

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele

**Prädiktoren für die postinterventionelle Leberfunktion
nach transarterieller Chemotherapie bei Patienten
und Patientinnen mit hepatozellulärem Karzinom**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Stefanie Klabouch, geb. Kleinbach
aus Kirchheim unter Teck

Würzburg, September 2020



Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Götze
Korreferent: Prof. Dr. med. Andreas Buck
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21. April 2021

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern Sabine und Klaus Kleinbach
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
1. Einleitung	1
1.1. Einführung.....	1
1.2. Zielsetzung der Studie.....	2
2. Grundlagen	4
2.1. Die Leber.....	4
2.1.1. Funktion.....	4
2.1.2. Makroskopie und Topografie.....	4
2.1.3. Feinbau	5
2.1.4. Cytochrom P450 Enzyme	7
2.1.5. Leitungsbahnen	11
2.2. Leberzirrhose	11
2.3. Hepatozelluläres Karzinom	13
2.4. Transarterielle Chemoembolisation.....	16
2.5. Leberfunktionsdiagnostik.....	18
2.5.1. Statische und dynamische Leberfunktionstests.....	18
2.5.2. ¹³ C-Atemtests zur Bestimmung der Leberfunktion	21
2.6. ¹³ C-Methacetin-Atemtest – Mikrosomale Leberfunktion	24
2.6.1. Metabolismus und Grundlagen des ¹³ C-Methacetin-Atemtests	24
2.6.2. Durchführung und Auswertung des ¹³ C-Methacetin-Atemtests	25
2.6.3. Anwendungen des ¹³ C-Methacetin-Atemtests.....	26
3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden	27
3.1. Studiendesign	27
3.2. Studienablauf	27
3.3. Patienten und Patientinnen	28
3.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
3.3.2. Ethikkommission.....	29
3.3.3. Datenschutz.....	29
3.4. Material und Methoden.....	29
3.4.1. Testablauf ¹³ C-Methacetin-Atemtest	29
3.4.2. Nichtdispersive isotopenselektive Infrarotspektroskopie	30
3.4.3. Transarterielle Chemoembolisation.....	38

3.4.4.	Post-Computertomografie und Computertomografie-Volumetrie..	39
3.4.5.	Untersuchte Parameter.....	40
3.5.	Substrat ¹³ C-Methacetin.....	45
3.5.1.	Sicherheit von ¹³ C-Methacetin	46
3.6.	Statistik.....	47
3.6.1.	Bestimmung der Stichprobengröße.....	47
3.6.2.	Statistische Analyse.....	47
4.	Ergebnisse.....	51
4.1.	Patienten und Patientinnen	51
4.1.1.	Charakteristika der Patienten und Patientinnen	51
4.1.2.	Ätiologie der Lebererkrankung.....	52
4.1.3.	Computertomografie-Volumetrie	54
4.2.	Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf den ¹³ C- Methacetin-Metabolismus	56
4.3.	Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf Laborparameter.....	61
4.3.1.	Statische Leberfunktion	61
4.3.2.	Inflammation und Hämatologie	63
4.4.	Assoziation des ¹³ C-Methacetin-Metabolismus mit hepatischem Lipiodol®-Distributionsvolumen, Laborparametern und statischen Leberfunktionstests	66
4.5.	Assoziation der Labor- und Vitalparameter untereinander	71
4.6.	Analyse von Leberfunktion, Lebergesamtvolumen und hepatischem Lipiodol®-Distributionsvolumen bei Patienten und Patientinnen mit repetitiver transarterielle Chemoembolisation... ..	73
4.6.1.	Intraindividuelle Analyse von Leberfunktion und Lebergesamtvolumen	73
4.6.2.	Inter- und intraindividuelle Variation der Leberfunktion, des Lebergesamtvolumens und des hepatischen Lipiodol®- Distributionsvolumens.....	76
4.7.	Verlaufsbeobachtung in der Akutphase nach transarterieller Chemoembolisation.....	78
4.7.1.	Komplikationen	78
4.7.2.	Symptome, Vitalparameter	82
4.7.3.	Antibiotische Therapie	83
4.7.4.	Krankenhaustage.....	84
4.8.	Verlaufsbeobachtung drei Monate nach transarterieller Chemoembolisation.....	85

