi Y, Shikata S, Ukai T, Higuchi R, Gabata T, Mori Y, Iwashita Y, Hibi T, Jagannath P, Jonas E, Liao KH, Dervenis C, Gouma DJ, Cherqui D, Belli G, Garden OJ, Giménez ME, de Santibañes E, Suzuki K, Umezawa A, Supe AN, Pitt HA, Singh H, Chan ACW, Lau WY, Teoh AYB, Honda G, Sugioka A, Asai K, Gomi H, Itoi T, Kiriyaama S, Yoshida M, Mayumi T, Matsumura N, Tokumura H, Kitano S, Hirata K, Inui K, Sumiyama Y, Yamamoto M: Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 25(1). 41–54. (2018)

Ehrenerklärung

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

Der klinische Wert der prophylaktischen Embolisation der A. cystica durch Mikrocoils zum Schutz der Gallenblase vor SIRT

in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Pech

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 au

sländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

Danksagung

Darstellung des Bildungsweges

Personalien

Vor- und Zuname	Anke Busse
Adresse	Eschenstraße 13, 18057 Rostock
Email	Anke.busse@med.uni-rostock.de
Geburtstag und –ort	30.06.1987, Pasewalk

Ausbildung

Seit 2014	Arzt in Weiterbildung zum Facharzt Radiologie Universität Rostock, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Prof. Hauenstein)
04/ 2013- 10/ 2013	Wissenschaftlicher Mitarbeiter Universität Magdeburg, Zentrum für Radiologie und Strahlentherapie (Klinik für Radiologie und Nuklear- medizin, Bereich Radiologie, Prof. Ricke)
11/2012	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Approbation
2006- 2012	Studium der Humanmedizin, Universität Magdeburg Famulaturen Radiologie, Urologie, Anästhesie, Kardiologie, Wahlfach PJ: Radiologie, Nuklearmedizin, Strahlentherapie; Auslandsaufenthalt: Hacettepe Universität Ankara, Türkei
07/2006	Abitur