

aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücker M.Sc.

**Prostataarterienembolisation: Retrospektive Analyse des Einflusses
von Kontrastmittelkonzentration auf die Ergebnisse der 3D-Navigationstechnik**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Johanna Koslar (geb. Wüterich)

geb. am: 20.09.1988 in Stuttgart

1.	ZUSAMMENFASSUNG	1
2.	EINLEITUNG	2
2.1.	Benignes Prostata Syndrom	2
2.1.1.	Definition und Klinik	2
2.1.2.	Aktuelle Diagnostik und Therapie	3
2.2.	Prostataarterienembolisation	5
2.2.1.	Wirkmechanismus	6
2.2.2.	Gefäßanatomie der Prostata	7
2.2.3.	Komplikationen	8
2.3.	3D- Navigationstechnik	11
2.3.1.	Cone Beam CT	11
2.3.2.	3D-Roadmap und Emboguide	13
3.	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	15
4.	MATERIAL UND METHODEN	16
4.1.	Datenerhebung	16
4.1.1.	Präinterventionelle Daten	16
4.1.2.	Periinterventionelle Daten	17
4.1.3.	Patientenkollektiv	17
4.2.	Untersuchungsablauf	18
4.3.	Auswertungskriterien	20
4.3.1.	Injektionsschmerz	20
4.3.2.	Bildqualität	20
4.3.3.	Technische Erfolgsrate	22
4.4.	Statistische Auswertung	24
5.	ERGEBNISSE	25
5.1.	Injektionsschmerz	25
5.2.	Bildqualität	27
5.2.1.	Diagnostische Verwertbarkeit der Bilder	27
5.2.2.	Artefaktniveau	29

5.2.3.	Gefäßkontrast	35
5.2.4.	Gefäßdarstellung bis in das Parenchym	41
5.3.	Technische Erfolgsrate	43
5.3.1.	Automatisierte Gefäßpfaderkennung	43
5.3.2.	Halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung	46
5.3.3.	Intrarater Reliabilität	47
6.	DISKUSSION	48
7.	LITERATURVERZEICHNIS	55
8.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	62
9.	TABELLENVERZEICHNIS	63
10.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	65
11.	DANKSAGUNG	66
12.	LEBENS LAUF	67

1. Zusammenfassung

Die Prostataarterienembolisation ist eine neue Therapieoption für Patienten mit benigner Prostatahyperplasie. Im Helios Klinikum Krefeld wird sie mit Unterstützung einer 3D-Navigation durchgeführt. Durch eine Fusion von Cone-Beam CT-Bildern und Echtzeit-Durchleuchtungsaufnahmen wird eine 3D-Roadmap erstellt und so eine zuverlässige Darstellung der pelvinen Gefäßanatomie sowie die farbliche Markierung der prostataversorgenden Gefäßpfade ermöglicht. Für den erfolgreichen Einsatz der 3D-Navigation ist die akkurate Gefäßdarstellung Voraussetzung.

Ziel dieser Arbeit ist es, die optimale Kontrastmittelkonzentration zur Gefäßdarstellung im Rahmen der 3D-Navigation zu ermitteln. Es wurden 40 Embolisationen retrospektiv ausgewertet, um den Einfluss der Kontrastmittelkonzentration auf Injektionsschmerzen, Bildqualität und technische Erfolgsrate der Navigationssoftware zu analysieren. Die Beurteilung der Bildqualität setzt sich hierbei aus den Kategorien Artefaktniveau, Gefäßkontrast und nachweisbarer Gefäßeintritt in das Prostataparenchym zusammen. Zur Analyse der technischen Erfolgsrate wurde sowohl eine automatisierte als auch eine halb-automatisierte Gefäßpfaderkennung bewertet.

Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Kontrastmittelkonzentration auf den Injektionsschmerz. Daraus resultieren Bewegungsartefakte während und nach der Bilderfassung und in der Folge eine fehlerhafte Fusion des 3D-Modells mit den Durchleuchtungsaufnahmen. Darüber hinaus nimmt die Kontrastmittelkonzentration über das Artefaktniveau und den Gefäßkontrast signifikanten Einfluss auf die Bildqualität. Einerseits leidet die Bildqualität bei steigender Kontrastmittelkonzentration unter zunehmenden Aufhärungsartefakten, andererseits geht eine hohe Kontrastmittelkonzentration auch mit einem – vor allem in der Peripherie - ausreichenden Gefäßkontrast einher. Durch den Gefäßkontrast wird eine lückenlose Detektion der arteriellen Versorgung ermöglicht. Außerdem kann gegebenenfalls eine arterielle Mehrfachversorgung der Prostata detektiert werden. Demnach ist ein ausreichender Gefäßkontrast essentiell um Fehlembolisationen sicher zu vermeiden und trotzdem ein gutes Langzeitergebnis zu erzielen. Eine Auswirkung der Kontrastmittelkonzentration auf die Erfolgsquote der 3D-Navigation konnte nicht nachgewiesen werden. Eine Erklärung hierfür lässt sich in weiteren, auf die Untersuchung einflussnehmenden Faktoren finden. Hierzu zählen neben der individuellen Gefäßanatomie auch die Erfahrung des Untersuchers und die Art der Markierung des Zielvolumens.

Die Arbeit weist einige Limitationen auf. Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung ohne Follow-up mit einem Umfang von 40 Embolisationen und lässt damit nur begrenzt Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation zu. Darüber hinaus wurden mögliche Einflüsse wie Herzzeitvolumen, Blutdruck und Körpergewicht der Patienten nicht berücksichtigt.

2. Einleitung

2.1. Benignes Prostata Syndrom

2.1.1. Definition und Klinik

Das benigne Prostatasyndrom (BPS) ist eine Erkrankung des älteren Mannes und beschreibt ein Zusammenspiel aus benigner Prostatavergrößerung (BPE), Blasenaustrittsobstruktion (BOO) und Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Die Ausprägung der einzelnen Komponenten zeigt sich individuell sehr variabel.[34]

Benigne Prostatavergrößerung

Die zugrundeliegende histologische Veränderung des BPS wird als benigne Prostatahyperplasie (BPH) bezeichnet.[34] Die Ätiologie der BPH ist aktuell noch nicht ausreichend geklärt, man geht jedoch von einer multifaktoriellen Genese aus. Zentral für die Entwicklung scheint eine erhöhte Zellproliferation bei verminderter Apoptose zu sein.[69] Zu den stimulierenden Faktoren der prostatistischen Zellhyperplasie gehören ein durch fortschreitendes Alter zunehmend gestörtes Androgen-/Östrogen-Verhältnis, eine defekte parakrine Stroma-Epithel-Kommunikation sowie der Einfluss von Wachstumsfaktoren. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf weitere Risikofaktoren, wie beispielsweise genetische Dispositionen, Nikotinkonsum, das metabolische Syndrom sowie eine chronische Entzündung der Prostata.[46,61,69] Von der BPH sind ausschließlich periurethrale Stromazellen und Drüsen der Transitionalzone betroffen. In diesem Bereich beginnt durch oben genannte Stimuli eine Zunahme von epithelialen und stromalen Zellen, gefolgt von einer Ausbildung zunächst kleinknotiger Veränderungen, die sich im weiteren Verlauf größenprogredient zeigen.[40]

Blasenaustrittsobstruktion

Die Kombination aus Hyperplasie und begrenzender Organkapsel lässt den subvesikalen Widerstand steigen und verursacht durch eine Druckübertragung auf die prostatistische Urethra eine verminderte Detrusorfunktion und eine pathologische Miktion. Darüber hinaus konnte in hyperplastischem Prostatagewebe auch ein erhöhter Anteil glatter Muskulatur und Alpha1-Adrenorezeptoren festgestellt werden, woraus eine verminderte Elastizität der Drüse resultiert.[40,69]

Lower Urinary Tract Symptoms

LUTS werden in Speicher-, Miktions- und postmiktionelle Beschwerden eingeteilt.

Speicherbeschwerden, auch irritative Symptome genannt, äußern sich in Nykt- und Pollakisurie sowie Drang- oder Stressinkontinenz.

Miktionsbeschwerden entstehen durch das zunehmende Prostatavolumen. Sie werden auch als obstruktive Symptome bezeichnet und zeigen sich durch einen abgeschwächten Harnstrahl, intermittierende oder verzögerte Miktion, splitting and spraying, straining und terminales Tropfen.

Zu den postmiktionellen Beschwerden zählen vor allem das Gefühl der unvollständigen Entleerung und postmiktionelles Tröpfeln.[1,32,69]

In einer großen deutschen Studie zur Prävalenz des BPS (HERNER-LUTS Studie) wurden Fragebögen von rund 5000 Männern zwischen 50 und 80 Jahren ausgewertet. Bereits in der fünften Lebensdekade gaben circa 20% der Männer mittlere bis starke Beschwerden an. Dies steigerte sich sogar auf rund 40% in der Altersgruppe 70-80 Jahre.[7]

Nicht nur die alltagseinschränkenden Symptome und die hohe Prävalenz verleihen dem BPS seine große Relevanz, auch die hohen Therapiekosten stellen eine Herausforderung für das Gesundheitswesen dar. Laut der Gesundheitsberichterstattung des Bundes beliefen sich allein die Ausgaben für die medikamentöse Therapie des BPS 2003 auf rund 320 Millionen € und machten damit 1,2% der Gesamtarzneimittelausgaben aus. Aufgrund des demographischen Wandels werden die Ausgaben für benigne Prostataerkrankungen in den kommenden Jahren voraussichtlich noch weiter ansteigen. [60]

2.1.2. Aktuelle Diagnostik und Therapie

Die aktuelle S2e Leitlinie der AWMF zur Diagnostik und Therapie des benignen Prostatasyndroms aus dem Jahre 2014 wird derzeit überarbeitet und war zum Abgabetermin dieser Promotion noch nicht fertiggestellt.[34]

Grundsätzlich stehen sowohl konservative als auch operative Therapieoptionen zur Verfügung. Das Ziel der jeweiligen Therapie ist der rasche Rückgang klinischer Symptome, die Verbesserung der Lebensqualität und die dauerhafte Progressionshemmung. Das Therapieregime wird in Abhängigkeit von einer absoluten OP-Indikation, dem alltäglichen Leidensdruck, dem Prostatavolumen und besonderen Patientenwünschen gewählt.[34]

Konservative Therapie

Zu den konservativen Therapieoptionen zählen das kontrollierte Zuwarten und die medikamentöse Therapie. Eine konservative Therapie sollte nur durchgeführt werden, wenn absolute OP-Indikationen ausgeschlossen wurden.[34]

Das kontrollierte Zuwarten wird risikoadaptiert eingesetzt und durch zusätzliche Lebensstiländerungen unterstützt. Zu diesen gehören:

- eine regulierte und über den Tag gleichmäßig verteilte Flüssigkeitszufuhr,
- Vermeidung des diuretischen und irritativen Effekts von Kaffee, Alkohol und scharfen Gewürzen,
- postmiktionelles Ausstreichen der Harnröhre und
- Blasentraining.

Das kontrollierte Zuwarten ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit geringem Leidensdruck, geringem Progressionsrisiko sowie bei ausdrücklichem Patientenwunsch.[34]

(2) Besteht ein ausgeprägter Leidensdruck, wird die medikamentöse Therapie empfohlen. Darüber hinaus fließt eine ablehnende Patientenhaltung und bestehende Kontraindikationen gegenüber einer operativen Versorgung mit in die Entscheidung ein.[34]

Die Auswahl des geeigneten Wirkstoffes wird anhand des Prostatavolumens und des jeweiligen Nebenwirkungsprofils getroffen. Zur Verfügung stehen 5 α -Reduktasehemmer, α 1-Blocker, Muskarinrezeptorantagonisten und Phosphodiesterase-Inhibitoren.[34]

Bei einem Prostatavolumen > 30 ml ist die Gabe von 5 α -Reduktasehemmern die Therapie der Wahl. Fehlender Therapieerfolg kann die Indikation zu einer Kombinationstherapie mit α 1-Blockern sein.[34] Zu den Nebenwirkungen von 5 α -Reduktasehemmern gehören vor allem Ejakulationsstörungen, Libidoverlust, erektile Dysfunktion und Gynäkomastie.[34] Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informierte im Juli 2018 über gehäuft aufgetretene Depressionen unter der Einnahme des 5 α -Reduktasehemmers Finasterid. [12]

Liegt ein geringes Prostatavolumen vor, wird zunächst die Einnahme von α 1-Blockern empfohlen. Weitere Möglichkeiten sind hier eine Monotherapie mit Muskarinrezeptorantagonisten oder eine Kombinationstherapie beider Medikamente. α 1-Blocker gehen oft mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Schwindel, Kopfschmerzen,

Diarrhoe, hypotonen Dysregulationen und Synkopen einher. Unter der Einnahme von Silodosin wurden vermehrt Ejakulationsstörungen nachgewiesen.[34]

Die Häufigkeit von Therapieversagern unter medikamentöser Therapie wird mit 25-30% angegeben, wobei 7% sogar eine Symptomprogression aufweisen.[31] Überdies gibt es eine gehäuft auftretende Incompliance aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen. Von 1,4 Millionen Männern waren nach einem Jahr nur 29% der Patienten weiterhin zu einer Medikamenteneinnahme bereit. Vor allem Kombinationstherapien wurden nur in 9% der Fälle weitergeführt.[19]

Operative Therapie

Es steht eine Vielzahl operativ/instrumenteller Verfahren zur Behandlung des BPS zur Verfügung. Zu den „historisch etablierten“[34] Prozeduren zählen die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) und die offene Adenomenukleation (oAE). Darüber hinaus wurden mehrere minimal-invasive Verfahren entwickelt, wobei durch eine heterogene und teilweise unzureichende Datenlage nur einige der jüngeren Methoden in der AWMF-Leitlinie von 2014 vertreten sind. [34]

Zu den absoluten OP-Indikationen zählen neben dem ausdrücklichen Patientenwunsch und Therapieversagern unter Medikamenteneinnahme auch rezidivierende Harnverhalte, Harnwegsinfektionen, konservativ nicht beherrschbare Makrohämaturien, Harnblasenkonkremente, Dilatation des oberen Harntraktes und eine durch BOO begründete Nierenfunktionsstörung.[34]

Aufgrund der eindeutigen Langzeiteffektivität und der umfangreichen Datenlage gilt die transurethrale Resektion der Prostata nach wie vor als Referenzmethode bei den instrumentell operativen Verfahren. Trotz guter Wirksamkeit in subjektiven und objektiven Parametern, gibt es Anlass zur Entwicklung weiterer Therapiemöglichkeiten. So wird das TUR-Syndrom, eine durch Spülflüssigkeit hervorgerufene hypotone Hyperhydratation, mit einer Prävalenz von 0,8-1,4% angegeben. Eine retrograde Ejakulation tritt sogar in 50-90% der Fälle auf. Die Transfusionsrate steigt mit der Prostatagröße und ist bei > 60 ml in 9,5% der Fälle notwendig. Die Re-Interventionsrate aufgrund von Blasenhalssklerose oder Harnröhrenstrikturen ist in 3,8 – 6,1% erforderlich.[34]

2.2. Prostataarterienembolisation

Die PAE ist ein noch junges Verfahren zur Behandlung des BPS mit bisher vielversprechenden Ergebnissen. Durch eine kathetergestützte Embolisation der A.

prostatica wird die Blutzufuhr der Prostata unterbunden und dadurch sowohl das Prostatavolumen als auch die BPS-Symptome reduziert. [58]

Der Grundgedanke, Gefäßembolisationen als Therapie bei BPS einzusetzen, entstand erstmals im Jahr 2000, als sich nach einer Gefäßembolisation aufgrund rezidivierender Makrohämaturien im postoperativen Verlauf nebenbefundlich eine Volumenreduktion der Prostata um 50-60% sowie eine Besserung der bestehenden BPS-Beschwerden zeigte.[23]

Es folgten Publikationen von Sun et al. über die Auswirkungen von PAE im Tierversuch [67,68] und 2010 die erste Fallbeschreibung einer erfolgreichen Behandlung am Menschen.[14]

2012 veröffentlichte Pisco et al. die erste größere prospektive Studie, in der 255 bis dahin therapierefraktäre Patienten mit moderatem und schwerem BPS durch eine PAE behandelt wurden. Die technische Durchführung war in 97,9% erfolgreich. Der klinische Erfolg betrug 72 – 81,9% und wurde als eine Reduktion des IPSS um mindestens 25% sowie einer verbesserten Lebensqualität um mindestens 1 Punkt definiert.[55]

Die bisher umfangreichste Studie stammt ebenfalls von Pisco et al. mit einer retrospektiven Auswertung von 630 Patienten und einem Follow-up von insgesamt 6,5 Jahren. Es zeigte sich ein positiver Effekt auf IPSS, QoL sowie alle objektiven Parameter des BPS. Relevante Komplikationen traten in zwei Fällen auf, woraus jedoch keine dauerhaften Folgen resultierten.[56]

2.2.1. Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der PAE ist noch nicht vollständig geklärt, wobei man von einer multifaktoriellen Genese ausgeht. Es wird ein Zusammenspiel von ischämischer Nekrose und Infarzierung sowie den Folgen einer unterbundenen Testosteronzufuhr diskutiert.[13]

Histopathologische Untersuchungen von prostatischem Gewebe nach TURP und vorangegangener erfolgloser PAE haben gezeigt, dass eingeschwemmte Partikel die Blutzufuhr zur Prostata unterbinden und so zu einer ischämischen Nekrose und Infarzierung führen.[13]

Eine MRT-gestützte Auswertung von 34 Embolisationen zeigte Infarzierungen in 70,6% der Fälle im zentralen Prostataanteil. Eine signifikante Volumenreduktion trat vor allem bei Patienten mit nachgewiesenen Infarkten auf, eine Reduktion des IPSS jedoch bei allen

Patienten. Dies lässt den Schluss zu, dass nicht allein die hervorgerufenen Infarzierungen, sondern viel mehr ein Zusammenspiel verschiedener Mechanismen ausschlaggebend für den Erfolg einer PAE sind.[27]

In diesem Zusammenhang wird auch eine unterbundene Testosteronzufuhr als beeinflussender Faktor diskutiert. Testosteron wird in der Entstehung des BPS eine grundlegende Rolle zuteil. Durch den fehlenden Einfluss von Testosteron entfällt einerseits die direkte Wirkung auf das Organwachstum, andererseits resultiert hieraus möglicherweise auch eine abnehmende alpha1-Rezeptordichte.[27]

2.2.2. Gefäßanatomie der Prostata

Voraussetzung für eine sichere, schnelle und effektive PAE ist die genaue Kenntnis der prostatistischen Gefäßversorgung. Durch die ausgeprägte individuelle Variabilität [22] ergibt sich ein hohes Risiko für Fehlembolisationen, lange Interventionszeiten und somit auch eine erhöhte Strahlenbelastung für Patient und Arzt. [63]

In den bisherigen Publikationen wird der Ursprung des prostataversorgenden Gefäßes uneinheitlich dargestellt. Da dieses Gefäß in der Regel neben der Prostata auch den Blasenboden und die Samenbläschen versorgt, reicht die Namensgebung von einer prostata-vesicalen Arterie über eine genito-vesicale Arterie bis hin zu einer A. vesicalis inferior [8,20,29]. In Tabelle 2-1 werden die häufigsten Ursprünge der A. vesicalis inferior als prostataversorgendes Gefäß zusammengefasst. Während sich diese Bezeichnung in der aktuellen Literatur nicht durchzusetzen scheint, dient die Einteilung von Assis et al. bezüglich möglicher Gefäßursprünge oftmals als Vorlage. [22]

Typ	Ursprung	Anteil
I	A. vesicalis inf. und sup. entspringen einem gemeinsamen Gefäßstamm aus dem anterioren Anteil der A. iliaca interna	28,7%
II	A. vesicalis inf. entspringt selbständig aus dem anterioren Anteil der A. iliaca interna distal der A. vesicalis sup.	14,7%
III	A. vesicalis inf. entspringt der A. obturatoria	18,9%
IV	A. vesicalis inf. entspringt der A. pudenda interna	31,1%
V	Ursprung ist keiner der Kategorien I-IV zuzuordnen	5,6%

Tabelle 2-1 Verlauf der A. vesicalis inferior als prostataversorgendes Gefäß nach Assis et al.

Im peripheren Verlauf der A. prostatica bildet sich ein oberer und unterer Gefäßstamm aus. Der obere Gefäßstamm verzweigt sich wiederum in einen medialen und lateralen Endast. Auf dem Weg zur Prostata werden Äste zum Trigonum vesicae und den ipsilateralen Samenbläschen abgegeben. Während der mediale Endast den oberen Anteil des Mittellappens und die Urethra proximal der Crista urethralis versorgt, verläuft der laterale Ast entlang der lateralen Prostata kaudal des Apex, gibt dort Äste zur Prostata ab und endet an der prostatistischen Urethra [29].