5. Diskussion	87
5.1. Patienten und Patientinnen	87
5.1.1. Charakteristika von Patienten und Patientinnen.....	87
5.1.2. Ätiologie der Lebererkrankung.....	87
5.1.3. Computertomografie-Volumetrie	88
5.2. Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf den ¹³ C-Methacetin-Metabolismus	89
5.3. Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf Laborparameter.....	94
5.3.1. Statische Leberfunktion	94
5.3.2. Inflammation und Hämatologie	98
5.3.3. ¹³ C-Methacetin-Metabolismus und Laborparameter im Vergleich.	99
5.4. Assoziation des ¹³ C-Methacetin-Metabolismus mit hepatischem Lipiodol®-Distributionsvolumen, Laborparametern und statischen Leberfunktionstests	100
5.5. Assoziation der Labor- und Vitalparameter untereinander	103
5.6. Analyse von Leberfunktion, Lebergesamtvolumen und hepatischem Lipiodol®-Distributionsvolumen bei Patienten und Patientinnen mit repetitiver transarterieller Chemoembolisation	104
5.7. Verlaufsbeobachtung in der Akutphase nach transarterieller Chemoembolisation.....	106
5.7.1. Komplikationen, Symptome und Vitalparameter.....	106
5.7.2. Antibiotische Therapie und Krankenhaustage.....	108
5.8. Verlaufsbeobachtung drei Monate nach transarterieller Chemoembolisation.....	109
5.9. Limitationen der Studie und weiterer Forschungsbedarf	111
5.10. Fazit und Ausblick	112
6. Zusammenfassung	116
7. Literaturverzeichnis	119
8. Abbildungsverzeichnis	136
9. Tabellenverzeichnis	138

Zusammenstellung der Publikationen dieser Studie

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
Abb	Abbildung
ACLF	Acute on chronic liver failure; Akut-auf-chronisches Leberversagen
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALD	Alcoholic Liver-Disease; Alkoholische Lebererkrankung
ALT	Alanin-Aminotransferase (=GPT)
AST	Aspartat-Aminotransferase (=GOT)
B	Regressionskoeffizient
BCLC	Barcelona-Clinic-Liver-Cancer
¹³C, ¹²C	Kohlenstoff mit der Atommasse 13 bzw. 12
Child	Child-Pugh-Stadium
¹³C-MBT	¹³ C-Methacetin-Atemtest
CO₂	Kohlenstoffdioxid
cPDR	Kumulative prozentuale Wiederfindungsrate
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CYP	Cytochrom P450
DOB	Delta-over-Baseline
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FC1	Fractional Coating 1 = (FCV+PCV)/TLV
FC2	Fractional Coating 2 = FCV/TLV
FCV	Fully Coated-Volume; Embolisiertes Lebervolumen mit Lipiodol®-Vollbeschlag
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatocellular carcinoma; Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
INR	International Normalized Ratio
IRMS	Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie

KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
m	Mittelwert
MELD	Model for End-Stage Liver-Disease
MMBR	Maximale-Methacetin-Metabolisierungsrate
n	Anzahl der Fälle
Na	Natrium
NDIRS	Nichtdispersive isotopenselektive Infrarotspektroskopie
PCV	Partial Coated-Volume, Embolisiertes Lebervolumen mit Lipiodol®-Teilbeschlag
PDB	Pee-Dee-Belemnite
PDR	Prozentuale Wiederfindungsrate
R²	Bestimmtheitsmaß
Range	Spannweite
r_p	Partieller Korrelationskoeffizient
r_s	Spearman's Rangkorrelationskoeffizient
SE	Standardfehler des Mittelwerts
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
Tab.	Tabelle
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TLV	Total-Liver-Volume; Lebergesamtvolumen
TTP	Time to Peak; Zeit bis zum Erreichen von DOB _{max}
VK	Variationskoeffizient
vs	versus

1. Einleitung

1. Einleitung

1.1. Einführung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist ein maligner Tumor des Leberparenchyms, der sich überwiegend auf dem Boden einer chronischen Leberzellerkrankung entwickelt. Die Erkrankungszahlen des HCC sind in den letzten Jahren weltweit angestiegen (Reau et al. 2012), sodass der Bedarf an effizienten Therapiemethoden steigt. Die Behandlung des HCC ist komplex und abhängig vom Grad der Leberfunktionseinschränkung und der Tumorbelastung. Das gemeinsame Ziel bei den zur Verfügung stehenden Therapiemethoden – wie beispielsweise die Radiofrequenzablation als kurative und die transarterielle Chemoembolisation (TACE) als palliative Therapieoption – ist die Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Minimierung des Risikos einer hepatischen Dekompensation. Um dieses Ziel zu erreichen, müssen die Erkrankten sorgfältig ausgewählt werden. Im Rahmen der Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Klassifikation werden Tumorcharakteristika wie Größe und Anzahl der Tumore, die Leberfunktion und der Allgemeinzustand (Performance-Status) berücksichtigt und jede BCLC-Stufe wird mit einer empfohlenen Therapiemethode gepaart (Reau et al. 2012). Die TACE stellt eine Erstlinientherapie bei inoperablem HCC im BCLC Stadium B dar. Diese birgt aber auch das Risiko einer Prognoseverschlechterung durch die Intervention selbst (EASL et al. 2012). Für betroffene Patienten und Patientinnen ist daher die Frage entscheidend, ob oder unter welchen Umständen sie durch das therapeutische Verfahren einer TACE eine starke Einschränkung ihrer Leberfunktion erfahren. Die Einschränkung ist mit zum Teil schwerwiegenden Komplikationen, wie hydropischer Dekompensation, systemischer Inflammation mit akutem Leberversagen oder fortgeschrittener portosystemischer Enzephalopathie, die die Prognose außerhalb der malignen Grunderkrankung signifikant verschlechtern können, verbunden. Insbesondere der Grad der Leberfunktionseinschränkung ist bei der Entscheidungsfindung dahingehend, wann eine Therapie angemessen ist und welche Therapie am erfolgreichsten sein wird, von Bedeutung. Derzeit verfügbare statische Leberfunktionstests wie z. B. die Bestimmung der Leberenzymaktivitäten korrelieren in

1. Einleitung

vielen Fällen nur unzureichend mit der metabolischen Leberfunktion (Sakka 2007). Unter den dynamischen Leberfunktionstests erweitern ^{13}C -Atemtests das diagnostische Spektrum für die quantitative Leberfunktionsprüfung bei akuten und chronischen Lebererkrankungen (Miele et al. 2013). Der ^{13}C -Methacetin-Atemtest (^{13}C -MBT) ist ein sensitiver nichtinvasiver Funktionstest zur Beurteilung der funktionellen Leberzellmasse, der Gesamtprognose und der Komplikationen bei Patienten und Patientinnen mit chronischen Lebererkrankungen (Goetze et al. 2007, Jordi Bruix 2010, Stravitz et al. 2015).

Um Komplikationen der TACE in Zukunft minimieren zu können, ist es von wesentlicher Bedeutung, Prädiktoren für das postinterventionelle Outcome zu finden (Lanza et al. 2017, Reau et al. 2012). Bisher gibt es keinen etablierten Test, der die verbleibende Leberfunktion und das individuelle Outcome nach TACE exakt vorhersagen kann. Weder für TACE noch für die selektive interne Radiotherapie (SIRT) existieren derzeit Studien zur Risikoprädiktion. Sollte sich eine nichtinvasive Methode, wie der ^{13}C -MBT und weitere in der Studie erfasste Parameter, zur Bestimmung der Leberfunktion, der Krankheitsaktivität und des Krankheitsverlaufes als zuverlässig erweisen, könnte in Zukunft der individuelle Nutzen des therapeutischen Verfahrens einer TACE abgeschätzt werden. Dadurch könnten die Therapieplanung und Intensität der TACE-Behandlung sinnvoller gesteuert werden.