Der untere Gefäßstamm bildet einen Gefäßplexus am Apex und am membranösen Anteil der Urethra. Er weist außerdem Anastomosen zu den lateralen Ästen des oberen Gefäßstammes auf. [29]

2.2.3. Komplikationen

Nach aktueller Studienlage ist die PAE mit einer geringen Komplikationsrate verbunden. Gleichwohl ist eine genaue Kenntnis von möglichen Komplikationen die Basis für eine sichere und effektive Untersuchung. [14,23,55,67].

Komplikationen durch Embolisationsmaterial und Embolisations-technik

Welche Auswirkungen die Art der Embolisationspartikel und -technik auf die Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate bei PAE haben, ist weiterhin Anlass aktueller Diskussionen.

Als Embolisationsmaterial werden üblicherweise sphärische und nichtsphärische polyvinyl-Alkohol (PVA)-Partikel, Trisacryl-Gelatine-Mikrosphären (Embosphere TAGM) und Polyzen-ummantelte Hydrogel Mikrosphären (Embozene PCHM) eingesetzt.

Zur Optimierung des Therapieerfolges ist die gleichmäßige Partikelverteilung im gesamten Gefäßbett der Prostata wünschenswert. Eine Beeinträchtigung der periprostatistischen Blutzufuhr durch Anastomosenverschlüsse oder Partikelreflux gilt es dabei zu vermeiden.

Die Studienlage über den Einfluss von Partikelgröße auf den klinischen Erfolg und die Komplikationsraten zeigt sich aktuell noch recht uneinheitlich. Diskutiert wird einerseits eine verbesserte Wirksamkeit durch tieferes Eindringen kleinerer Partikel in das Gefäßbett der Prostata [73]. Andererseits wurden Studien veröffentlicht, die über ein erhöhtes Komplikations- und Fehlembolisationsrisiko berichteten.[30,71]

Bei der Verwendung sphärischer und nichtsphärischer PVA-Partikel konnte in den veröffentlichten Studien bisher kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit nachgewiesen werden. [10]

Der Einfluss von Embolisationstechniken wird aktuell ebenfalls diskutiert. Carnevale et al. berichten unter der Verwendung der PERfectED-Technik mit zwei verschiedenen Embolisationspositionen (proximal embolization first, then embolize distal) einerseits von einer größeren Erfolgsrate, andererseits aber auch von einem vermehrten Auftreten unerwünschter Ergebnisse.[15] Hier gilt es noch weitere Daten für eine abschließende Empfehlung abzuwarten.

Intraoperative Komplikationen

Die intraoperativ auftretenden Komplikationen entsprechen den allgemeinen Risiken kathetergestützter Untersuchungen. Zu ihnen zählen Kontrastmittelunverträglichkeiten, Hämatome, Gefäßdissektionen, Thrombosen und Verletzungen perivaskulärer Strukturen. Sie können in einer unvollständigen Embolisation resultieren oder zum Abbruch der Prozedur führen.[51]

Postoperative Komplikationen

Komplikationen können einerseits durch eine überschießende Gewebsreaktion auf die hervorgerufene Infarzierung (Postembolisations-Syndrom), andererseits durch Fehlembolisierungen periprostatischer Organe hervorgerufen werden. Fehlembolisierungen entstehen durch Misinterpretation der individuellen Gefäßversorgung, unerkannte Anastomosen und embolischen Reflux während der Embolisation. Typischerweise gefährdete Organe stellen hierbei die Harnblase, das Rektum, der Penis, die Samenbläschen und die Haut dar. [51]

Postembolisations-Syndrom

Die in der Prostata herbeigeführte Ischämie führt zu Apoptose und Nekrose mit Freisetzung verschiedener Zellabbauprodukte, Entzündungsmediatoren und weiteren vasoaktiven Substanzen. Neben einem zytotoxischen Ödem können auch eine leukozytäre Infiltration und gegebenenfalls eine ischämisch bedingte Prostatitis auftreten. Die dabei entstehenden Symptome machen einen Großteil der unerwünschten Ereignisse aus und werden unter dem Begriff Postembolisations-Syndrom (PES) zusammengefasst. Typischerweise äußert sich dieses durch Schmerzen (perineal, suprapubisch, coccygeal, rectal, urethral, testiculär/scrotal), Fieber, Übelkeit und temporäre Verschlechterung der vorbestehenden Symptome. Das PES ist mit prophylaktischer Antibiose, antiemetischer Therapie, Analgesie

und antiinflammatorischer Medikation gut behandelbar. Das Auftreten eines ausgeprägten zytotoxischen Ödems kann zu einem akuten Harnverhalt führen und dadurch die temporäre Anlage eines Blasenkatheters erforderlich machen. [51]

Fehlembolisationen

Aufgrund der oben bereits aufgeführten Gefäßanatomie stellen vor allem der Harnblasenboden, die Samenbläschen, das Rektum und der Penis besonders gefährdete Strukturen dar.

Das Auftreten klinischer Beschwerden und deren Intensität korreliert mit der Größe des ischämischen Areals. Während kleine Areale meist asymptomatisch bleiben, können größere Areale zu teils schwerwiegenden Komplikationen wie Schmerzen, akutem Harnverhalt, Infektionen [55], Rektitis [50], penile Ischämie [21,39,51] und Hämatospermie [72,75] führen.

Radiodermatitis

Das klinische Bild einer akuten Radiodermatitis zeichnet sich durch erythematöse Hautveränderungen, Überwärmung, Pruritus, Brennen und Schmerzen aus. Bei ausgeprägten Verläufen kann es zu Blasenbildung, Schuppung, Erosionen und Ulzerationen kommen.[59] Eine akute Radiodermatitis kann ab einer Kumulativdosis von mehr als 2 Gy auftreten.[3] Neben der Kumulativdosis (in Gy) bietet auch das Dosisflächenprodukt (DAP) (in Gy x cm²) eine Möglichkeit die applizierte Strahlendosis zu messen.[48]

In der aktuellen Literatur reichen die Angaben des DAP bei PAE von 176,5 Gy x cm² bis 2.415 Gy x cm². [63] Die deutlichen Unterschiede in den Angaben lassen sich durch die Erfahrung des Untersuchers, die individuellen Voraussetzungen des Patienten und auch durch unterschiedliche Studienprotokolle erklären.

In den bisher veröffentlichten Publikationen wurde zur Visualisierung und Katheterisierung der Prostataarterien hauptsächlich die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) genutzt.[5,14,28] Alternativ basieren einige Studiendaten auf dem Einsatz eines CBCT mit Navigation durch fusionierte 3D-Roadmaps.[2,18] Zur Verfügung standen darüber hinaus eine präinterventionelle CT-Angiographie zur Planung der Intervention[2,56,55] und ein CBCT nach distaler Kontrastierung über den liegenden Mikrokatheter zum Ausschluss von Fehlembolisationen.[4,5,15]

2.3. 3D- Navigationstechnik

Die 3D-Navigationstechnik von Philips wurde sowohl zur Identifizierung der A. prostatica als auch zur Unterstützung der Katheterführung eingesetzt. Dies sollte die Sicherheit erhöhen und die Untersuchungsdauer verkürzen. Die Technik setzt sich aus vier Komponenten zusammen:

- Erfassung eines Volumendatensatzes mittels Cone-Beam CT („XperCT“)
- Markierung des Zielvolumens mittels Workstation („Interventional Workspot“) durch Umrandung der Prostata (automatisierte Gefäßdetektion) bzw. manuelle Markierung der A. prostatica (halbautomatisierte Gefäßdetektion).
- Fusion des Volumendatensatzes mit aktuellen Durchleuchtungsbildern („3D-Roadmap“).
- Semiautomatische Detektion des zuführenden Gefäßpfades mit farblicher Abgrenzung der A. prostatica („Emboguide“)[26]

2.3.1. Cone Beam CT

Das Cone-Beam CT (CBCT) ist, ähnlich wie das Spiral-CT, ein schnittbildgebendes Verfahren, nutzt jedoch kegelförmige Röntgenstrahlung („Cone beam“) zur Bilderzeugung. Wie in Abbildung 2-1 dargestellt, besteht es aus einem um das Zielobjekt rotierenden C-Bogen, über den eine konventionelle Röntgenröhre mit einem gegenüberliegenden Flachbilddetektor (FBD) verbunden wird. Zur Nachbearbeitung der generierten Daten steht eine Workstation Version 1.3.1. (Philips Healthcare) zur Verfügung, die mit einer 3D-Führungssoftware (Emboguide Version 1.1.6; Philips Healthcare) ausgestattet ist. Um dreidimensionale Bilder zu erzeugen, werden zweidimensionale Röntgenbilder aus verschiedenen Winkeln auf einer kreisförmigen Bahn von mindestens 180 Grad aufgenommen.[65]

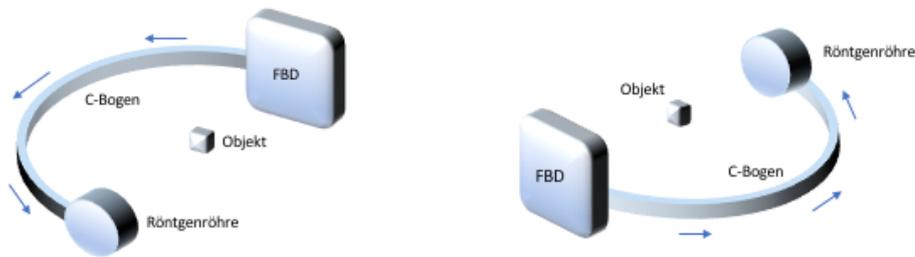


Abbildung 2-1 Aufbau CBCT

Schematische Darstellung von Start- und Endposition eines CBCT im Rahmen eines Aufnahmeprozesses: der FBD, die Röntgenröhre und der C-Bogen rotieren um das zentrale Objekt.

Die Bildrekonstruktion beruht auf dem Prinzip der Rückprojektion. Die durch Materie abgeschwächte Röntgenstrahlung wird registriert und auf die durchlaufenden Voxel verteilt.[65]

Das CBCT erfüllt im Rahmen einer PAE unterschiedliche Aufgaben: Einerseits erleichtert es die Identifikation der A. prostatica sowie die Navigation des Mikrokatheters, andererseits dient es nach der Embolisation in distaler Katheterlage dem Ausschluss von Fehlembolisationen.

Bisher wird die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) als Standardprozedur zur Darstellung der pelvinen Gefäßanatomie bei PAE genutzt. Die Ergebnisse sind bezüglich der Gefäßkontrastierung zwar sehr gut, jedoch ermöglicht die DSA keine Beurteilbarkeit von Weichteilgewebe. Darüber hinaus erschwert die zweidimensionale Darstellung immer wieder die korrekte Identifikation der komplexen und individuell sehr variablen prostaticen Gefäßversorgung.[18,26] Der Einsatz des CBCT im Rahmen von PAE wurde in verschiedenen Studien untersucht und zeigte sich immer wieder dem alleinigen Einsatz der DSA überlegen.[4,17,18]

Die Datenerhebung erfolgte durch die Angiographieeinheit AlluraClarity FD20-15 (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) ausgestattet mit XperCT, dem Interventional Workspot und der Gefäßdetektionssoftware Emboguide.



Abbildung 2-2 Angiographieeinheit AlluraClarity FD20-15
(Philips Healthcare, Best, The Netherlands)

2.3.2. 3D-Roadmap und Emboguide

Die Software Emboguide (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) dient der (halb-) automatischen Gefäßpfaderkennung. Ursprünglich für die Erkennung von Feeder-Gefäßen hypervaskulärer hepatischer Tumoren bei palliativer transarterieller Chemoembolisation entwickelt, erschließen sich zunehmend weitere Anwendungsgebiete.

Hierzu gehören neben der Embolisation arterieller Blutungen in Notfallsituationen[16] auch die Therapie von Typ 2-Endoleckagen[74], die Embolisation pulmonaler arteriovenöser Malformationen bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie[11] und pankreatikoduodenaler Aneurysmata[49].

Der Einsatz von Emboguide zur Erleichterung der Katheternavigation entlang komplexer Gefäßstrukturen bei Prostataarterienembolisationen stellt ein weiteres Anwendungsgebiet dar. Eine Zulassung hierfür besteht zum aktuellen Zeitpunkt nicht.

Grundlage für Emboguide ist die 3D-Roadmap. Diese entsteht durch eine Fusion von 3D-Datensätzen des CBCTs und Echtzeit-Durchleuchtungsaufnahmen. Es werden hierbei die Katheterspitze, die versorgenden Gefäße und das Zielgewebe dargestellt[53]

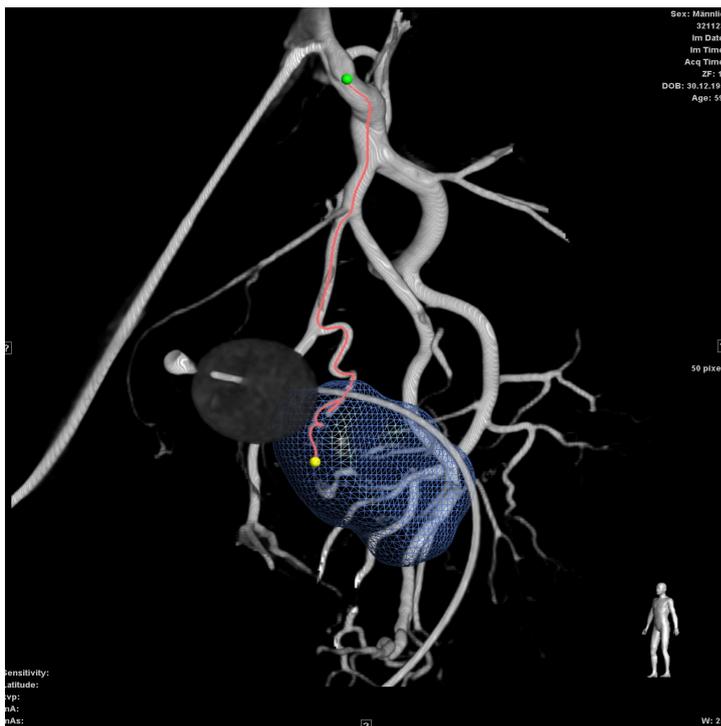


Abbildung 2-3 3D-Roadmap mit Markierung des versorgenden Gefäßpfades (rot) von Katheterspitze (grün) bis zum Zielvolumen (blau)

In der 3D-Roadmap erfolgt die Markierung von Zielgewebe und Katheterspitze. Dabei kann das Zielgewebe entweder durch Umrandung der Prostatagrenze oder durch manuelle Markierung des versorgenden Gefäßes kurz vor Einmündung in das Prostataparenchym erfolgen (siehe Abbildung 2.3.). In der anschließenden Gefäßpfadanalyse („Emboguide“) wird der Verlauf der A. prostatica berechnet und farblich hervorgehoben.

Vorliegende Studien zeigen eine signifikant genauere Identifikation der A. prostatica sowie eine verbesserte Katheterpositionierung in 50% der Fälle durch den Einsatz von Emboguide im Vergleich zur alleinigen Bildgebung mittels DSA [62][18]. Darüber hinaus konnte durch die Anwendung von Emboguide sowohl die Strahlendosis als auch die Kontrastmittelmenge bei der Prostataarterienembolisation reduziert werden [63].

Im Rahmen des ursprünglichen Anwendungsgebietes - der Embolisation hepatischer Tumoren - erschweren das begrenzte „Field of View“ sowie Bewegungsartefakte durch Herzaktionen und Darmperistaltik den Einsatz von Emboguide. Die Anwendung bei der Prostataarterienembolisation wird durch die geringere Organgröße und die zentrische Lage der Prostata im Vergleich zu hepatischen Embolisationen erleichtert.

3. Fragestellung und Zielsetzung

Bei routinemäßiger Gefäßdarstellung mit 70%iger Kontrastmittellösung (25 ml mit 17,5 ml KM und 7,5 ml NaCl) gaben die Patienten auffallend häufig Injektionsschmerzen an. Hieraus resultierte eine eingeschränkte Bildqualität durch Bewegungsartefakte. Es erfolgte daraufhin die notwendige Reduktion der Kontrastmittelkonzentration auf zunächst 50% (12,5ml KM/12,5 ml NaCl), später auch auf 30% (7,5 ml KM/17,5 ml NaCl).

Zur internen Qualitätssicherung erfolgte eine Dokumentation der verwendeten KM-Konzentration sowie die Erfassung der assoziierten Schmerzen.

Anhand der bisherigen Ausführungen wird ersichtlich, dass die PAE eine effektive aber auch sehr anspruchsvolle Intervention ist. Um die Nebenwirkungsrate zu minimieren, ist nicht nur die genaue Kenntnis, sondern auch die adäquate Darstellung der individuellen Gefäßanatomie essentiell. Unter der Voraussetzung einer ausreichenden Bildqualität kann der Einsatz einer 3D-Navigationssoftware zu einer gesteigerten Sicherheit und Effektivität in der Behandlung von klinisch symptomatischem BPS beitragen.

Ziel der vorliegenden Auswertung war die Evaluation des Einflusses der Kontrastmittelkonzentration auf die Gefäßdarstellung sowie auf die Zuverlässigkeit 3D-Navigation. Hierfür erfolgte eine retrospektive Auswertung der akquirierten Bilddaten sowie der routinemäßig erhobenen Daten aller PAE im Zeitraum von Mai 2017 bis Ende Juni 2017.

Folgende Fragen sollten im Rahmen der Studie geklärt werden:

- Ist eine höhere Kontrastmittelkonzentration mit einem stärkeren Injektionsschmerz assoziiert und welche Folgen hat das auf die Gefäßdarstellung?
- Welche Auswirkungen hat die Kontrastmittelkonzentration auf die Bildqualität bezüglich Bildartefakten, Gefäßkontrast und sicheren Nachweis eines Gefäßeintritts in das Prostataparenchym?
- Hat die Kontrastmittelkonzentration Einfluss auf die technische Erfolgsrate der automatisierten oder semiautomatisierten Gefäßpfaderkennung?

4. Material und Methoden

4.1. Datenerhebung

Als Grundlage für die vorliegende Arbeit dienen die Daten von 20 Patienten mit BPS, die im Zeitraum vom 11.5.2017 bis zum 27.6.2017 durch eine PAE behandelt wurden. Bei ausnahmslos doppelseitiger Embolisation ergeben sich daraus 40 auszuwertende Datensätze. Insgesamt wurden 10 Datensätze mittels 30%iger (Gruppe A), 20 Datensätze mittels 50%iger (Gruppe B) und 10 Datensätze mittels 70%iger Kontrastmittellösung (Gruppe C) erstellt.

4.1.1. Präinterventionelle Daten

Die routinemäßige, präinterventionelle Datenerhebung umfasste neben Alter, alltäglichem Leidensdruck (International Prostate Symptom Score - IPSS) und Lebensqualität auch Inkontinenz (International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire - ICIQ) und Erektionsstörungen (Internationaler Fragebogen zu Erektionsbeschwerden-IIEF-5). Vervollständigt wurde die präinterventionelle Diagnostik durch Bestimmung des PSA-Wertes im Serum, eine digital rektale Untersuchung und die sonographische Bestimmung des Prostatavolumens.

Folgende Kriterien mussten zur Indikationsstellung einer PAE erfüllt werden:

- moderat bis stark ausgeprägtes BPS mit einem IPSS von mindestens 8 Punkten,
- unzureichendes Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie für mindestens sechs Monate,
- Prostatavolumen von mindestens 30 ml,
- bestehende Kontraindikationen für ein operatives Verfahren oder
- Ablehnen einer medikamentösen/operativen Therapie durch den Patienten bzw. ausdrücklicher Patientenwunsch nach einer PAE.

Patienten mit einer karzinomatösen Entartung der Prostata, einer höhergradigen Niereninsuffizienz oder einer akuten Infektion der ableitenden Harnwege wurden nicht für eine Embolisation zugelassen.

4.1.2. Periinterventionelle Daten

Folgende Daten wurden standardmäßig erfasst bzw. ließen sich aus den Interventionsprotokollen und dem Dosisbericht entnehmen:

- Datum der Intervention;
- Punktionsseite der A. femoralis communis;
- Ein- oder beidseitig durchgeführte Embolisation bzw. Embolisationsseite;
- Anzahl der durchgeführten 3D-Rotationsangiographien;
- Seitengetrennte Kontrastmittelkonzentration;
- Kontrastmittelvolumen;
- Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels;
- Zeitintervall zwischen Kontrastmittelinjektion und Start CBCT (Vorlaufzeit);
- Gesamte Interventionsdauer;
- Gesamte Durchleuchtungszeit;
- Gesamtdosis der Strahlung;
- Verwendetes Material (Katheter, Draht, Partikel);
- Komplikationen und Schmerzen während der Kontrastmittelinjektion.

Eine weitere Analyse der periinterventionellen Daten fand im Rahmen dieser Arbeit nicht statt.