1.2. Zielsetzung der Studie

Das Ziel dieser Studie ist die Etablierung des ^{13}C -MBT zur Beurteilung der postinterventionellen dynamischen Leberfunktion und Risikoabschätzung leberassoziierter Komplikationen nach der TACE. Dazu sollen neben der Messung der hepatozellulären Reserve mittels des ^{13}C -MBT auch statische Leberfunktionsparameter erfasst werden, um prospektiv den Kurzeiteffekt einer TACE bewerten zu können. Als primärer Studienendpunkt wird dabei der Abfall der oxidativen

1. Einleitung

Dealkylierungs-Kapazität der Leber, quantifiziert mittels ^{13}C -MBT, vor sowie ein und drei Tage nach TACE-Therapie definiert.

Um den Zusammenhang des funktionellen ^{13}C -MBT Ergebnis (DOB_{max} , $\text{cPDR}_{60\text{min}}$) mit CT-morphologischen und funktionellen Surrogatparametern nach TACE (embolisiertes Lebervolumen, inflammatorische Marker, Marker der Hepatozytenschädigung) in einem multiplen Regressionsmodell zu untersuchen, werden die folgenden Haupthypothesen generiert:

- (1) Die Reduktion der quantitativ mittels ^{13}C -MBT bestimmten Leberfunktion nach erfolgter TACE ist mit dem auf das Gesamtlebervolumen normierten embolisierten Lebervolumen assoziiert.
- (2) Die Reduktion der quantitativ mittels ^{13}C -MBT bestimmten Leberfunktion nach erfolgter TACE ist mit der systemischen Inflammationsantwort und Infektionskomplikationen assoziiert.
- (3) Die quantitativ mittels ^{13}C -MBT bestimmte Leberfunktion nach TACE hat sich aufgrund einer inflammationsabhängigen Cytochrom-Downregulation verändert.

In einem weiteren Schritt soll der prädiktive Wert des ^{13}C -MBT für das Auftreten von leberassoziierten Komplikationen untersucht werden.

2. Grundlagen

2. Grundlagen

2.1. *Die Leber*

2.1.1. **Funktion**

Als zentrales Organ für den Stoffwechsel und die Entgiftung hat die Leber vielfältige Funktionen. Zu den Stoffwechsellleistungen der Leber zählt zum einen die Bildung von Blut- und Gerinnungsproteinen. So wird in der Leber ein Großteil der Serumproteine synthetisiert: Albumin, Komponenten des Blutgerinnungssystems wie Prothrombin, Fibrinogen und Plasminogen sowie Proteine des Komplementsystems, die zu den Akute-Phase-Proteinen zählen. Mithilfe der Plasmaproteine (Komplementsystem, Akute-Phase-Proteine) sowie den phagozytierenden „Kupfferschen Sternzellen“ (Kupffer 1876), benannt nach K. W. von Kupffer, leistet die Leber einen Beitrag zur Immunabwehr. Aus dem Blut aufgenommene Aminosäuren werden unter anderem zur Bildung von Glutamin und Harnstoff genutzt. Zum anderen gehört die Synthese von Ketonkörpern, Triacylglycerinen und Cholesterin zu den Stoffwechsellleistungen. Weiterhin ist die Leber für die Konstanthaltung des Blutzuckerspiegels verantwortlich und dient als zentrales Synthese- und Speicherorgan für Glucose (Glykogenspeicher). Die Leber eines Erwachsenen kann bis zu 150 g Glykogen speichern (Heinrich et al. 2014). Eine weitere Funktion stellt die Entgiftung ausscheidungspflichtiger körpereigener und körperfremder Bestandteile dar. Mit der Bildung der Galle ermöglicht die Leber als exokrine Drüse die Ausscheidung und Fettverdauung. Ferner speichert sie fettlösliche Vitamine – insbesondere Vitamin A – und ist während der Fetalperiode ein zentrales Organ der Blutbildung (Aumüller et al. 2010, Drenckhahn et al. 2008, Moll et al. 2006).

2.1.2. **Makroskopie und Topografie**

Die Leber zählt mit ihrem Gewicht von 1200 bis 1800 g als größte Drüse des menschlichen Körpers. Sie macht damit 2 bis 3 % der Körpermasse eines erwachsenen Menschen aus. Äußerlich erscheint eine gesunde Leber in rotbrauner

2. Grundlagen

Farbe und weist beim Lebenden eine glatte, spiegelnde Oberfläche auf. Das intraperitoneal gelegene Organ von weicher Konsistenz ist äußerst druckempfindlich (Drenckhahn et al. 2008, Moll et al. 2006). Makroskopisch wird zwischen dem Lobus dexter (rechter Leberlappen) und dem Lobus sinister (linker Leberlappen) unterschieden, getrennt sind diese durch das Ligamentum falciforme. Unter dem Zwerchfell liegend bildet die Facies diaphragmatica den konvexen Teil der Leberoberfläche, während die Facies visceralis konkav erscheint und die Trennung zu den Eingeweiden darstellt (Moll et al. 2006). Die Area nuda ist ein kleiner Bezirk der Facies diaphragmatica, der fest mit dem Zwerchfell verwachsen und daher für die Atemverschieblichkeit der Leber verantwortlich ist. Mit Ausnahme der Area nuda, der Porta hepatis, der Fossa vesicae biliaris und dem Sulcus venae cavae ist der größte Teil der Leber vom viszeralem Peritoneum überzogen (Aumüller et al. 2010, Drenckhahn et al. 2008).

Neben der makroskopischen Gliederung kann die Leber in acht Segmente unterteilt werden. Wie bei der Lunge werden die Grenzen anhand der Verzweigungen der Blutgefäße und des Ductus hepaticus markiert, was eine blutungsarme Resektion einzelner Lebersegmente ermöglicht: Die transversale Grenze zwischen oberen und unteren Lebersegmenten bilden der linke und rechte Hauptstamm der Vena portae. Die drei Venae hepaticae verlaufen in den senkrechten Segmentgrenzen. Nach ihrer Blutversorgung zählen die Lebersegmente I bis V zum linken Leberlappen und die Segmente V bis VIII zum rechten Leberlappen (Drenckhahn et al. 2008).

2.1.3. **Feinbau**

Die Leber ist in charakteristische Einheiten von etwa 1 mm Durchmesser und 2 mm Höhe untergliedert, die als Lobuli hepatis („Leberläppchen“) bezeichnet werden. Sie werden von den Zentralvenen, den Endaufzweigungen der Lebervenen, umgeben. Die Läppchen weisen eine hexagonale bis polygonale Gestalt auf, sodass im Winkel zwischen mehreren Läppchen das periportale Feld als ein dreieckiger Bindegewebsspalt entsteht. In diesen Feldern verlaufen die Endäste

2. Grundlagen

der Vena portae und der Arteria hepatica (Arteriae und Venae interlobulares) gemeinsam mit den interlobulären Gallengängen als Trias hepatica (Glisson-Trias) (Lüllmann-Rauch 2009).