4.1.3. Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Patientenalter betrug 70 (\pm 7,5) Jahre. Das Prostatavolumen zeigte sich durchschnittlich mit 72,45 (\pm 35,76) ml. Die Werte für IPSS, QoL, ICIQ und IEFF-5 gaben die Patienten im Mittel mit 22,5 (\pm 6,5), 4,15 (\pm 1,3), 6,5 (\pm 5,5) und 15,61 (\pm 10,0) an. Der laborchemische PSA-Wert wies einen Mittelwert von 4,09 (\pm 3,285) mg/dl auf.

	MW	SD	Min	Max	N
Alter (Jahre)	69,55	7,48	56	84	20
Prostatavolumen (ml)	72,45	35,76	30	150	20
IPSS	22,5	6,56	10	32	20
QoL	4,15	1,27	2	6	17
ICIQ	6,5	5,5	0	13	16
IEFF	15,61	10,0	1	32	18
PSA (mg/dl)	4,09	3,29	1	12	20

Tabelle 4-1 Übersicht Patientenkollektiv

4.2. Untersuchungsablauf

Die schriftliche Aufklärung über Ablauf und mögliche Komplikationen erfolgte bei allen Patienten mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff. Um einem ödembedingten, postinterventionellen Harnverhalt vorzubeugen, erhielt jeder Patient präinterventionell einen transurethralen Blasenkatheter.

Nach Lokalanästhesie erfolgte eine retrograde Punktion der rechten A. femoralis communis mit nachfolgender Einbringung einer 4F-Schleuse als Gefäßzugang. Durch eine Kontrastmittelinjektion wurde die ipsilaterale A. iliaca interna dargestellt und mit einem 4F-Katheter (SHK 0,8, Cordis, Milpitas, California, USA) in Kombination mit einem 0.035'' hydrophilen Führungsdraht (Terumo, Tokio, Japan) sondiert.

Zur weiteren Darstellung folgte eine CBCT-Aufnahme. Hierfür wurde das Kontrastmittel maschinenassistent durch einen Powerinjektor mit einer Gesamtmenge von 25 ml eines Kontrastmittel/NaCl-Gemisches (Ultravist 370, Bayer Vital, Leverkusen, Germany), in einer Geschwindigkeit von 2,5 ml/Sekunde und einer Vorlaufzeit von 2 Sekunden injiziert.

Der C-Bogen des CBCTs rotierte in 8 Sekunden um 180° (22,5°/Sekunde) und fertigte dabei 480 Einzelaufnahmen (60 Aufnahmen/Sekunde) an. Die Größe des Flachbilddetektors betrug 25 x 25 x 19 cm und die Matrixgröße 384 x 384 x 296. Die Schichtdicke der Schnittbilder betrug 2 mm. Es wurde ein 3D-Model erstellt, um die arterielle Versorgung der Prostata zu identifizieren. Die entsprechenden versorgenden Gefäßpfade wurden farblich hervorgehoben. Die weitere Katheternavigation erfolgte nach Überlagerung der Datensätze aus konventioneller Durchleuchtung und 3D-Model des CBCT.

Mittels eines Mikrokatheters (Direxion 21, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) und einem Mikrodraht (Fathom 16, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) wurde die A. prostatica sondiert. Um Gefäßspasmen vorzubeugen und die Aufnahme der Hydrogel-Partikel durch Induktion einer Vasodilatation zu optimieren, wurde unmittelbar vor der Partikelinjektion 0,1 mg Glycerintrinitrat als Bolus verabreicht. Die Embolisation erfolgte bis zur Erreichung einer kompletten Blutstase mit 250 µm großen sphärischen Hydrogel-Partikeln (Embozene, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA).

Die Erfolgskontrolle erfolgte mittels DSA (2 ml Kontrastmittelvolumen, 2 Frames/Sekunde) in anteroposteriorer Projektion.

Bei unübersichtlicher Gefäßanatomie wurde in einigen Fällen ein weiteres CBCT in distaler Katheterposition über den einliegenden Mikrokatheter akquiriert. Hierdurch konnten Kollateralen zu Nachbarorganen detektiert bzw. ausgeschlossen werden.

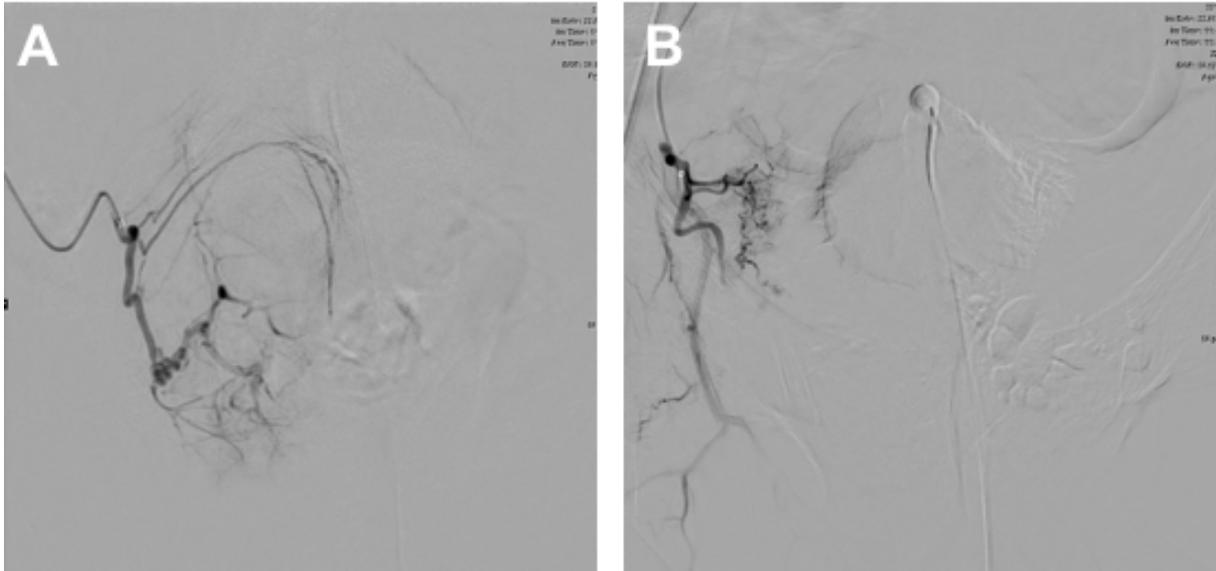


Abbildung 4-1 Digitale Subtraktionsangiographie Prostata
A DSA vor Embolisation mit kontrastierter A. prostatica **B** DSA nach erfolgreicher Embolisation mit fehlender Prostataperfusion

Bei Bedarf wurden unerwünschte Anastomosen zunächst durch Mikrospiralen verschlossen. Nach einem Cross-over-Manöver wurde die linke A. iliaca interna sondiert und eine kontralaterale Embolisation in gleicher Vorgehensweise durchgeführt. War ein Cross-Over-Manöver aufgrund komplexer anatomischer Verhältnisse nicht möglich, wurde die kontralaterale A. femoralis communis punktiert.

Am ersten postinterventionellen Tag wurde der Patient bezüglich Hämatochezie und Hämaturie befragt. Nach Entfernung des Blasenkatheters und Ausschluss eines Harnverhaltes konnte der Patient in sein häusliches Umfeld entlassen werden. Die Einnahme von Ibuprofen und Pantoprazol für zehn Tage sowie die erneute Vorstellung in einer urologischen Ambulanz nach sechs Wochen wurde empfohlen.

4.3. Auswertungskriterien

4.3.1. Injektionsschmerz

Während der Kontrastmittelinjektion wurden die Patienten zu auftretenden Schmerzen befragt.

Schmerzintensität bei Kontrastmittelinjektion	
2	Starke Schmerzen
1	Moderate Schmerzen
0	Keine Schmerzen

Tabelle 4-2 Injektionsschmerz durch Kontrastmittelgabe

4.3.2. Bildqualität

Die Auswertung der Bilddatensätze erfolgte retrospektiv durch einen interventionellen Radiologen mit fünfzehnjähriger Berufserfahrung. Die Bildqualität wurde anhand folgender Merkmale beurteilt.

4.3.2.1. Allgemeine diagnostische Verwertbarkeit

Um als diagnostisch verwertbar zu gelten, mussten die Bilder den Startpunkt (Katheterspitze), das Zielvolumen (Prostata) und eine verwertbare Darstellung der prostatistischen Gefäßversorgung beinhalten.

Allgemeine diagnostische Verwertbarkeit der Bilder	
2	Diagnostisch verwertbar
1	Eingeschränkt verwertbar
0	Nicht verwertbar

Tabelle 4-3 Allgemeine diagnostische Verwertbarkeit der Bilder

4.3.2.2. Artefaktniveau

Das Artefaktniveau wurde jeweils auf Höhe der Katheterspitze, des Foramen obturatorium und des Femurkopfes beurteilt. Hierbei galten solche Artefakte als gering ausgeprägt, die sichtbar waren, jedoch keine umliegenden Gefäßverläufe überstrahlten. Mäßig ausgeprägte Artefakte wiesen eine lokale Überlagerung der umliegenden Strukturen auf, beeinträchtigen dabei jedoch nicht die Beurteilung der Gefäßverläufe. Ausgeprägte Artefakte zeigten weitreichende Überlagerungen und hatten eine erschwerte Beurteilung der individuellen Anatomie zur Folge.

Artefaktniveau (Katheterspitze; Foramen obturatorium; Femurkopf)	
2	Ausgeprägtes Artefaktniveau
1	Mäßiges Artefaktniveau
0	Geringes Artefaktniveau

Tabelle 4-4 Artefaktniveau

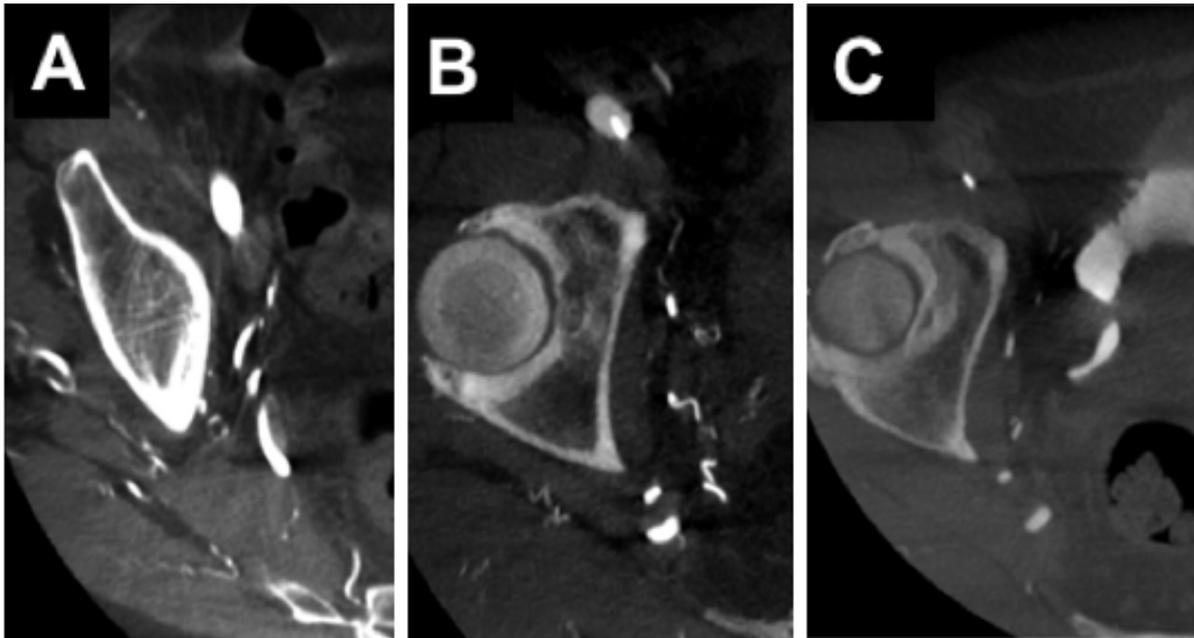


Abbildung 4-2 Artefaktniveau in Abhängigkeit der Kontrastmittelkonzentration
Darstellung des Artefaktniveaus mit **A:** 70%iger, **B:** 50%iger und **C:** 30%iger Kontrastmittellösung

4.3.2.3. Gefäßkontrast

Der Gefäßkontrast wurde ebenfalls auf Höhe der Katheterspitze, des Foramen obturatorium und des Femurkopfes beurteilt. Es erfolgte die Einteilung in eine gute, moderate und schlechte Kontrastierung. Ein guter Gefäßkontrast ist stark ausgeprägt und lässt dabei problemlos eine Differenzierung zu umliegenden anatomischen Strukturen zu. Eine moderate Kontrastierung ermöglicht noch eine sichere Abgrenzung des Gefäßverlaufs, wohingegen ein schlechter Kontrast dies nicht mehr zulässt.

Kontrastierung der Gefäße (Katheterspitze; Foramen obturatorium; Femurkopf)	
2	Gute Kontrastierung
1	Moderate Kontrastierung
0	Schlechte Kontrastierung

Tabelle 4-5 Gefäßkontrast

4.3.2.4. Sichere Gefäßdarstellung bis in das Prostataparenchym

Bei der Beurteilung der peripheren Gefäße wurde zwischen mit Sicherheit intraparenchymal nachweisbaren Gefäßverläufen und solchen, die ausschließlich bis an die Organgrenze in ihrem Verlauf beurteilbar waren, differenziert. Eine dritte Kategorie erfasste alle nicht durchgängig verfolgbar Gefäßverläufe.

Gefäßdarstellung bis in das Parenchym	
2	Bis in das Parenchym darstellbar
1	Bis an die Organgrenze darstellbar
0	Nicht durchgängig darstellbar

Tabelle 4-6 Gefäßdarstellung bis in das Parenchym

4.3.3. Technische Erfolgsrate

Die technische Erfolgsrate wurde sowohl für eine vollautomatisierte als auch für eine halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung untersucht:

- (1) vollautomatisierte Gefäßpfaderkennung: Hierbei erfolgte die Markierung des Zielgewebes durch Umrandung der jeweiligen Prostatahälfte auf den Schnittbildern des CBCT.
- (2) halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung: Das versorgende Gefäß wurde durch den Radiologen manuell identifiziert und kurz vor Einmündung in die Prostata markiert.

Die Gefäßdetektionssoftware erfasste auf dieser Basis die kontrastierte A. prostatica und berechnete den Gefäßpfad bis zur Katheterspitze.

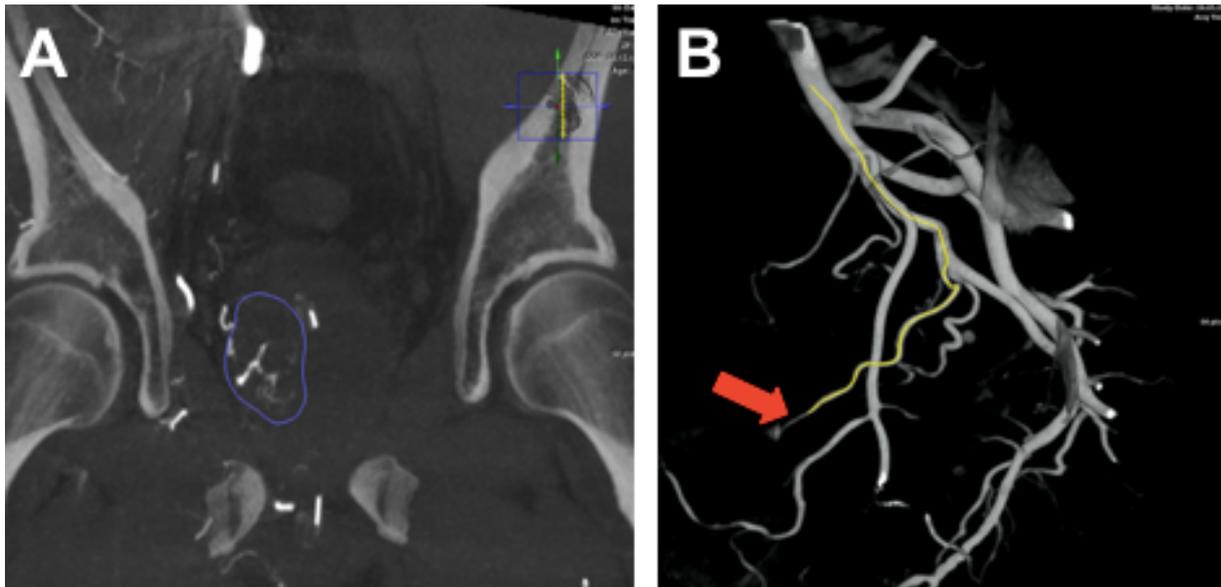


Abbildung 4-3 Markierung für voll- und halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung

A Markierung der rechten Prostatahälfte auf einer CBCT-Aufnahme für die vollautomatisierte Gefäßpfaderkennung **B** halbautomatisierte Gefäßerkennung mittels Markierung des prostataversorgenden Gefäßes (roter Pfeil) mit Berechnung des Gefäßpfades (gelbe Markierung)

Sowohl für die automatisierte als auch die halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung wurden die Ergebnisse der 3D-Navigation wie folgt bewertet:

Technische Erfolgsrate der 3D-Navigation	
4	Fehlerfrei erkannte A. prostatica
3	Mit geringfügigen Fehlern erkannt, ohne Einfluss auf den Untersuchungsablauf
2	Mit gravierenden Fehlern erkannt, Ergebnis nicht verwertbar
1	A. prostatica wurde nicht erkannt, obwohl eine Vaskularisation darstellbar ist

Tabelle 4-7 Ergebnisbeurteilung der 3D-Navigation

Zur Beurteilung der Intrarater-Reliabilität erfolgte für jeden Datensatz zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Auswertung durch denselben Radiologen.

4.4. Statistische Auswertung

Die Erstellung der zugrundeliegenden Datenmatrix und die folgenden statistischen Auswertungen erfolgten mit Microsoft® Excel für Mac Version 15.33 (170409) (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). Weitere Auswertungen, insbesondere statistische Tests wurden mit IBM SPSS Statistics 22 für Windows (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

Im Rahmen der rein deskriptiven Statistik wurden ordinalskalierte Patientendaten (Fragebögen – ICIQ, IPSS, IEF und QoL) durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Für intervallskalierte Daten (Patientenalter, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Untersuchungsdauer, Strahlenexposition und PSA) wurden folgende Kennzahlen berechnet: Arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test.

Nominalskalierte Daten (Seitenangaben über durchgeführte Embolisationen und verwendete Zugänge) wurden durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Im analytischen Anteil der statistischen Auswertung wurden Einflüsse der Kontrastmittelkonzentration auf Injektionsschmerzen, Bildqualität und technische Erfolgsrate der 3D-Navigation untersucht. Die Bildqualität wurde durch die weiteren Unterpunkte

- diagnostische Verwertbarkeit der Bilder,
- Ausmaß des Artefaktniveaus,
- Intensität des Gefäßkontrastes und
- sicherer Gefäßeintritt in das Prostataparenchym definiert.

Hierfür wurden zunächst absolute und relative Häufigkeiten der jeweiligen Kontrastmittelkonzentrationen errechnet und diese durch Kreuztabellen miteinander ins Verhältnis gesetzt. Da die entsprechenden Daten ein ordinales Skalenniveau aufweisen, fand anschließend die Spearman-Korrelation Anwendung, ein nicht-parametrischer Test auf monoton steigende oder fallende Zusammenhänge. Das gewählte Signifikanzniveau betrug 5% (0,05).

Die Intrarater-Reliabilität als Maß für die Zuverlässigkeit der Ergebnisse bezüglich der technischen Erfolgsrate wurde anhand des Kappa-Koeffizienten nach Cohen berechnet.

5. Ergebnisse

Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgt jeweils anhand des nachstehenden Aufbaus:

- Von der Kontrastmittelkonzentration unabhängige absolute und relative Häufigkeiten, im Folgenden als gruppenunspezifische Ergebnisse bezeichnet.
- Häufigkeiten in Abhängigkeit der verabreichten Kontrastmittelkonzentration, im Folgenden als gruppenspezifische Ergebnisse bezeichnet. Folgende Gruppenzuordnung wurde vorgenommen:
 - o Gruppe A: 30%ige Kontrastmittellösung;
 - o Gruppe B: 50%ige Kontrastmittellösung;
 - o Gruppe C: 70%ige Kontrastmittellösung;
- Statistische Analyse auf signifikante Zusammenhänge von gruppenspezifischen Ergebnissen und Kontrastmittelkonzentration, jeweils mittels Spearman-Korrelation

5.1. Injektionsschmerz

Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der Injektionsschmerzen mit steigender Kontrastmittelkonzentration.

Gruppenunspezifische Ergebnisse

Die Auswertung der 40 vorliegenden Datensätze ergab 30 schmerzfreie, 6 moderat schmerzhaft und 4 sehr schmerzhaft Kontrastmittelinjektionen.

	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten
Schmerzfrei	30	75%
Moderat schmerzhaft	6	15%
Sehr schmerzhaft	4	10%

Tabelle 5-1 Gruppenunspezifische Ergebnisse: Injektionsschmerz

Gruppenspezifische Ergebnisse

In Gruppe A gab kein Patient Schmerzen an. In Gruppe B wurden 17 Injektionen als schmerzfrei und 3 Injektionen als moderat schmerzhaft beschrieben. In Gruppe C wurden 3 Injektionen als schmerzfrei, 3 Injektionen als moderat schmerzhaft und 4 Injektionen als sehr schmerzhaft beschrieben.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Schmerzfrei	100%	85%	30%
Moderat schmerzhaft	0%	15%	30%
Sehr schmerzhaft	0%	0%	40%

Tabelle 5-2 Gruppenspezifische Ergebnisse: Injektionsschmerz

Statistische Analyse

Anhand der Spearman-Korrelation konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Injektionsschmerzen und Kontrastmittelkonzentration nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,611, der p-Wert < 0,001.

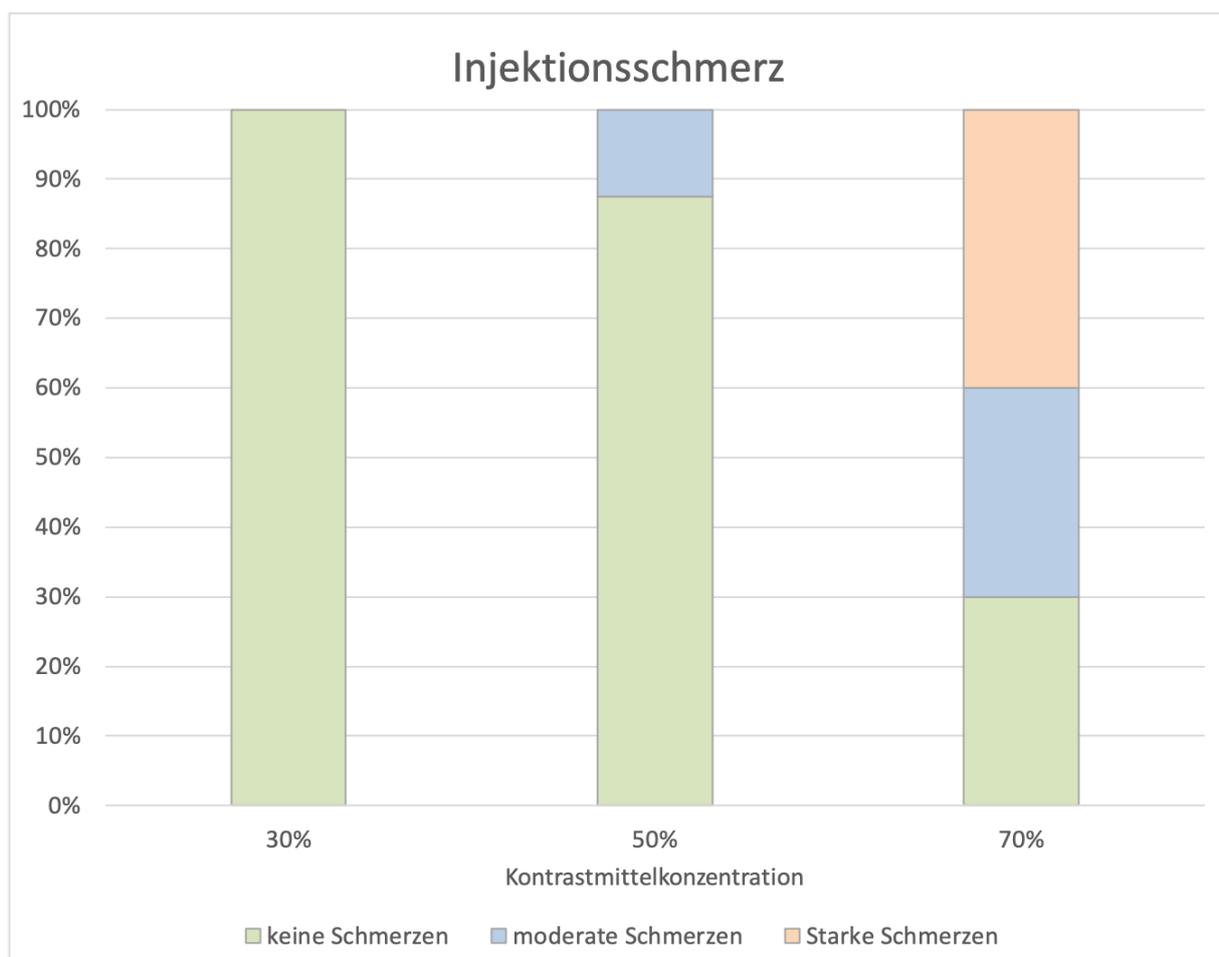


Abbildung 5-1 Injektionsschmerz

Es zeigt sich eine Schmerzzunahme mit steigender Kontrastmittelkonzentration

5.2. Bildqualität

5.2.1. Diagnostische Verwertbarkeit der Bilder

Es zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz einer besseren diagnostischen Verwertbarkeit mit steigender Kontrastmittelkonzentration.

Gruppenunspezifische Ergebnisse

Die Auswertung der vorliegenden Datensätze ergab 39 gut und 1 eingeschränkt verwertbare Gefäßdarstellung.

	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten
Diagnostisch verwertbar	39	97,5%
Eingeschränkt verwertbar	1	2,5%
Nicht verwertbar	0	0%

Tabelle 5-3 Gruppenunspezifische Ergebnisse: diagnostische Verwertbarkeit

Gruppenspezifische Ergebnisse

Der Datensatz mit eingeschränkt verwertbarer Bildqualität entstand unter der Verwendung von 30%iger Kontrastmittellösung.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Uneingeschränkt verwertbar	90%	100%	100%
Eingeschränkt verwertbar	10%	0%	0%
Nicht verwertbar	0%	0%	0%

Tabelle 5-4 Gruppenspezifische Ergebnisse: diagnostische Verwertbarkeit

Statistische Analyse

Anhand der Spearman-Korrelation konnte ein schwach positiver, jedoch nicht signifikanter Zusammenhang von diagnostischer Verwertbarkeit und Kontrastmittelkonzentration nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,226, der p-Wert 0,160.

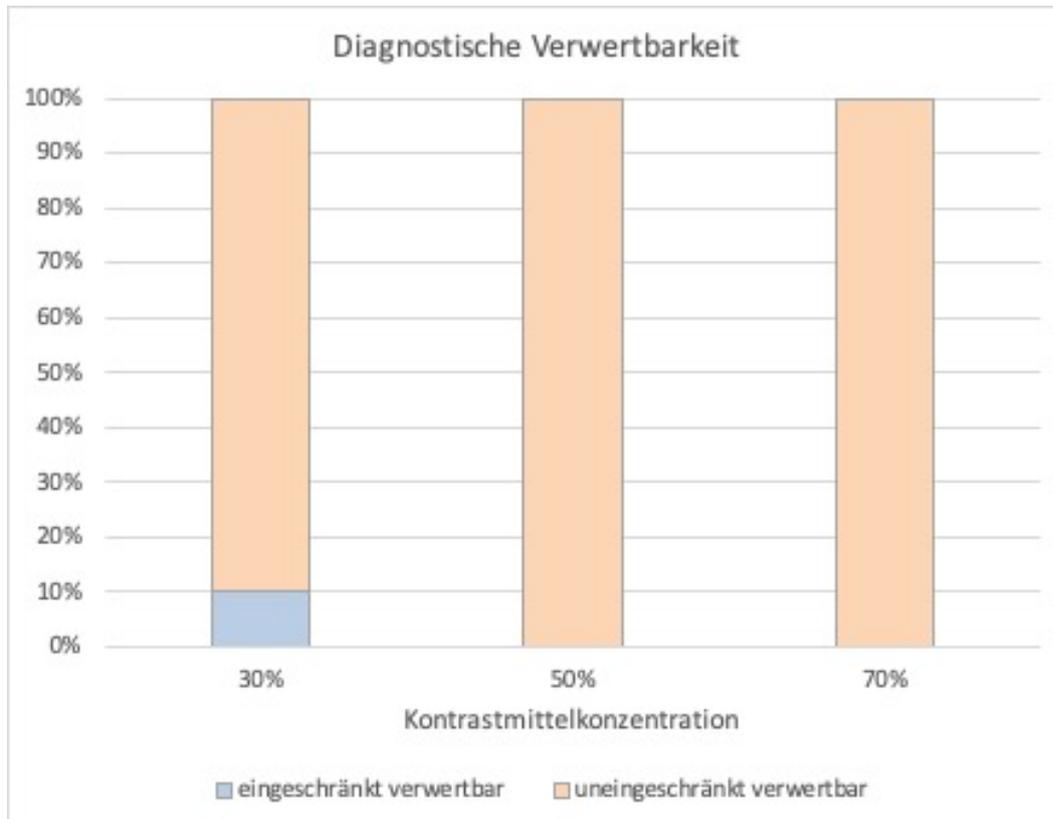


Abbildung 5-2 Diagnostische Verwertbarkeit

Es zeigt sich eine nicht signifikante Tendenz von schlechterer diagnostischer Verwertbarkeit bei geringerer Kontrastmittelkonzentration

5.2.2. Artefaktniveau

Das Artefaktniveau wurde jeweils auf Höhe der Katheterspitze, des Foramen obturatorium und des Femurkopfes beurteilt. An allen drei Messpunkten zeigte sich mit steigender Kontrastmittelkonzentration eine signifikante Zunahme des Artefaktniveaus.

5.2.2.1. Katheterspitze

Gruppenunspezifische Ergebnisse

Auf Höhe der Katheterspitze zeigten 10 Datensätze ein geringes, 20 Datensätze ein mäßiges und 10 Datensätze ein hohes Artefaktniveau.

	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten
Geringes Artefaktniveau	10	25%
Mäßiges Artefaktniveau	20	50%
Hohes Artefaktniveau	10	25%

Tabelle 5-5 Gruppenunspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Katheterspitze

Gruppenspezifische Ergebnisse

In Gruppe A zeigten 5 Datensätze ein geringes und 5 Datensätze ein mäßiges Artefaktniveau. In Gruppe B zeigten 5 Datensätze ein geringes, 14 Datensätze ein mäßiges und 1 Datensatz ein hohes Artefaktniveau. In Gruppe C zeigte 1 Datensatz ein mäßiges und 9 Datensätze ein hohes Artefaktniveau.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Geringes Artefaktniveau	50%	25%	0%
Mäßiges Artefaktniveau	50%	70%	10%
Hohes Artefaktniveau	0%	5%	90%

Tabelle 5-6 Gruppenspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Katheterspitze

Statistische Analyse

Anhand der Spearman-Korrelation zeigte sich eine signifikante Zunahme des Artefaktniveaus bei steigender Kontrastmittelkonzentration. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,700, der p-Wert < 0,001.

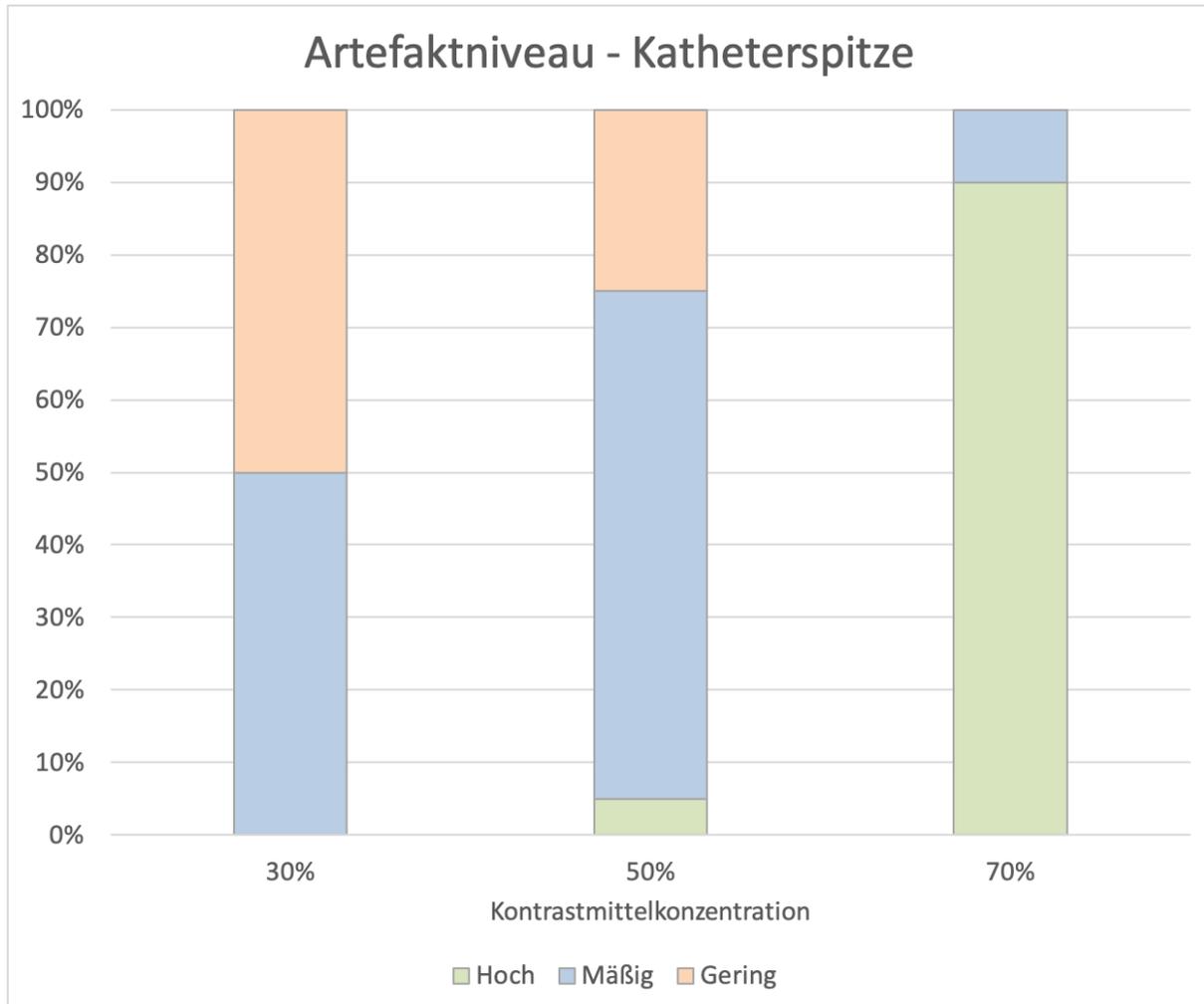


Abbildung 5-3 Artefaktniveau Katheterspitze

Darstellung zunehmender Artefakte mit steigender Kontrastmittelkonzentration: Katheterspitze

5.2.2.2. Foramen obturatorium

Gruppenunspezifische Ergebnisse

Auf Höhe des Foramen obturatorium zeigten 19 Datensätze ein geringes, 19 Datensätze ein mäßiges und 2 Datensätze ein hohes Artefaktniveau.

	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten
Geringes Artefaktniveau	19	47,5%
Moderates Artefaktniveau	19	47,5%
Hohes Artefaktniveau	2	5%

Tabelle 5-7 Gruppenunspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Foramen obturatorium

Gruppenspezifische Ergebnisse

In Gruppe A zeigten 9 Datensätze ein geringes und 1 Datensatz ein mäßiges Artefaktniveau. In Gruppe B zeigten 10 Datensätze ein geringes und 10 Datensätze ein mäßiges Artefaktniveau. In Gruppe C zeigten 8 Datensätze ein mäßiges und 2 Datensätze ein hohes Artefaktniveau.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Geringes Artefaktniveau	90%	50%	0%
Mäßiges Artefaktniveau	10%	50%	80%
Hohes Artefaktniveau	0%	0%	20%

Tabelle 5-8 Gruppenspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Foramen obturatorium

Statistische Analyse

Anhand der Spearman-Korrelation zeigte sich eine signifikante Zunahme des Artefaktniveaus bei steigender Kontrastmittelkonzentration. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,663, der p-Wert < 0,001.

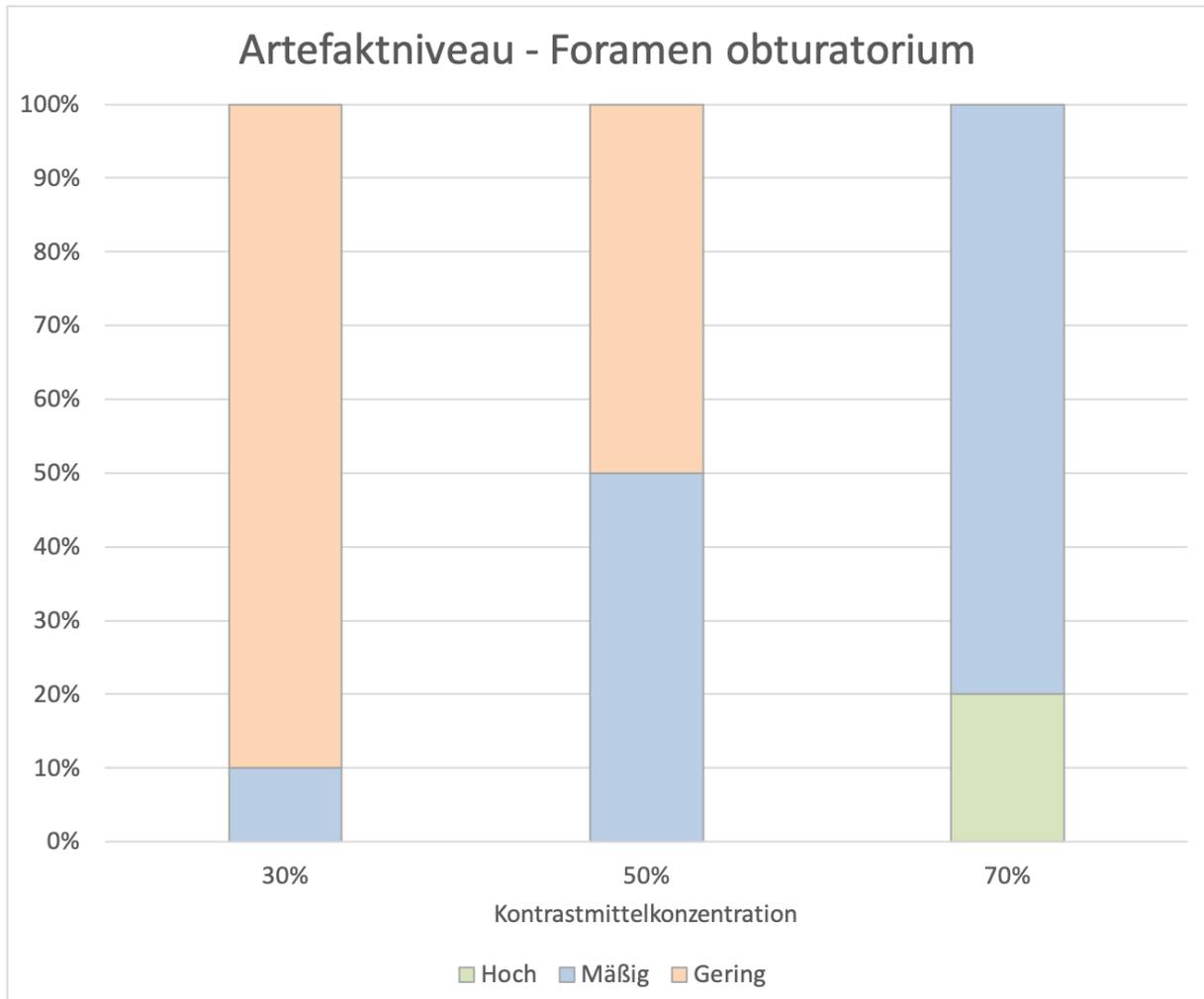


Abbildung 5-4 Artefaktniveau Foramen obturatorium
Darstellung zunehmender Artefakte mit steigender Kontrastmittelkonzentration

5.2.2.3. Femurkopf

Gruppenunspezifische Ergebnisse

Auf Höhe des Femurkopfes zeigten 25 Datensätze ein geringes, 14 Datensätze ein mäßiges und 1 Datensatz ein hohes Artefaktniveau.