Je nach Betrachtungsweise des Lebergewebes werden drei verschiedene funktionelle Einheiten differenziert. Beim Lobulus hepatis, dem ‚klassischen‘ Leberläppchen, ist der anatomische Aspekt vordergründig. Im Mittelpunkt steht die Zentralvene. Diese wird von in Platten angeordneten Hepatozyten und blutführenden Sinusoiden umgeben. In der Wand der Sinusoide kommen drei Zellarten vor: Endothelzellen, Kupffer-Zellen und Ito-Zellen. Hier sollen nur die Ito-Zellen näher erwähnt werden, da diesen eine Bedeutung bei der Vermehrung des Bindegewebes zukommt. Neben der Speicherung des im Darm resorbierten Vitamin A sind sie für die Ausbildung der intralobulären Bindegewebsfasern verantwortlich (Lüllmann-Rauch 2009). Dem Kapitel 2.2 sei hier vorweggenommen, dass es bei Schädigung des Leberparenchyms z. B. durch Alkohol oder Hepatitisviren zu strukturellen Veränderungen in Form bindegewebiger Vernarbungen kommen kann, die für die Leberzirrhose charakteristisch sind (Drenckhahn et al. 2008). Unter einem funktionellen Gesichtspunkt ergibt sich das Portalläppchen mit zentral gelegenem periportalem Feld. Im Mittelpunkt der Betrachtung steht der Drüsencharakter der Leber hinsichtlich der exokrinen Sekretion von Galle. Der Leberazinus hingegen basiert auf metabolischen Zonen (Stoffwechselprozesse), die sich aus dem Gefäßverlauf und der daraus resultierenden Sauerstoffversorgung des Leberparenchyms ergeben (Moll et al. 2006). Die von Rappaport definierte Azinusstruktur ermöglicht ein tieferes Verständnis vieler pathologischer Befunde und soll daher etwas näher betrachtet werden. Dem rhombenartigen Leberazinus gehören Teile zweier benachbarter klassischer Läppchen an, wobei die Ecken jeweils von zwei gegenüberliegenden Venae centrales sowie zwei Portalfeldern gebildet werden. Drei metabolische Zonen, die jeweils eine geeignete Mikroumgebung für spezifische enzymatische und metabolische Aktivität schaffen, werden von der Peripherie zur Vena centralis von Blut durchflossen (Rappaport 1980). Die um das Portalfeld liegende Zone 1 des Leberparenchyms erhält nach Rappaport sauerstoff-, hormon- und nährstoffreicheres Blut als die um die Zentralvene liegende Zone 3. Die Zone 2 nimmt eine Zwischenstellung

2. Grundlagen

ein (Lüllmann-Rauch 2009). Hierzu ist vorweg anzumerken, dass auch die Cytochrom-P450-Gene im Azinus eine positionsabhängige Expression aufweisen, worauf im folgenden Kapitel ausführlicher eingegangen wird (siehe Kapitel 2.1.4). In der Zone 3 findet sich bevorzugt CYP3A, während CYP1A2, 2A, 2B und 2C gleichförmig über den Leberazinus verteilt sind (Palmer et al. 1992).

2.1.4. Cytochrom P450 Enzyme

Als Bestandteil eines Monooxygenasesystems sind Cytochrome P450 (CYPs) beim Menschen und anderen Säugetieren beschrieben, kommen aber auch in Bakterien und Pflanzen vor. Sie sind beim Menschen vor allem im endoplasmatischen Retikulum der Leber lokalisiert (Heinrich et al. 2014). In Bezug auf die Vielfalt und Menge der Cytochrome ist die Leber das Organ mit der höchsten Expression. Ein geringerer Anteil findet sich aber auch in extrahepatischem Gewebe wie Darm, Niere, Lunge, Gehirn und Plazenta (Oinonen et al. 1998). Als Hämoproteine werden sie anhand der langwelligsten Absorptionsbande im Bereich des sichtbaren Lichts eingeteilt. Cytochrom P450 bildet mit Kohlenmonoxid (CO) einen Komplex mit charakteristischem Absorptionsspektrum bei einem Maximum von 450 nm. Dies kommt im Namen der Enzyme zum Ausdruck (Nelson et al. 1996). Enzymatisch gesehen zählen die Cytochrom-Enzyme zu den Monooxygenasen (mischfunktionelle Oxygenasen), die ein Sauerstoffatom aus Sauerstoff (O₂) in ihr Substrat einführen. Das zweite Sauerstoffatom wird mithilfe eines reduzierten Coenzym zu Wasser (H₂O) reduziert (Heinrich et al. 2014). In der Regel sind die CYPs in der Membran des endoplasmatischen Retikulums verankert, einige auch in der mitochondrialen Innenmembran (Oinonen et al. 1998). Bruchstücke des endoplasmatischen Retikulums werden als ‚Mikrosomen‘ bezeichnet. Die CYPs sind demnach in der sogenannten ‚mikrosomalen Fraktion‘ enthalten. Im Rahmen der Biotransformation erfolgt die Oxidation als Teil der Phase-I-Reaktionen vor allem durch Cytochrom-P450-Isoenzyme. Während dieser biochemischen Umwandlungsprozesse wird die Wasserlöslichkeit erhöht und damit die biliäre und renale Ausscheidung der Metaboliten ermöglicht. Aufgrund der reichlichen und vielseitigen Enzymausstattung der Leberzellen finden hier die