	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten
Geringes Artefaktniveau	25	62,5%
Moderates Artefaktniveau	14	35%
Hohes Artefaktniveau	1	2,5%

Tabelle 5-9 Gruppenunspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Femurkopf

Gruppenspezifische Ergebnisse

In Gruppe A zeigten 9 Datensätze ein geringes und 1 Datensatz ein mäßiges Artefaktniveau. In Gruppe B zeigten 16 Datensätze ein geringes und 4 Datensätze ein mäßiges Artefaktniveau. In Gruppe C zeigten 9 Datensätze ein mäßiges und 1 Datensatz ein hohes Artefaktniveau.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Geringes Artefaktniveau	90%	80%	0%
Mäßiges Artefaktniveau	10%	20%	90%
Hohes Artefaktniveau	0%	0%	10%

Tabelle 5-10 Gruppenspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Femurkopf

Statistische Analyse

Anhand der Spearman-Korrelation zeigte sich eine signifikante Zunahme des Artefaktniveaus bei steigender Kontrastmittelkonzentration. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,646, der p-Wert < 0,001.

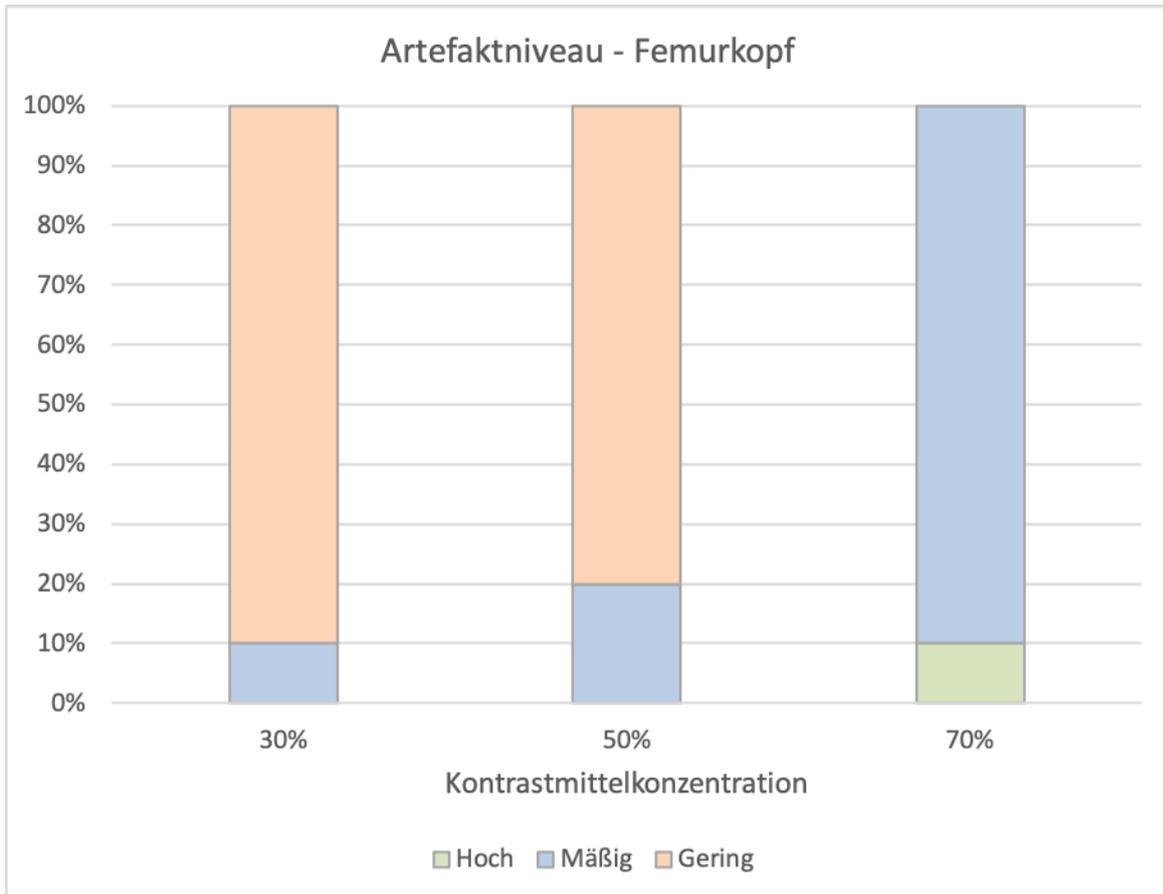


Abbildung 5-5 Artefaktniveau Femurkopf
Darstellung zunehmender Artefakte mit steigender Kontrastmittelkonzentration

5.2.3. Gefäßkontrast

Der Gefäßkontrast wurde jeweils auf Höhe der Katheterspitze, des Foramen obturatorium und des Femurkopfes beurteilt. Es zeigte sich ein schlechterer Gefäßkontrast bei Verwendung niedriger Kontrastmittelkonzentrationen, wobei dieser Effekt auf Höhe des Femurkopfes am deutlichsten wurde und auch nur dort eine Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

5.2.3.1. Katheterspitze

Gruppenunspezifische Ergebnisse

Auf Höhe der Katheterspitze zeigten sich 39 Datensätze mit guter und 1 Datensatz mit moderater Kontrastierung.

	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten
Guter Gefäßkontrast	39	97,5%
Moderater Gefäßkontrast	1	2,5%
Schlechter Gefäßkontrast	0	0%

Tabelle 5-11 Gruppenunspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Katheterspitze

Gruppenspezifische Ergebnisse

In Gruppe A zeigten 9 Datensätze eine gute und 1 Datensatz eine moderate Kontrastierung. In Gruppe B zeigten 20 Datensätze eine gute Kontrastierung. In Gruppe C zeigten 10 Datensätze eine gute Kontrastierung.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Guter Gefäßkontrast	90%	100%	100%
Moderater Gefäßkontrast	10%	0%	0%
Schlechter Gefäßkontrast	0%	0%	0%

Tabelle 5-12 Gruppenspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Katheterspitze

Statistische Analyse

Anhand der Spearman-Korrelation zeigte sich ein schwacher Zusammenhang von Gefäßkontrastzunahme und zunehmender Kontrastmittelkonzentration. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,226, der p-Wert 0,160. Eine Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden.

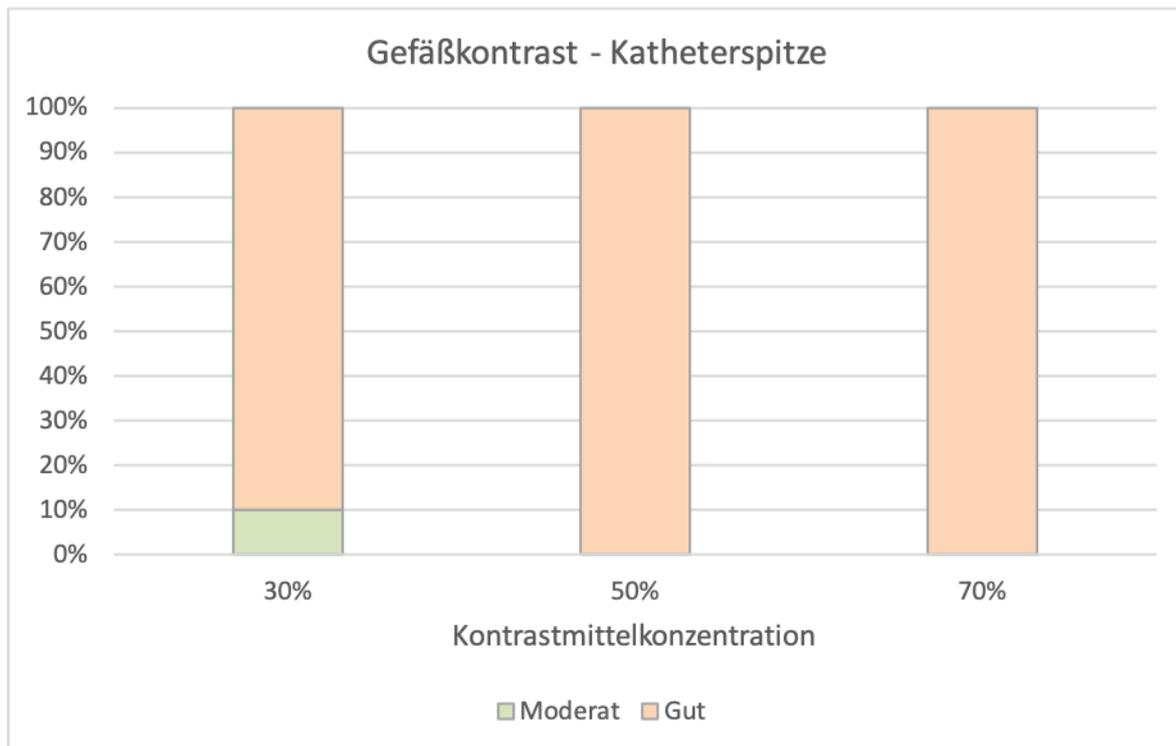


Abbildung 5-6 Gefäßkontrast Katheterspitze

Darstellung des Einflusses der Kontrastmittelkonzentration auf den Gefäßkontrast: Katheterspitze

5.2.3.2. Foramen obturatorium

Gruppenunspezifische Ergebnisse

Auf Höhe des Foramen obturatorium zeigten sich 39 Datensätze mit guter und 1 Datensatz mit moderater Kontrastierung.

	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten
Guter Gefäßkontrast	39	97,5%
Moderater Gefäßkontrast	1	2,5%
Schlechter Gefäßkontrast	0	0%

Tabelle 5-13 Gruppenunspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Foramen obturatorium

Gruppenspezifische Ergebnisse

In Gruppe A zeigten 9 Datensätze eine gute und 1 Datensatz eine moderate Kontrastierung. In Gruppe B zeigten 20 Datensätze eine gute Kontrastierung. In Gruppe C zeigten 10 Datensätze eine gute Kontrastierung.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Guter Gefäßkontrast	90%	100%	100%
Moderater Gefäßkontrast	10%	0%	0%
Schlechter Gefäßkontrast	0%	0%	0%

Tabelle 5-14 Gruppenspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Foramen obturatorium

Statistische Analyse

Anhand der Spearman-Korrelation konnte ein schwacher Zusammenhang von Gefäßkontrastzunahme und steigender Kontrastmittelkonzentration nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,226, der p-Wert 0,160. Eine Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden.

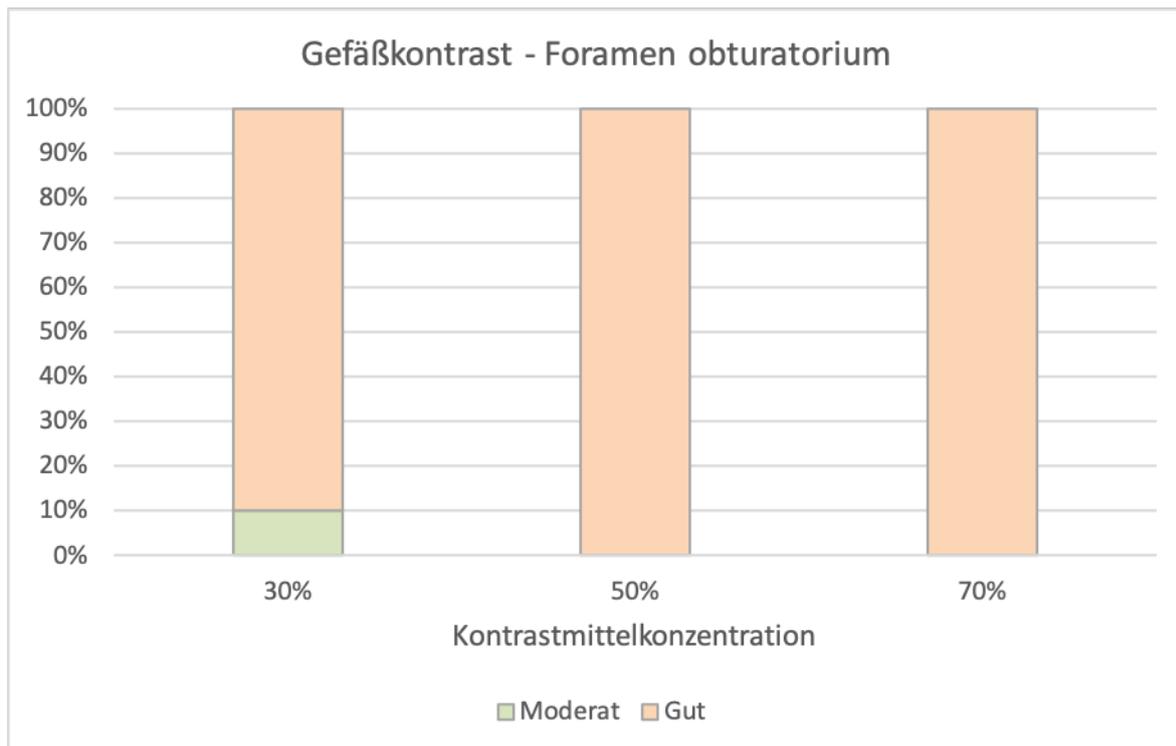


Abbildung 5-7 Gefäßkontrast Foramen obturatorium

Darstellung des Einflusses der Kontrastmittelkonzentration auf den Gefäßkontrast: Foramen obturatorium

5.2.3.3. Gefäßkontrast Femurkopf

Gruppenunspezifische Ergebnisse

Auf Höhe des Femurkopfes zeigten sich 28 Datensätze mit guter, 10 Datensätze mit moderater und 2 Datensätze mit schlechter Kontrastierung.

	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten
Guter Gefäßkontrast	28	70%
Moderater Gefäßkontrast	10	25%
Schlechter Gefäßkontrast	2	5%

Tabelle 5-15 Gruppenunspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Femurkopf

Gruppenspezifische Ergebnisse

In Gruppe A zeigten 3 Datensätze eine gute, 6 Datensätze eine moderate und 1 Datensatz eine schlechte Kontrastierung. In Gruppe B zeigten 15 Datensätze eine gute, 4 Datensätze eine moderate und 1 Datensatz eine schlechte Kontrastierung. In Gruppe C zeigten 10 Datensätze eine gute Kontrastierung.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Guter Gefäßkontrast	30%	75%	100%
Moderater Gefäßkontrast	60%	20%	0%
Schlechter Gefäßkontrast	10%	5%	0%

Tabelle 5-16 Gruppenspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Femurkopf

Statistische Analyse

Anhand der Spearman-Korrelation konnte ein signifikanter Zusammenhang von Gefäßkontrastzunahme und steigender Kontrastmittelkonzentration nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,531, der p-Wert 0,000.

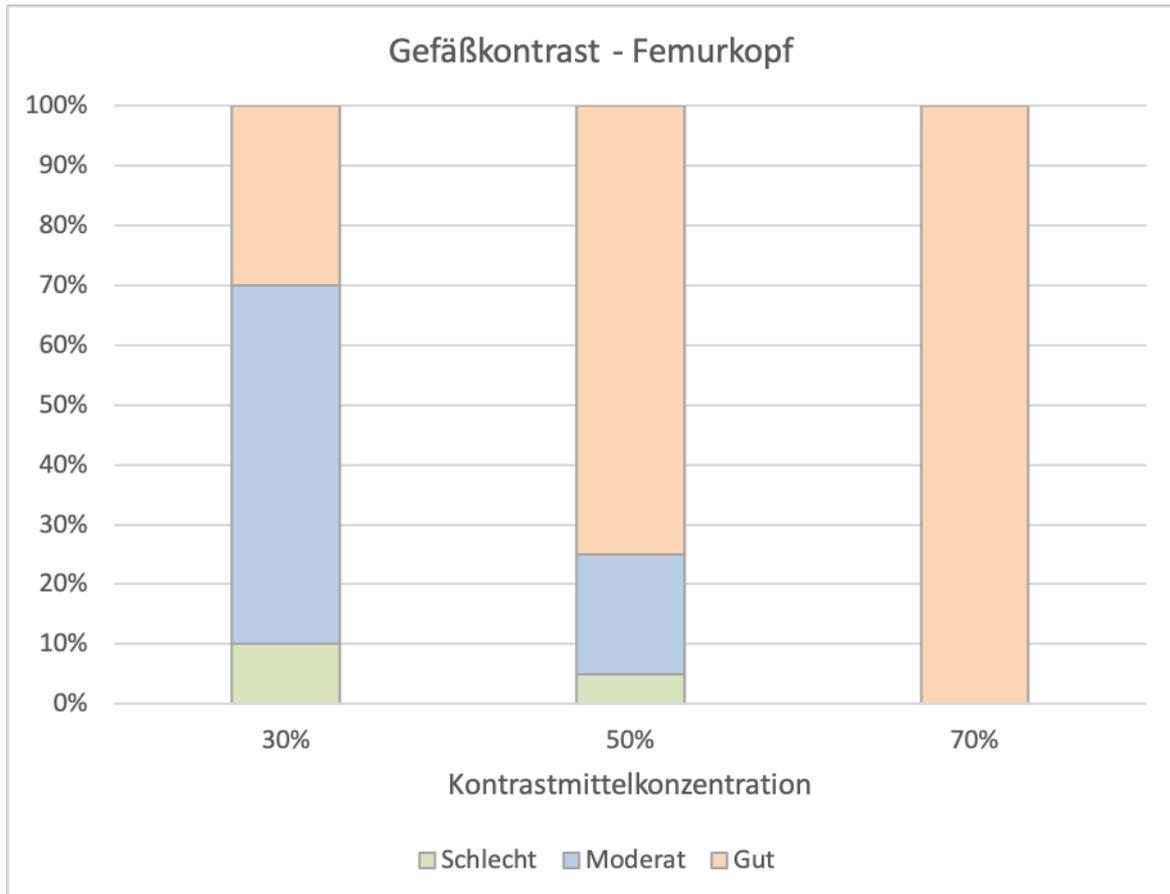


Abbildung 5-8 Gefäßkontrast Femurkopf

Darstellung des Einflusses der Kontrastmittelkonzentration auf den Gefäßkontrast: Femurkopf

5.2.4. Gefäßdarstellung bis in das Parenchym

Es konnte kein signifikanter Einfluss von der Kontrastmittelkonzentration auf eine Gefäßdarstellung bis in das Prostataparenchym nachgewiesen werden.

Gruppenunspezifische Ergebnisse

In 27 von 40 Datensätzen wurden die Gefäße bis in das Parenchym dargestellt. 9 Datensätze zeigten sich bis an die Prostatagrenze darstellbar und 4 Datensätze erschienen nicht durchgängig.

	Absolute Häufigkeiten	Relative Häufigkeiten
A. Prostatica bis in das Prostataparenchym	27	67,5%
A. Prostatica bis an die Organgrenze	9	22,5%
A. Prostatica nicht durchgängig dargestellt	4	10 %

Tabelle 5-17 Gruppenunspezifische Ergebnisse: Gefäßdarstellung bis in das Parenchym

Gruppenspezifische Ergebnisse

In Gruppe A zeigten 4 Datensätze eine Gefäßdarstellung bis in das Prostataparenchym, 5 Datensätze eine Gefäßdarstellung bis an die Prostatagrenze und 1 Datensatz eine nicht durchgängige Gefäßkontrastierung. In Gruppe B zeigten 15 Datensätze eine Gefäßdarstellung bis in das Prostataparenchym, 4 Datensätze eine Gefäßdarstellung bis an die Prostatagrenze und 1 Datensatz eine nicht durchgängige Gefäßkontrastierung. In Gruppe C zeigten 4 Datensätze eine Gefäßdarstellung bis in das Prostataparenchym und 2 Datensätze eine nicht durchgängige Gefäßkontrastierung.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
A. Prostatica bis in das Prostataparenchym	40%	75%	80%
A. Prostatica bis an die Organgrenze	50%	20%	0%
A. Prostatica nicht durchgängig dargestellt	10%	5%	20%

Tabelle 5-18 Gruppenspezifische Ergebnisse: Gefäßdarstellung bis in das Parenchym

Statistische Analyse

Anhand der Spearman-Korrelation konnte eine schwache Abhängigkeit von sicherer Gefäßdarstellung bis in das Prostataparenchym und einer steigenden Kontrastmittelkonzentration nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,243, der p-Wert 0,131. Eine Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden.

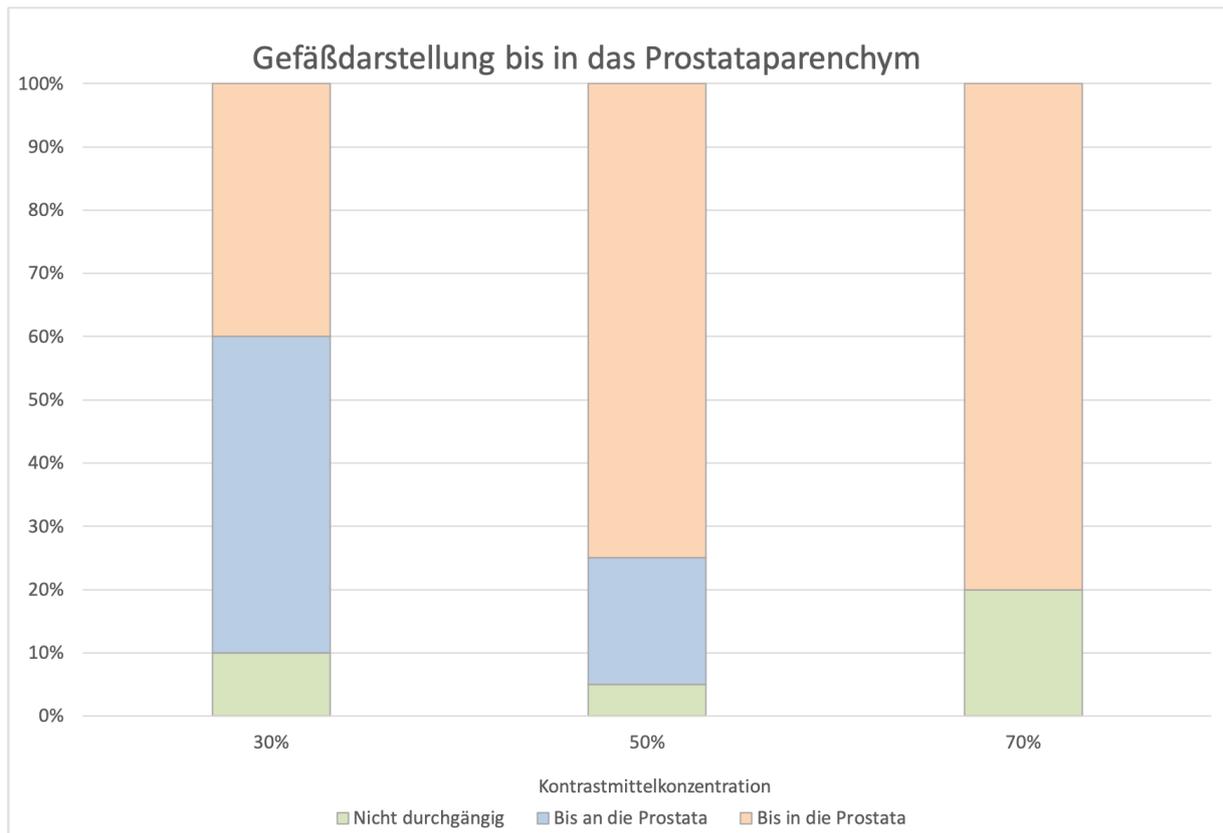


Abbildung 5-9 Gefäßdarstellung bis in das Prostataparenchym
Darstellung des Einflusses der Kontrastmittelkonzentration auf die Gefäßdarstellung bis in das Parenchym

5.3. Technische Erfolgsrate

Die Darstellung der gruppenspezifischen Ergebnisse sowie die Testung auf statistische Zusammenhänge mittels Spearman-Korrelation beziehen sich auf die Werte des ersten Auswertungsdurchgangs.

5.3.1. Automatisierte Gefäßpfaderkennung

Gruppenunspezifische Ergebnisse

Im ersten Durchgang zeigten sich 28 Datensätze gut verwertbar, dabei wurden 18 Datensätze vollständig fehlerfrei und 10 Datensätze mit geringen Fehlern dargestellt. 3 Datensätze zeigten gravierende Fehler und 9 Datensätze wurden gar nicht erkannt.

Im Wiederholungsdurchgang zeigten sich 27 Datensätze gut verwertbar, dabei wurden 17 Datensätze vollständig fehlerfrei und 10 Datensätze mit geringen Fehlern dargestellt. 3 Datensätze zeigten gravierende Fehler und 10 Datensätze wurden gar nicht erkannt

Automatisierte Gefäßerkennung	Erster Durchgang	Zweiter Durchgang
Gefäß fehlerfrei erkannt	45%	42,5%
Gefäß mit kleinen Fehlern erkannt	25%	25%
Gefäß mit gravierenden Fehlern erkannt	7,5%	7,5%
Kein Gefäß erkannt	22,5%	25 %

Tabelle 5-19 Zusammenfassung der technischen Erfolgsrate bei automatisierter Gefäßdetektionen

Gruppenspezifische Ergebnisse

In Gruppe A wurden 3 Datensätze fehlerfrei und 3 Datensätze mit geringen Fehlern dargestellt. In einem Fall wurde die A. prostatica mit gravierenden Fehlern, in 3 weiteren Fällen gar nicht erkannt. In Gruppe B wurden 10 Datensätze fehlerfrei und 5 Datensätze mit geringen Fehlern dargestellt. In 5 Fällen wurde die A. prostatica gar nicht erkannt. In Gruppe C wurden 5 Datensätze fehlerfrei und 2 Datensätze mit geringen Fehlern dargestellt. In 2 Fällen wurde die A. prostatica mit gravierenden Fehlern, in 1 weiteren Fall gar nicht erkannt.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Gefäß fehlerfrei erkannt	30%	50%	50%
Gefäß mit kleinen Fehlern erkannt	30%	25%	20%
Gefäß mit gravierenden Fehlern erkannt	10%	0%	20%
Kein Gefäß erkannt	30%	25%	10%

Tabelle 5-20 Gruppenspezifische Ergebnisse der technischen Erfolgsrate bei automatisierter Gefäßdetektion

Statistische Analyse

Anhand der Spearman-Korrelation zeigte sich ein schwach positiver Zusammenhang zwischen technischer Erfolgsrate mittels automatisierter Gefäßerkennung und Kontrastmittelkonzentration. Der Korrelationskoeffizient betrug $-0,152$, der p-Wert $0,350$. Es ließ sich keine Signifikanz nachweisen.

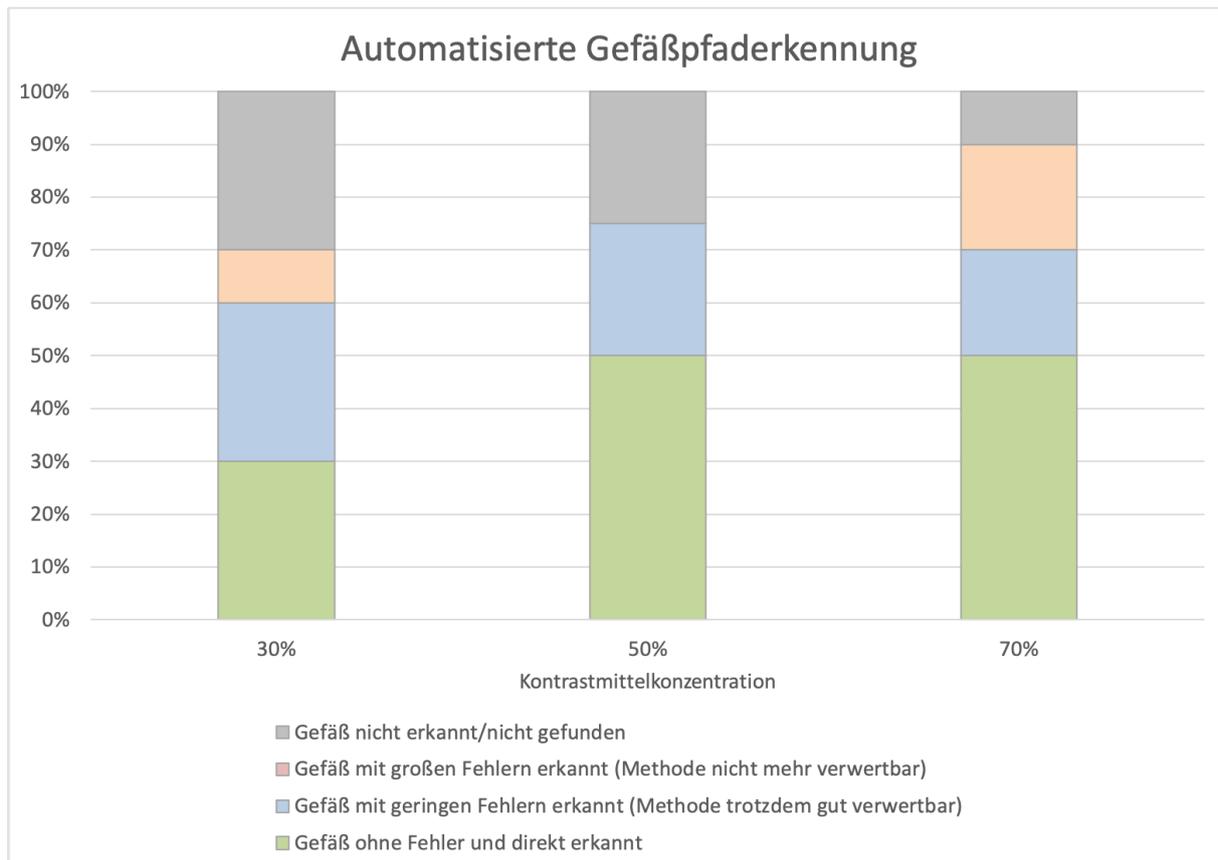


Abbildung 5-10 Automatisierte Gefäßpfaderkennung

Darstellung der gruppenspezifischen Ergebnisse: Erfolgsrate im ersten Durchgang der automatisierten Gefäßpfaderkennung

5.3.2. Halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung

Gruppenunspezifische Ergebnisse

Im ersten Durchgang zeigten sich 34 Datensätze gut verwertbar, dabei wurden 19 Gefäßpfade vollständig fehlerfrei und 15 Gefäßpfade mit geringen Fehlern dargestellt. 4 Datensätze zeigten gravierende Fehler und bei 2 Datensätzen wurde die A. prostatica gar nicht erkannt.

Im Wiederholungsdurchgang zeigten sich 35 Datensätze gut verwertbar, dabei wurden 19 Gefäßpfade vollständig fehlerfrei und 16 Gefäßpfade mit geringen Fehlern dargestellt. 4 Datensätze zeigten gravierende Fehler und bei 1 Datensatz wurde die A. prostatica gar nicht erkannt.

Halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung	Erster Durchgang	Zweiter Durchgang
Gefäß fehlerfrei erkannt	47,5%	47,5%
Gefäß mit kleinen Fehlern erkannt	37,5%	40%
Gefäß mit gravierenden Fehlern erkannt	10%	10%
Kein Gefäß erkannt	5%	2,5 %

Tabelle 5-21 Zusammenfassung der technischen Erfolgsrate bei halbautomatisierter Gefäßpfaddetektion

Gruppenspezifische Ergebnisse

In Gruppe A wurden 5 Datensätze fehlerfrei und 4 Datensätze mit geringen Fehlern dargestellt. In 1 Fall wurde die A. prostatica nur mit gravierenden Fehlern erkannt. In Gruppe B wurden 11 Datensätze fehlerfrei und 7 mit geringen Fehlern dargestellt. In 1 Fall wurde die A. prostatica mit gravierenden Fehlern, in 1 weiteren Fall gar nicht erkannt. In Gruppe C wurden 3 Datensätze fehlerfrei und 4 mit geringen Fehlern dargestellt. In 1 Fall wurde die A. prostatica mit gravierenden Fehlern, in 2 weiteren Fällen gar nicht erkannt.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Gefäß fehlerfrei erkannt	50%	55%	30%
Gefäß mit kleinen Fehlern erkannt	40%	25%	40%
Gefäß mit gravierenden Fehlern erkannt	10%	10%	10%
Kein Gefäß erkannt	0%	10%	20%

Tabelle 5-22 Gruppenspezifische Ergebnisse der technischen Erfolgsrate bei halbautomatisierter Gefäßpfaddetektion

Statistische Analyse

Anhand der Spearman-Korrelation zeigte sich ein schwach negativer Zusammenhang zwischen der technischen Erfolgsrate mit halbautomatisierter Gefäßpfaderkennung und der Kontrastmittelkonzentration. Eine Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden, der Korrelationskoeffizient betrug 0,187, der p-Wert 0,247.

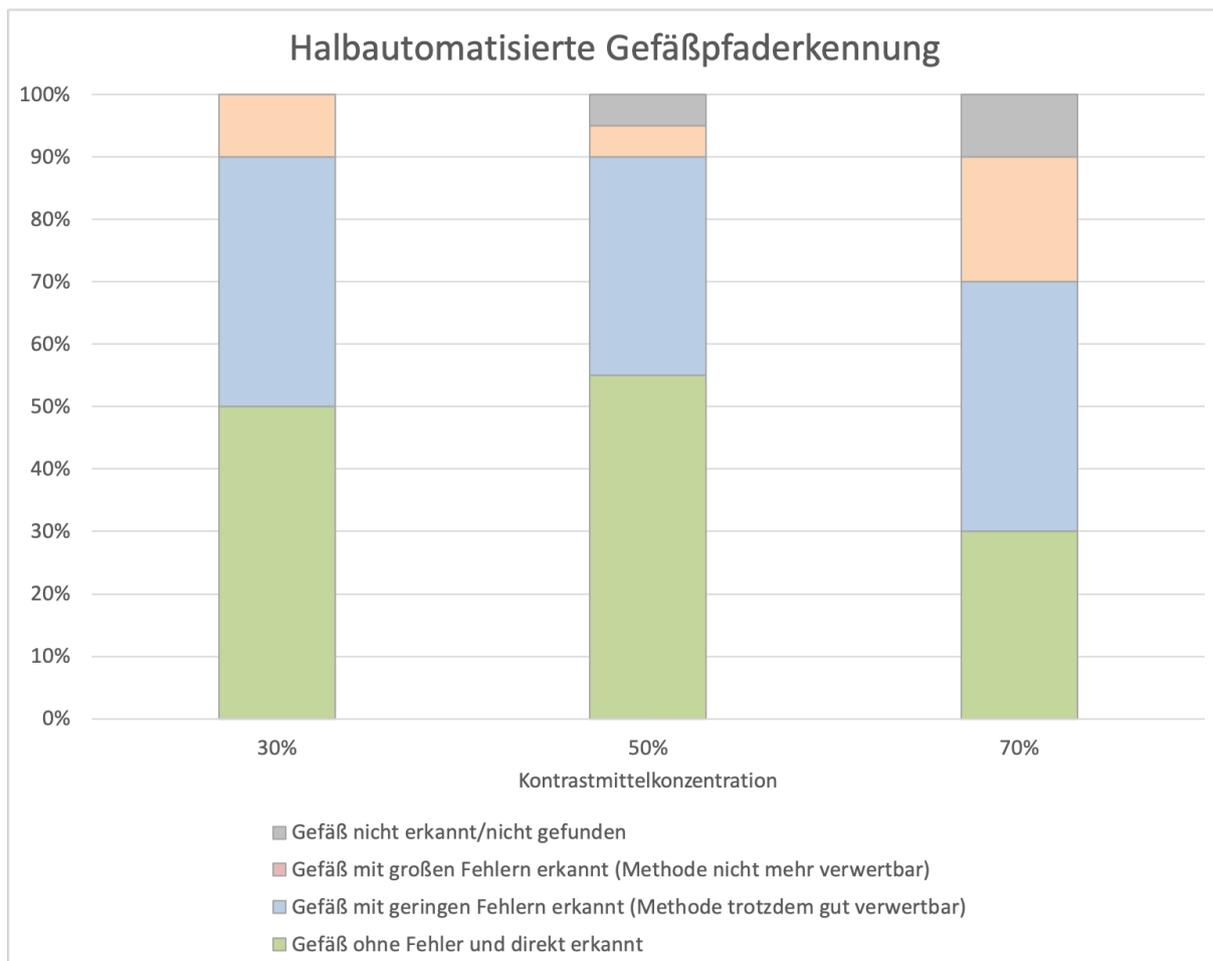


Abbildung 5-11 Halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung

Darstellung der gruppenspezifischen Ergebnisse: Erfolgsrate im ersten Durchgang der halbautomatisierten Gefäßpfaderkennung

5.3.3. Intrarater Reliabilität

Als Maß für die Interpretations- und Auswertungsobjektivität wurden sowohl für die automatisierte als auch die halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung alle Datensätze auf ihre Intrarater-Reliabilität mittels Kappa-Test nach Cohen geprüft. Es ergaben sich Werte von $\kappa = 0,93$ (automatisierte Gefäßpfaderkennung) und $\kappa = 0,96$ (halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung). Dies geht laut Landis et al mit einer sehr guten Intrarater-Reliabilität einher.[42]

6. Diskussion

Eine sichere Anwendung der 3D-Navigation bei Prostataarterienembolisation ist nur auf dem Boden einer optimalen Bildqualität möglich. Diese wird durch eine gute Gefäßkontrastierung bis in die unmittelbare Organnähe bei möglichst geringer Artefaktausprägung definiert. Ein weiterer wichtiger Therapieaspekt ist die Patientensicherheit durch Schmerzvermeidung, Minimierung von kontrastmittelinduzierten Nebenwirkungen und Verkürzung der Untersuchungsdauer, da hiermit auch eine geringere Strahlenbelastung für den Patienten einhergeht. Um diesen Anforderungen zu entsprechen, gilt es, eine optimale Gefäßdarstellung mit möglichst geringer jedoch noch ausreichender Kontrastmittelkonzentration zu erzeugen.

Die vorliegende Auswertung zeigt eine signifikante Zunahme von Aufhärtingsartefakten bei steigender Kontrastmittelkonzentration. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen lokaler Jodkonzentration und der Abschwächung von Röntgenstrahlung [25]. Dem liegt eine wellenlängenabhängige Absorption polychromatischer Strahlung zugrunde, wodurch die aufgehärtete Strahlung zu hohen Intensitäten am Detektor führt und auf dem Bild durch dunkle Streifen in Erscheinung tritt.[38]

Die Ergebnisse dieser Auswertung lassen sich mit vorangegangenen Studien gut in Einklang bringen. [43,44,70] So sprechen sie beispielsweise sowohl Loffroy et al. als auch Lucatelli et al. für den Einsatz verdünnten Kontrastmittels zur Gefäßdarstellung aus, um vermehrte Aufhärtingsartefakte zu vermeiden.

Der gezeigte Zusammenhang hat Auswirkungen auf die korrekte Rekonstruktion des gesuchten Gefäßpfades für die 3D-Navigation. Die prostataversorgenden Gefäße zeichnen sich durch einen kurvigen und individuellen Verlauf aus. Mit zunehmender Artefaktbildung können beispielsweise eng benachbarte Gefäßgrenzen durch die Software nicht mehr sicher differenziert werden. Dieses sogenannte „kissing-vessel-Phänomen“ führt zur Berechnung eines falschen Gefäßpfades und muss dann durch den Radiologen erkannt und manuell ausgebessert werden.

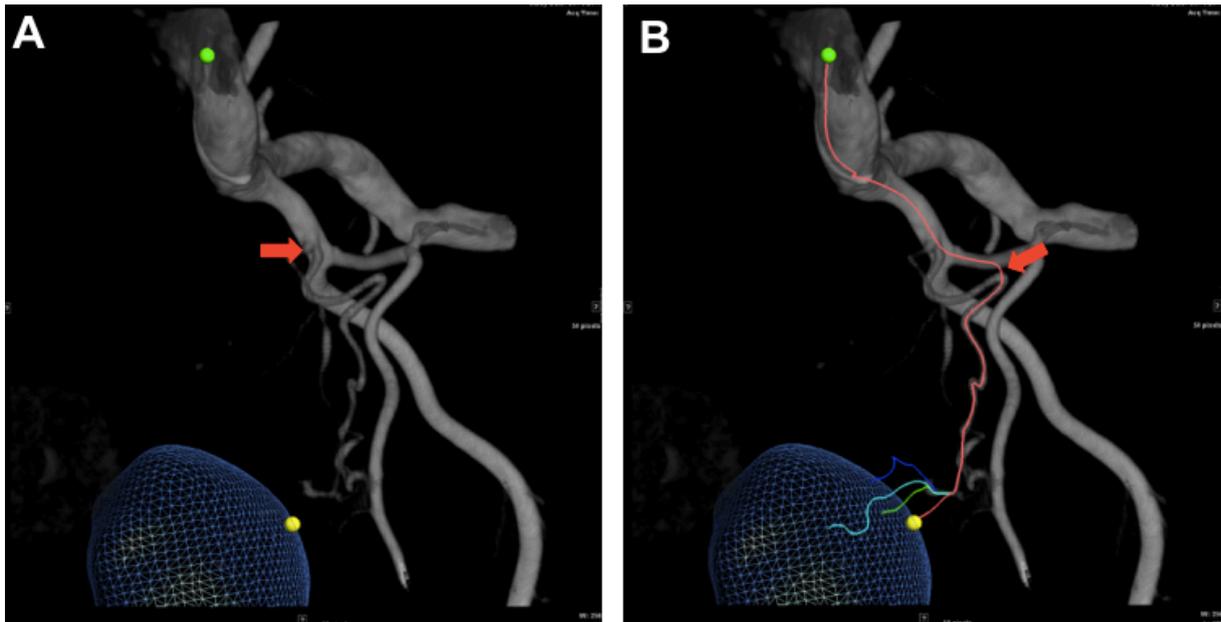


Abbildung 6-1 Kissing-vessel Phänomen

A Markierung des Abgangs der A. prostatica (Typ I nach Assis et al.) **B** Darstellung der falschen Berechnung, bedingt durch eine anatomische Nähe der beiden benachbarten Gefäße

Durch akkumuliertes Kontrastmittel traten darüber hinaus noch vermehrt Artefakte auf Höhe der Katheterspitze auf. Da sich diese jedoch außerhalb des zu untersuchenden Areals befanden, spielten sie in der Auswertung der Datensätze nur eine untergeordnete Rolle.