2. Grundlagen

meisten Reaktionen der Biotransformation statt. In den späten 1980er-Jahren wurde das von Nerbert entwickelte Nomenklatursystem (Nebert et al. 1987) erstmals angewandt, was die Differenzierung der CYPs anhand ihrer Sequenzen erlaubte. Gene werden als Genfamilie klassifiziert, wenn zwischen ihnen eine Homologie von mindestens 40 % besteht. CYPs mit einem Anteil identischer Aminosäuren von mehr als 55 % bilden eine Subfamilie (Fricker et al. 2004). Derzeit sind über 50 humane P450-Enzyme beschrieben (Nelson 2009). Von den CYPs mit bekannter katalytischer Aktivität sind 15 an den Biotransformationsreaktionen von Xenobiotika – darunter Arzneimittel und Karzinogene – beteiligt und hauptsächlich den Cytochrom-P450-1-, -2-, und -3-Familien (CYP1, CYP2, CYP3) zugehörig. Endogene Verbindungen wie Steroide und Fettsäuren werden hingegen von den übrigen Cytochrom-Familien metabolisiert. Etwa 75 % des Metabolismus von Arzneimitteln kann auf lediglich drei CYPs (CYP3A4, 2D6, 2C9) zurückgeführt werden. Eine Gruppe aus 6 bis 7 CYPs ist für 90 bis 95 % des gesamten Arzneimittelstoffwechsels verantwortlich (Guengerich 2005, Nelson et al. 1996).

Die Inhibition und Induktion eines Isoenzym durch Pharmaka und die großen interindividuellen Unterschiede hinsichtlich Enzymausstattung und Enzymaktivität begründen die klinische Bedeutung des Arzneimittelstoffwechsels am Cytochrom-P450-System. Bei einem sogenannten ‚Poor Metabolizer‘ (langsamer Acetylierer) bestehen durch eine verminderte Enzymaktivität deutlich verstärkte Effekte entsprechender Pharmaka (Wehling et al. 2005). Unabhängig von dieser Pharmakokinetik besteht mit zunehmendem Alter – analog zur Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und des hepatischen Blutflusses – eine verminderte enzymatische Kapazität der CYP-Systeme (Burkhardt et al. 2010).

In **Tab. 1** ist eine Auswahl klinisch relevanter Pharmaka, Inhibitoren und Induktoren sowie die Genetik einiger relevanter humaner Cytochrom-P450-Isoformen aufgezeigt.

2. Grundlagen

Tab. 1: Beispiele humaner Cytochrom-P450-Isoformen mit einer Auswahl von Pharmaka, Inhibitoren, Induktoren und deren Genetik (Flockhart 2007, Rendic 2002)

CYP	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4,5,7
Substrate	Clozapin Imipramin Haloperidol Naproxen Tacrin Theophyllin	Diclofenac Fluvastatin Ibuprofen Lorsartan Torasemid Warfarin	Amitriptylin Citalopram Clopidogrel Diazepam Omeprazol Pantoprazol	Codein Duloxetin S-Metoprolol Propafenon Tramadol Venlafaxin	Amlodipin Clarithromycin Midazolam Ritonavir Simvastatin Tacrolimus
Inhibitoren	Amiodaron Cimetidin Efavirenz	Amiodaron Fluconazol Isoniazid	Fluoxetin Orale Kontrazeptiva	Bupropion Fluoxetin Amiodaron	Ritonavir Grapefruit Verapamil
Induktoren	Carbamazepin Grillfleisch Tabakrauch	Carbamazepin Johanniskraut Phenobarbital	Efavirenz Johanniskraut Ritonavir		Carbamazepin Johanniskraut Phenytoin
Genetik					
Chromosom	15	10	10	22	7
Poor Metabolizer		1–3 % der Europäer	3–5 % der Europäer, 15–20 % der Asiaten	5–10 % der Europäer	