Neben zunehmenden Aufhärungsartefakten hat eine hohe Kontrastmittelkonzentration auch ein signifikant gehäuftes Auftreten von Injektionsschmerzen zur Folge. Der verantwortliche Pathomechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, man geht jedoch von einem multifaktoriellen Geschehen aus. In diesem Zusammenhang berichten Masui et al. über eine Vasodilatation als Folge einer kontrastmittelbedingten Veränderung der intravasalen Osmolarität sowie von einer direkten Reaktionen des Kontrastmittels mit der Gefäßwand [47].

Aus Schmerzen resultieren vermehrt unkontrollierte Patientenbewegungen. Dies nimmt Einfluss auf die Qualität der Untersuchung durch inkonsistente Daten während der Akquisition.[45] Patientenbewegungen sind, bei einer relativ langen Aufnahmezeit von acht Sekunden, ein bekanntes Problem von CBCT-Aufnahmen. Abhängig von der untersuchten Region handelt es sich bei den typischen Bewegungen um unwillkürliche Faktoren wie Herzaktionen oder Darmperistaltik, Atembewegungen bei mangelnder Mitarbeit des Patienten oder Bewegungen im Rahmen von Unwohlsein und Schmerz.[36,64] Durch die anatomische Lage der Prostata fallen Herzaktionen, Darmperistaltik und Atmung nicht ins Gewicht. Neben dem grundsätzlichen Ziel, dem Patienten keine unnötigen Schmerzen

zuzufügen, kann also durch eine adäquate Anpassung der Kontrastmittelkonzentration auch eine Optimierung der Bildqualität durch Minimierung von Bewegungsartefakten erreicht werden.

Eine weitere Folge von unkontrollierten Patientenbewegungen ist eine inadäquate Überlagerung von CBCT- und Durchleuchtungsaufnahmen. Die präzise Überlagerung ist bei der 3D-Navigation jedoch eine grundlegende Voraussetzung für die korrekte Erstellung der 3D-Roadmap. Sie kann manuell ausgeglichen werden, geht jedoch dementsprechend mit einer verlängerten Untersuchungsdauer einher.

Auch das Auftreten kontrastmittelassoziierter Nebenwirkungen ist ein relevanter Faktor bei der Suche nach der sinnvollsten Kontrastmittelkonzentration. So ist beispielsweise das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie (CIN) wesentlich von der injizierten Kontrastmittelmenge abhängig.[6] Durch die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und durch eine renale Vasokonstriktion kann es zu einem vorübergehenden Anstieg des Serumkreatinins innerhalb des ersten Tages mit einem Maximum bis zum fünften postinterventionellen Tag kommen. Dies führt in bis zu dreißig Prozent der Fälle zu einer dauerhaften Nierenschädigung.[24] Das Risiko einer CIN ist bei vorbestehender Niereninsuffizienz deutlich erhöht. Dies gewinnt vor allem in Hinblick auf das hohe Durchschnittsalter des vorliegenden Patientenkollektivs mit entsprechend häufig vorkommenden Begleiterkrankungen an Bedeutung.

Ein mit Biguaniden behandelter Diabetes mellitus birgt in Kombination mit einer Kontrastmittelgabe ebenfalls Risiken für den Patienten, da eine vorübergehende CIN die renale Ausscheidung der Biguanide reduziert und so zu einer Laktatazidose führen kann.[6] Ferner können anaphylaktoide Reaktionen durch eine Kontrastmittelgabe hervorgerufen werden. Das Kontrastmittel interagiert dabei direkt mit Mastzellen, aktiviert basophile Granulozyten und führt so dosisabhängig zu einer Histaminfreisetzung.[52]

In der vorliegenden Studie zeigt die 30%ige Kontrastmittellösung gegenüber der 50- und 70%igen Kontrastmittellösung zwar Vorteile bezüglich eines geringeren Artefaktniveaus, schmerzloser Kontrastmittelinjektion und einer Risikoreduktion von kontrastmittelassozierten Nebenwirkungen, allerdings konnte nur eine schlechtere Gefäßkontrastierung erzeugt werden. Dies ist eine Konsequenz des bekannten linearen Zusammenhangs von Jodkonzentration und intravasalem Röntgendichteanstieg.[33] Ein ausreichender Gefäßkontrast ist Voraussetzung, um Anastomosen und Mehrfachversorgungen erkennen zu

können. Nur so können Fehlembolisationen effektiv vermieden und gute Langzeitergebnisse - durch Embolisation aller versorgenden Gefäße - erzielt werden.

Eine ungenügende Kontrastierung kann außerdem durch notwendige Wiederholungsaufnahmen zu einer längeren Untersuchungsdauer führen, woraus unweigerlich eine höhere Strahlenbelastung für Untersucher und Patienten resultiert.

Neben der Kontrastmittelmenge pro Zeiteinheit nehmen noch weitere Faktoren Einfluss auf die Intensität des Gefäßkontrastes. Einerseits nimmt der Gefäßdurchmesser in der Peripherie immer weiter ab, sodass weniger Kontrastmittel für eine gleichbleibende Kontrastierung notwendig ist, andererseits steht dieser Wirkung ein fortwährender Verdünnungsprozess durch einen sich immer weiter verzweigenden Gefäßbaum entgegen, da sich hierdurch der kumulative Gefäßdurchmesser kontinuierlich vergrößert. Auch der Einstrom von nichtkontrastiertem Blut verstärkt die Verdünnung des injizierten Kontrastmittels. Da die Menge des einströmenden Blutes vom Herzzeitvolumen abhängt [25], wäre hier grundsätzlich ein Zusammenhang mit einem beispielsweise durch Injektionsschmerzen hervorgerufenem Anstieg des Herzzeitvolumens denkbar. Ein solcher möglicher Zusammenhang nimmt jedoch durch die relativ weit distal liegende Katheterposition nur einen geringen Stellenwert ein.

Die Auswertung der vorliegenden Daten zeigt einen schlechteren Gefäßkontrast bei Verwendung niedriger Kontrastmittelkonzentrationen, wobei dieser Effekt auf Höhe des Femurkopfes am deutlichsten wird und sich auch nur dort eine Signifikanz nachweisen lässt. Dies lässt sich vor dem Hintergrund oben aufgeführter Überlegungen gut begründen, da eine höhere Kontrastmittelkonzentration dem Verdünnungseffekt durch den zunehmenden Gesamtdurchmesser der Gefäße entgegenwirkt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt für eine erfolgreiche und sichere PAE ist die eindeutige Differenzierung zwischen tatsächlich prostataversorgenden Gefäßen und solchen, die zwar eine anatomische Nähe zur Organgrenze aufweisen, jedoch keine versorgenden Äste abgeben. Diese Unterscheidung ist essentiell zur Identifizierung falsch positiver Gefäßmarkierungen sowie zur Risikominimierung von Fehlembolisationen. In der vorliegenden Auswertung zeigen sich nicht signifikante Tendenzen auf einen Zusammenhang von Kontrastmittelkonzentration und nachweisbaren Gefäßverläufen bis in das Parenchym. Die sichere Gefäßdarstellung bis in das Parenchym ist abhängig von der Bildqualität, die ihrerseits von Gefäßkontrast und Artefaktniveau kurz vor Eintritt in das Organ

beeinflusst wird. In dieser Arbeit wird für beide genannten Teilaspekte ein signifikanter Einfluss der Kontrastmittelkonzentration gezeigt.

Alles in allem kann kein signifikanter Einfluss der Kontrastmittelkonzentration auf die technische Erfolgsrate der 3D-Navigation gezeigt werden. Es ergibt sich jedoch durch gehäuftes Auftreten nicht verwertbarer Ergebnisse unter der Verwendung 30%iger Kontrastmittellösung eine Tendenz. Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Signifikanznachweis ist einerseits die Größe des Patientenkollektivs, andererseits scheinen auch noch weitere Faktoren die technische Erfolgsrate zu beeinflussen. So nehmen auch die Art der Zielmarkierung, die individuelle Gefäßanatomie mit typischen Fehlerquellen für die 3D-Navigation und die im Verlauf zunehmende Erfahrung des Untersuchers Einfluss auf den Verlauf der PAE.

Bei der Markierung des Zielvolumens stehen dem Untersucher die automatisierte und die halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung zur Verfügung. Während die automatisierte Gefäßpfaderkennung in einigen Fällen kein prostataversorgendes Gefäß analysieren kann, wird der entsprechende Gefäßpfad durch die halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung fehlerfrei dargestellt. Der limitierende Faktor für eine erfolgreiche Anwendung der 3D-Navigation ist hier also die Identifizierung des versorgenden Gefäßes und nicht die Berechnung des Gefäßpfades. Dies verdeutlicht erneut, wie wichtig ein ausreichender Gefäßkontrast in der Peripherie ist. Die softwaregesteuerte Identifizierung einer Mehrfachversorgung kann hingegen nur durch die automatisierte Gefäßpfaderkennung erfolgen. Beim Einsatz der halbautomatisierten Gefäßpfaderkennung muss jedes prostataversorgende Gefäß gesondert durch den Radiologen markiert werden. Da bei unvollständiger Embolisation das Risiko einer Revaskularisation der Prostata steigt, ist die vollständige Erfassung der versorgenden Gefäße ausschlaggebend für einen nachhaltigen Behandlungserfolg.[9] Bei einer doppelten Gefäßversorgung – im Sinne eines jeweils eigenen Gefäßes für die zentrale und periphere Drüse – in immerhin 8% der Fälle [22] und einer regelhaften Prostataversorgung durch einen anteromedialen und posterolateralen Ast, gilt es diesen Aspekt in der Methodenwahl zur Zielmarkierung zu berücksichtigen.

Geringe Fehler, ohne dabei die Verwertbarkeit der Bilder einzuschränken, treten in insgesamt 31,25% aller Gefäßpfaderkennungen auf. Es lassen sich einige typische Fehlerquellen erkennen: Neben dem oben bereits beschriebenen kissing-vessel-Phänomen wird der transurethrale Blasenkatheter und auch Gefäße zur Samenblase immer wieder fälschlicherweise als prostataversorgende Gefäße eingestuft.

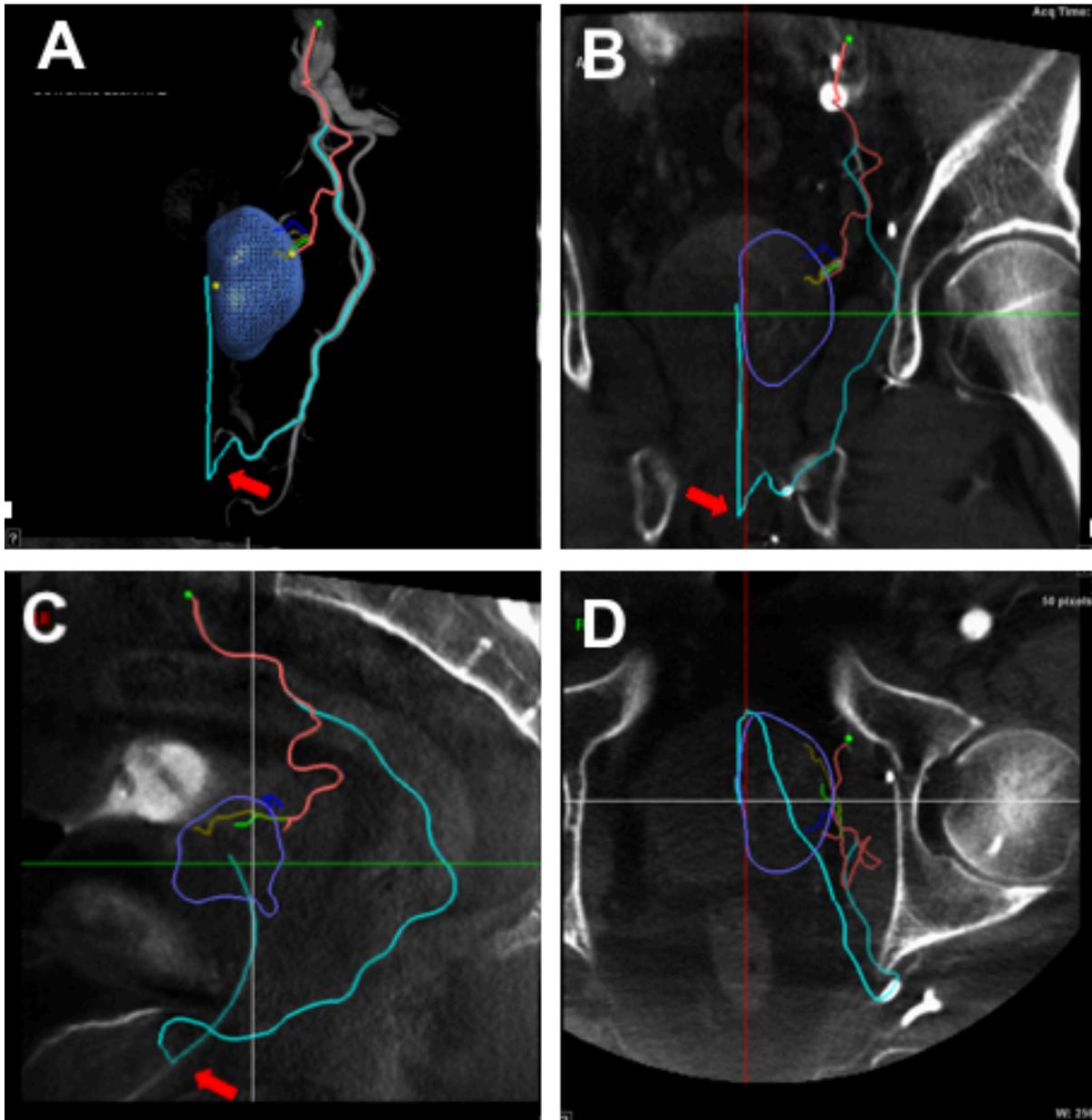


Abbildung 6-2 Fehlinterpertation Blasenkatheter

A Darstellung 3D-Roadmap mit Markierung (roter Pfeil) auf falsch berechneten Gefäßpfad durch Blasenkatheter mit passenden Schnittbildern in **B** Frontal- **C** Sagittal- und **D** Transversalebene

Durch die schlechte Abgrenzbarkeit des Prostataparenchyms zum umliegenden Gewebe ist auch die Markierung der Prostatagrenze sehr von der subjektiven Einschätzung des Untersuchers abhängig und hat somit wesentlichen Einfluss auf die technische Erfolgsrate. Dieser Umstand ist vor allem in den ersten CBCT-Aufnahmen ausschlaggebend, da zu diesem Zeitpunkt die renale Ausscheidung des Kontrastmittels noch nicht weit genug fortgeschritten ist und sich dementsprechend noch kein Kontrastmittel als Differenzierungshilfe in der Harnblase angesammelt hat. Iwazawa et al. veröffentlichen 2013 eine Studie über den Einfluss akkurater Tumormarkierung auf Sensitivität, Spezifität und Zielgenauigkeit von automatisierter Gefäßdetektionssoftware bei Chemoembolisationen hepatozellulärer Karzinome. In dieser Studie zeigt sich eine steigende Sensitivität und

abnehmende Spezifität bei großzügiger Markierung des Zielvolumens.[37] Übertragen auf die PAE würden bei großzügig eingezeichneter Prostatagrenze vermehrt falsch positive Gefäßmarkierungen auftreten, was eine Fehlinterpretation der Gefäßversorgung nach sich ziehen könnte. Bei zu eng gefasster Prostatagrenze hingegen wird eine mögliche Mehrfachversorgung der Prostata durch den Algorithmus nicht erfasst. Eine unvollständige Embolisation mit schlechteren Langzeitergebnissen wäre die Folge. Um bei dieser Auswertung eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Markierungen ausnahmslos durch denselben interventionellen Radiologen (15-jährige Interventionserfahrung und 5-jährige Erfahrung in Prostataarterienembolisationen) vorgenommen.

Die vorliegende Datenerhebung und -auswertung weist einige Limitationen auf. Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung mit einem Studienumfang von 40 Embolisationen. Dies ermöglicht nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation. Einige auf den Gefäßkontrast einflussnehmende Faktoren werden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Fleischmann et al. zeigten beispielsweise eine Reduktion der individuellen Variabilität des Gefäßkontrastes bei Anpassung der Kontrastmittelmenge an das Körpergewicht und den Blutdruck des Patienten.[25,35] Auch der Einfluss von Kontrastmittelresten der ersten Embolisationsseite auf die weitere Prozedur kann in der hiesigen Auswertung keine Berücksichtigung finden. Diesbezüglich diskutieren Iwazawa et al. bereits die Auswirkungen von Lipiodolresten auf hepatische Chemoembolisationen. Übertragen auf die PAE könnte eine stärkere Kontrastierung der Prostata nach kontralateraler Embolisation dem Untersucher die akkurate Markierung der Prostatagrenze erleichtern, da die Organgrenzen durch die verbliebenen Kontrastmittelreste deutlicher sichtbar sind.

Unter Berücksichtigung aller oben dargestellter Daten ergibt sich, dass die Verwendung einer 30%igen Kontrastmittellösung zu einer Einschränkung der Gefäßkontrastierung führt und so das Risiko von Fehlembolisationen und unzureichenden Langzeitergebnissen durch unentdeckte prostatistische Mehrfachversorgung erhöht. Dem stehen eine unerwünscht starker Schmerzreiz sowie eine ausgeprägte Artefaktbildung durch 70%iger Kontrastmittellösung gegenüber. Die Verwendung von 50%iger Kontrastmittellösung erzielt im Rahmen unserer Auswertung den bestmöglichen Kompromiss zwischen Artefaktbildung, Schmerzvermeidung und ausreichender Kontrastierung.

7. Literaturverzeichnis

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A (2003) The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 61:37–49
2. Abt D, Hechelhammer L, Müllhaupt G, Markart S, Güsewell S, Kessler TM, Schmid H-P, Engeler DS, Mordasini L (2018) Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial. *BMJ* k2338
3. Andrade G, Khoury HJ, Garzón WJ, Dubourcq F, Bredow MF, Monsignore LM, Abud DG (2017) Radiation Exposure of Patients and Interventional Radiologists during Prostatic Artery Embolization: A Prospective Single-Operator Study. *J Vasc Interv Radiol* 28:517–521
4. Bagla S, Rholl KS, Sterling KM, van Breda A, Papadouris D, Cooper JM, van Breda A (2013) Utility of Cone-Beam CT Imaging in Prostatic Artery Embolization. *J Vasc Interv Radiol* 24:1603–1607
5. Bagla S, Martin CP, van Breda A, Sheridan MJ, Sterling KM, Papadouris D, Rholl KS, Smirniotopoulos JB, van Breda A (2014) Early Results from a United States Trial of Prostatic Artery Embolization in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 25:47–52
6. Becker C (2007) Radiologisch praxisrelevante Prophylaxe und Therapie von Nebenwirkungen jodhaltiger Kontrastmittel. *Radiol* 47:768–773
7. Berges RR, Pientka L, Höfner K, Senge T, Jonas U (2001) Male Lower Urinary Tract Symptoms and Related Health Care Seeking in Germany.
8. Bilhim T, Tinto HR, Fernandes L, Martins Pisco J (2012) Radiological Anatomy of Prostatic Arteries. *Tech Vasc Interv Radiol* 15:276–285
9. Bilhim T, Pisco J, Rio Tinto H, Fernandes L, Campos Pinheiro L, Duarte M, Pereira JA, Oliveira AG, O'Neill J (2013) Unilateral Versus Bilateral Prostatic Arterial Embolization for Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Prostate Enlargement. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:403–411
10. Bilhim T, Pisco J, Pereira JA, Costa NV, Fernandes L, Campos Pinheiro L, Duarte M, Oliveira AG (2016) Predictors of Clinical Outcome after Prostate Artery Embolization with Spherical and Nonspherical Polyvinyl Alcohol Particles in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Radiology* 281:289–300
11. Boatta E, Jahn C, Canuet M, Garnon J, Ramamurthy N, Cazzato RL, Gangi A (2017) Pulmonary Arteriovenous Malformations Embolized Using a Micro Vascular Plug System: Technical Note on a Preliminary Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 40:296–301

12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2018) Mögliche Risiken bei der Anwendung finasteridhaltiger Arzneimittel sowie Empfehlungen zur Aufklärung Ihrer Patienten.
13. Camara-Lopes G, Mattedi R, Antunes AA, Carnevale FC, Cerri GG, Srougi M, Alves VA, Leite KRM (2013) The histology of prostate tissue following prostatic artery embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol* 39:222–227
14. Carnevale FC, Antunes AA, da Motta Leal Filho JM, de Oliveira Cerri LM, Baroni RH, Marcelino ASZ, Freire GC, Moreira AM, Srougi M, Cerri GG (2010) Prostatic Artery Embolization as a Primary Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia: Preliminary Results in Two Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33:355–361
15. Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM, Moreira AM, Antunes AA, Srougi M (2016) Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Versus Original and PErFecTED Prostate Artery Embolization (PAE) Due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Preliminary Results of a Single Center, Prospective, Urodynamic-Controlled Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 39:44–52
16. Carrafiello G, Ierardi AM, Duka E, Radaelli A, Floridi C, Bacuzzi A, de Bucourt M, De Marchi G (2016) Usefulness of Cone-Beam Computed Tomography and Automatic Vessel Detection Software in Emergency Transarterial Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 39:530–537
17. Chen C-B, Chou C-T, Chen Y-L (2017) Cone-beam CT findings during prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia-induced lower urinary tract symptoms: a case report. *BMC Urol* 17:
18. Chiaradia M, Radaelli A, Campeggi A, Bouanane M, De La Taille A, Kobeiter H (2015) Automatic Three-Dimensional Detection of Prostatic Arteries Using Cone-Beam CT during Prostatic Arterial Embolization. *J Vasc Interv Radiol* 26:413–417
19. Cindolo L, Pirozzi L, Fanizza C, Romero M, Tubaro A, Autorino R, De Nunzio C, Schips L (2015) Drug Adherence and Clinical Outcomes for Patients Under Pharmacological Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia: Population-based Cohort Study. *Eur Urol* 68:418–425
20. Clegg EJ (1955) The arterial supply of the human prostate and seminal vesicles. *J Anat* 89:209-216.2
21. Cornelis FH, Barral M, Jenoudet H, Boutault J-R, Zurlinden O (2020) Successful conservative management of non-targeted embolization of the penile glans after prostate artery embolization. *Diagn Interv Imaging* 101:617–618
22. de Assis AM, Moreira AM, de Paula Rodrigues VC, Harward SH, Antunes AA, Srougi M, Carnevale FC (2015) Pelvic Arterial Anatomy Relevant to Prostatic Artery Embolisation and Proposal for Angiographic Classification. *Cardiovasc Intervent Radiol* 38:855–861

23. DeMeritt JS, Elmasri FF, Esposito MP, Rosenberg GS (2000) Relief of Benign Prostatic Hyperplasia-related Bladder Outlet Obstruction after Transarterial Polyvinyl Alcohol Prostate Embolization. *J Vasc Interv Radiol* 11:767–770
24. Erley C (2007) Mit jodhaltigen Kontrastmitteln induzierte Nephropathie. *Radiol* 47:761–767
25. Fleischmann D, Kamaya A (2009) Optimal Vascular and Parenchymal Contrast Enhancement: The Current State of the Art. *Radiol Clin North Am* 47:13–26
26. Floridi C, Radaelli A, Abi-Jaoudeh N, Grass M, De Lin M, Chiaradia M, Geschwind J-F, Kobeiter H, Squillaci E, Maleux G, Giovagnoni A, Brunese L, Wood B, Carrafiello G, Rotondo A (2014) C-arm cone-beam computed tomography in interventional oncology: technical aspects and clinical applications. *Radiol Med (Torino)* 119:521–532
27. Frenk NE, Baroni RH, Carnevale FC, Gonçalves OMG, Antunes AA, Srougi M, Cerri GG (2014) MRI Findings After Prostatic Artery Embolization for Treatment of Benign Hyperplasia. *Am J Roentgenol* 203:813–821
28. Gao Y, Huang Y, Zhang R, Yang Y, Zhang Q, Hou M, Wang Y (2014) Benign Prostatic Hyperplasia: Prostatic Arterial Embolization versus Transurethral Resection of the Prostate—A Prospective, Randomized, and Controlled Clinical Trial. *Radiology* 270:920–928
29. Garcia-Monaco R, Garategui L, Kizilevsky N, Peralta O, Rodriguez P, Palacios-Jaraquemada J (2014) Human Cadaveric Specimen Study of the Prostatic Arterial Anatomy: Implications for Arterial Embolization. *J Vasc Interv Radiol* 25:315–322
30. Gonçalves OM, Carnevale FC, Moreira AM, Antunes AA, Rodrigues VC, Srougi M (2016) Comparative Study Using 100–300 Versus 300–500 μm Microspheres for Symptomatic Patients Due to Enlarged-BPH Prostates. *Cardiovasc Intervent Radiol* 39:1372–1378
31. Gul ZG, Kaplan SA (2019) BPH: Why Do Patients Fail Medical Therapy? *Curr Urol Rep* 20:40
32. Hale N, Choi K, Lohri J (2014) Primary Care Evaluation and Treatment of Men With Lower Urinary Tract Symptoms. *J Am Osteopath Assoc* 114:566–571
33. Hittmair K, Wunderbaldinger P, Fleischmann D (1999) Bolusoptimierte CT-Angiographie. *Radiol* 39:93–99
34. Höfner K, Bach T, Berges R, Bschleipfer T, Dreikorn K, Madersbacher S, Michel M, Oelke M, Reich O, Tschuschke C (2014) Leitlinie zur Therapie des benignen Prostatasyndroms der Qualität S2e.
35. Hosokawa S, Kawai N, Sato M, Minamiguchi H, Nakai M, Nishioku T, Sonomura T, Matsumoto H, Masuo O, Itakura T (2012) Optimal contrast material concentration for distinguishing among carotid artery lumen, carotid stent, and neck in cone-beam computed tomography during carotid angiography: basic and clinical studies. *Jpn J Radiol* 30:358–364

36. Iwazawa J, Ohue S, Mitani T, Abe H, Hashimoto N, Hamuro M, Nakamura K (2009) Identifying Feeding Arteries During TACE of Hepatic Tumors: Comparison of C-Arm CT and Digital Subtraction Angiography. *Am J Roentgenol* 192:1057–1063
37. Iwazawa J, Ohue S, Hashimoto N, Mitani T (2014) Accuracy of software-assisted detection of tumour feeders in transcatheter hepatic chemoembolization using three target definition protocols. *Clin Radiol* 69:145–150
38. Kerkfeld V (2019) Ausmaß der Metallartefaktbildung um Dentalimplantate bei Röntgenuntersuchungen mittels Digitaler Volumetomographie.
39. Kisilevzky N, Laudanna Neto C, Cividanes A (2016) Ischemia of the Glans Penis following Prostatic Artery Embolization. *J Vasc Interv Radiol* 27:1745–1747
40. Kovács A (2017) Prostataarterienembolisation (PAE): Technik und Ergebnisse. *Radiol* 57:641–651
41. Laborda A, De Assis AM, Ioakeim I, Sánchez-Ballestín M, Carnevale FC, De Gregorio MA (2015) Radiodermatitis After Prostatic Artery Embolization: Case Report and Review of the Literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 38:755–759
42. Landis JR, Koch GG (1977) The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 33:159
43. Loffroy R, Lin M, Rao P, Bhagat N, Noordhoek N, Radaelli A, Blijd J, Geschwind J-F (2012) Comparing the Detectability of Hepatocellular Carcinoma by C-Arm Dual-Phase Cone-Beam Computed Tomography During Hepatic Arteriography With Conventional Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:97–104
44. Lucatelli P, Corona M, Argirò R, Anzidei M, Vallati G, Fanelli F, Bezzi M, Catalano C (2015) Impact of 3D Rotational Angiography on Liver Embolization Procedures: Review of Technique and Applications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 38:523–535
45. Marchant TE, Price GJ, Matuszewski BJ, Moore CJ (2011) Reduction of motion artefacts in on-board cone beam CT by warping of projection images. *Br J Radiol* 84:251–264
46. Margreiter M, Shariat S (2016) Benigne Prostatahyperplasie (BPH) und benignes Prostatasyndrom (BPS). Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-39940-4_138
47. Masui T, Katayama M, Kobayashi S, Sakahara H (2005) Intravenous Injection of High and Medium Concentrations of Computed Tomography Contrast Media and Related Heat Sensation, Local Pain, and Adverse Reactions: *J Comput Assist Tomogr* 29:704–708
48. Miller DL, Balter S, Dixon RG, Nikolic B, Bartal G, Cardella JF, Dauer LT, Stecker MS (2012) Quality Improvement Guidelines for Recording Patient Radiation Dose in the Medical Record for Fluoroscopically Guided Procedures. *J Vasc Interv Radiol* 23:11–18

49. Miyayama S, Yamashiro M, Ogi T, Kayahashi M, Kawamura K, Yoshida M, Terada T, Kosugi I (2015) Usefulness of automated feeder-detection software for identification of access routes to small pancreaticoduodenal artery aneurysms during embolotherapy. *Vascular* 23:663–667
50. Moreira AM, Marques CFS, Antunes AA, Nahas CSR, Nahas SC, de Gregorio Ariza MÁ, Carnevale FC (2013) Transient Ischemic Rectitis as a Potential Complication after Prostatic Artery Embolization: Case Report and Review of the Literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:1690–1694
51. Moreira AM, de Assis AM, Carnevale FC, Antunes AA, Srougi M, Cerri GG (2017) A Review of Adverse Events Related to Prostatic Artery Embolization for Treatment of Bladder Outlet Obstruction Due to BPH. *Cardiovasc Intervent Radiol* 40:1490–1500
52. Müller-Werdan U, Werdan K Der anaphylaktische Schock. 15
53. Philips Medical Systems Nederland B.V. (2013) Gebrauchsanweisung Philips EmboGuide Grundfunktionen Version 1.0.
54. Pisco J, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Rio Tinto H, Fernandes L, Vaz Santos V, Oliveira AG (2013) Prostatic Arterial Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia: Short- and Intermediate-term Results. *Radiology* 266:668–677
55. Pisco JM, Rio Tinto H, Campos Pinheiro L, Bilhim T, Duarte M, Fernandes L, Pereira J, Oliveira AG (2013) Embolisation of prostatic arteries as treatment of moderate to severe lower urinary symptoms (LUTS) secondary to benign hyperplasia: results of short- and mid-term follow-up. *Eur Radiol* 23:2561–2572
56. Pisco JM, Bilhim T, Pinheiro LC, Fernandes L, Pereira J, Costa NV, Duarte M, Oliveira AG (2016) Medium- and Long-Term Outcome of Prostate Artery Embolization for Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: Results in 630 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 27:1115–1122
57. Puppala S (2010) Management of Post-embolization Syndrome. Springer London, London. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-1-84800-897-7_13
58. Ray AF, Powell J, Speakman MJ, Longford NT, DasGupta R, Bryant T, Modi S, Dyer J, Harris M, Carolan-Rees G, Hacking N (2018) Efficacy and safety of prostate artery embolization for benign prostatic hyperplasia: an observational study and propensity-matched comparison with transurethral resection of the prostate (the UK-ROPE study). *BJU Int* 122:270–282
59. Riesenbeck D, Höller U (2018) Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie: Auszug aus der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“. *Best Pract Onkol* 13:276–285
60. Rohde V, Katalinic A, Wasem J, Aidelsburger P (2007) Prostataerkrankungen. Robert Koch-Inst, Berlin

61. Roosen A, Gratzke C, Herrlemann A, Magistro G, Strittmatter F, Weinhold P, Tritschler S, Stief CG (2013) Ätiologie und Pathophysiologie der benignen Prostatahyperplasie. *Urol* 52:186–192
62. Schnapauff D, Maxeiner A, Wieners G, Denecke T, Hamm B, Gebauer B, Jonczyk M (2020) Semi-automatic prostatic artery detection using cone-beam CT during prostatic arterial embolization. *Acta Radiol* 61:1116–1124
63. Schott P, Katoh M, Fischer N, Freyhardt P (2019) Radiation Dose in Prostatic Artery Embolization Using Cone-Beam CT and 3D Roadmap Software. *J Vasc Interv Radiol* 30:1452–1458
64. Schulze R, Heil U, Groß D, Bruellmann D, Dranischnikow E, Schwanecke U, Schoemer E (2011) Artefacts in CBCT: a review. *Dentomaxillofacial Radiol* 40:265–273
65. Seethaler AC (2010) Experimentelle Untersuchungen zum Einfluss der Dosisreduktion auf die Bildqualität der Cone-Beam CT-Option mobiler Röntgen C-Bögen. Universität Tübingen URL: <https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/handle/10900/45663>
66. Somani BK, Hacking N, Bryant T, Coyne J, Flowers D, Harris M, Dyer J (2014) Prostate artery embolization (PAE) for benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 114:639–640
67. Sun F, Sánchez FM, Crisóstomo V, Lima JR, Luis L, García-Martínez V, López-Sánchez C, Usón J, Maynar M (2008) Benign Prostatic Hyperplasia: Transcatheter Arterial Embolization as Potential Treatment—Preliminary Study in Pigs. *Radiology* 246:783–789
68. Sun F, Sánchez FM, Crisóstomo V, Díaz-Güemes I, López-Sánchez C, Usón J, Maynar M (2011) Transarterial Prostatic Embolization: Initial Experience in a Canine Model. *Am J Roentgenol* 197:495–501
69. Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C, Sánchez FM (2016) Prostatic Artery Embolization (PAE) for Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Part 1, Pathological Background and Clinical Implications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 39:1–7
70. Terabe M, Ichikawa H, Kato T, Koshida K (2014) Artifacts caused by insufficient contrast medium filling during C-arm cone-beam CT scans: a phantom study. *Radiol Phys Technol* 7:25–34
71. Torres D, Costa NV, Pisco J, Pinheiro LC, Oliveira AG, Bilhim T (2019) Prostatic Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia: Prospective Randomized Trial of 100–300 μm versus 300–500 μm versus 100- to 300- μm + 300- to 500- μm Embospheres. *J Vasc Interv Radiol* 30:638–644
72. Wang M, Zhang G, Yuan K, Duan F, Yan J, Wang Y (2015) Seminal Vesicle Ischemia: An Unusual Complication Occurring after Prostatic Artery Embolization for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 26:1580–1582

73. Wang MQ, Zhang JL, Xin HN, Yuan K, Yan J, Wang Y, Zhang GD, Fu JX (2018) Comparison of Clinical Outcomes of Prostatic Artery Embolization with 50- μ m Plus 100- μ m Polyvinyl Alcohol (PVA) Particles versus 100- μ m PVA Particles Alone: A Prospective Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol* 29:1694–1702
74. Zaarour Y, Kobeiter H, Derbel H, Vitellius M, Ridouani F, You K, Touma J, Cochennec F, Desgranges P, Tacher V (2020) Immediate and 1-year success rate of type 2 endoleak treatment using three-dimensional image fusion guidance. *Diagn Interv Imaging* 101:589–598
75. Zhang JL, Yuan K, Wang MQ, Yan JY, Wang Y, Zhang GD (2018) Seminal vesicle abnormalities following prostatic artery embolization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol* 18:

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1 Aufbau CBCT	12
Abbildung 2-2 Angiographieeinheit AlluraClarity FD20-15	13
Abbildung 2-3 3D-Roadmap	14
Abbildung 4-1 Digitale Subtraktionsangiographie Prostata	19
Abbildung 4-2 Artefaktniveau in Abhängigkeit der Kontrastmittelkonzentration.....	21
Abbildung 4-3 Markierung für voll- und halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung.....	23
Abbildung 5-1 Injektionsschmerz.....	26
Abbildung 5-2 Diagnostische Verwertbarkeit	28
Abbildung 5-3 Artefaktniveau Katheterspitze	30
Abbildung 5-4 Artefaktniveau Foramen obturatorium.....	32
Abbildung 5-5 Artefaktniveau Femurkopf.....	34
Abbildung 5-6 Gefäßkontrast Katheterspitze	36
Abbildung 5-7 Gefäßkontrast Foramen obturatorium.....	38
Abbildung 5-8 Gefäßkontrast Femurkopf.....	40
Abbildung 5-9 Gefäßdarstellung bis in das Prostataparenchym.....	42
Abbildung 5-10 Automatisierte Gefäßpfaderkennung	45
Abbildung 5-11 Halbautomatisierte Gefäßpfaderkennung	47
Abbildung 6-1 Kissing-vessel Phänomen	49
Abbildung 6-2 Fehlinterpretation Blasenkatheter	53

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1	Verlauf der A. vesicalis inferior nach Assis et al.	7
Tabelle 4-1	Übersicht Patientenkollektiv	17
Tabelle 4-2	Injektionsschmerz bei Kontrastmittelgabe	20
Tabelle 4-3	Allgemeine diagnostische Verwertbarkeit der Bilder.....	20
Tabelle 4-4	Artefaktniveau	21
Tabelle 4-5	Gefäßkontrast	21
Tabelle 4-6	Gefäßdarstellung bis in das Parenchym.....	22
Tabelle 4-7	Ergebnisbeurteilung der 3D-Navigation.....	23
Tabelle 5-1	Gruppenunspezifische Ergebnisse: Injektionsschmerz.....	25
Tabelle 5-2	Gruppenspezifische Ergebnisse: Injektionsschmerz.....	26
Tabelle 5-3	Gruppenunspezifische Ergebnisse: diagnostische Verwertbarkeit.....	27
Tabelle 5-4	Gruppenspezifische Ergebnisse: diagnostische Verwertbarkeit.....	27
Tabelle 5-5	Gruppenunspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Katheterspitze	29
Tabelle 5-6	Gruppenspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Katheterspitze.....	29
Tabelle 5-7	Gruppenunspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Foramen obturatorium.....	31
Tabelle 5-8	Gruppenspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Foramen obturatorium.....	31
Tabelle 5-9	Gruppenunspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Femurkopf.....	33
Tabelle 5-10	Gruppenspezifische Ergebnisse: Artefaktniveau Femurkopf	33
Tabelle 5-11	Gruppenunspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Katheterspitze	35
Tabelle 5-12	Gruppenspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Katheterspitze	35
Tabelle 5-13	Gruppenunspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Foramen obturatorium.....	37
Tabelle 5-14	Gruppenspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Foramen obturatorium.....	37
Tabelle 5-15	Gruppenunspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Femurkopf.....	39
Tabelle 5-16	Gruppenspezifische Ergebnisse: Gefäßkontrast Femurkopf.....	39
Tabelle 5-17	Gruppenunspezifische Ergebnisse: Gefäßdarstellung bis in das Parenchym.....	41
Tabelle 5-18	Gruppenspezifische Ergebnisse: Gefäßdarstellung bis in das Parenchym.....	41

Tabelle 5-19	Zusammenfassung der technischen Erfolgsrate bei automatisierter Gefäßdetektionen	43
Tabelle 5-20	Gruppenspezifische Ergebnisse der technischen Erfolgsrate bei automatisierter Gefäßdetektion	44
Tabelle 5-21	Zusammenfassung der technischen Erfolgsrate bei halbautomatisierter Gefäßpfaddetektion.....	46
Tabelle 5-22	Gruppenspezifische Ergebnisse der technischen Erfolgsrate bei halbautomatisierter Gefäßpfaddetektion.....	46

10. Abkürzungsverzeichnis

AWMF ..	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOO	Blasenauslassobstruktion
BPE	Benigne Prostatavergrößerung
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPS	benignes Prostatasyndrom
CBCT	<i>Cone-Beam CT</i>
CIN	kontrastmittelinduzierte Nephropathie
DAP	Dosisflächenprodukt
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
FBD	Flachbilddetektor
ICIQ	International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire
IIEF-5	Internationaler Fragenbogen zu Erektionsbeschwerden
IPSS	International Prostate Symptom Score
KM	Kontrastmittel
LUTS	Lower Urinary Tract Syndroms
oAE	offene Adenomenukleation
PAE	Prostataarterienembolisation
PCHM	Polyzenummantelte Hyrdogel Mikrosphären
PErFecTED	Proximal Embolization First, Then Embolize Distal
PES	Postembolisations-Syndrom
PVA	Polyvinyl-Alkohol-Partikel
QoL	Quality of Life
TAGM	Trisacryl-Gelatine-Mikrosphären
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata

11. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Marcus Katoh für die Bereitstellung dieses interessanten Themas, die stets angenehme Betreuung, das kontinuierliche Interesse an der Arbeit und die vielen wertvollen fachlichen Anregungen.

Ohne die Hilfe und zeitintensive Betreuung von Dr. Peter Schott bei der Datenerhebung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Auch bei ihm möchte ich mich hier nochmals ausdrücklich bedanken.

Dr. Patrick Freyhardt hat mir durch seine ausgesprochen freundliche und kollegiale Art sehr geholfen, stets ein offenes Ohr für all meine Fragen gehabt und stand mir in vielen Momenten mit wichtigen Ratschlägen zur Seite.

Meiner Familie gebührt mein innigster Dank für ihre andauernde Unterstützung und ihr Verständnis.

12. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 28.02.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Marcus Katoh
Prof. Michael Stöckle