Wie im vorangegangenen Kapitel (siehe Kapitel 2.1.3) erwähnt, finden sich ausgeprägte zonale Unterschiede im Verteilungsmuster der Cytochrome. Dabei wird CYP3A vorwiegend in der um die Zentralvene liegenden Zone 3 der Leberacini exprimiert – mit abnehmender Häufigkeit in Richtung Portalvene. Eine geringere Expressionsmenge und eine wesentlich homogenere Verteilung innerhalb der Leberzonen kennzeichnen CYP1A2 und Mitglieder der CYP2A-, CYP2B- und CYP2C-Subfamilien (Palmer et al. 1992). Vor dem Hintergrund der zonalen Verteilung von Enzymen und subzellulären Strukturen (metabolische Zonierung) wird die zonale Toxizität von Xenobiotika, die durch die CYPs metabolisiert werden, verständlich. So kommt es beispielsweise durch Acetaminophen (Paracetamol) zu einer vorwiegend perizentralen Hepatozytenschädigung (Zone 3) (Dancygier 2001, Mitchell et al. 1973).

Die Regulation der Gene, die xenobiotikaabbauende Leberenzyme und Transporter kodieren, erfolgt durch den Transkriptionsfaktor Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR), den konstitutiven Androstanrezeptor (CAR), den Pregnan-X-Rezeptor (PXR), den Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptor α (PPAR α) und den Nuclear-Factor-Erythroid-2-related Faktor 2 (Nrf2) (Aleksunes et al. 2012).

2. Grundlagen

Die hepatische Biotransformation stellt keine allgemeine Schutzreaktion im Sinn einer Entgiftung dar, da die beteiligten Enzyme nicht zwischen nützlichen und schädlichen Reaktionen differenzieren können. Die CYPs sind zwar die bedeutendsten Katalysatoren bei der Entgiftung von Arzneimitteln und Karzinogenen, können aber gleichzeitig auch eine Giftung katalysieren. So wird das kanzerogene Potenzial dieser Stoffe erst durch die Reaktion mit Cytochrom-P450-Enzymen entfaltet (Heinrich et al. 2014).

Bei Personen mit schweren Lebererkrankungen zeigt sich im Hinblick auf das Cytochrom-P450-System eine veränderte Hepatozytenfunktion. In der Gesamtschau zahlreicher Studiendaten, zusammengefasst von Dietrich et al., liegen bei den meisten CYP-Isoformen in zirrhotischen Lebern eine reduzierte Expression und eine verminderte katalytische Aktivität vor. Diese Downregulation betrifft insbesondere CYP1A2, 2E1 und 3A4 (Dietrich et al. 2016). Untersuchungen an 50 Lebern im Endstadium einer Zirrhose durch George et al. zeigten bereits in den 90er-Jahren, dass die CYP1A2-Aktivität besonders anfällig gegenüber Leberzellschäden zu sein scheint. Eine weitere bedeutende Erkenntnis dieser Studie ist, dass die Aktivität der NADPH-Cytochrom-P450-Reduktase, ein Elektronendonator, in zirrhotischen Lebern nicht verringert ist. Dies lässt darauf schließen, dass der Hauptgrund selektiver Aktivitätsänderungen der mischfunktionellen Oxygenasen die Verringerung spezifischer Cytochrom-P450-Isoenzyme darstellt (George et al. 1995). Durch eine verminderte Aktivität endogener CYPs kann unter anderem auch der Stoffwechsel der Steroidhormone gestört sein, was zum Verlust der männlichen Sekundärbehaarung führen kann (Guengerich 2005). Im Rahmen einer experimentellen Entzündung in der Nagetierleber ist die Expression der CYP1A2-mRNA und ihrer Regulatoren stark herabreguliert und geht mit einer signifikanten Zunahme proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 1 β (IL-1 β), Interleukin 6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α) einher (Siewert et al. 2000, Yu et al. 2017). Dabei ist die Aktivierung von Kupffer-Zellen ein zentraler Mechanismus, der der Herunterregulierung von CYP1A2 zugrunde liegt (Kim et al. 2011). Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 induzieren wiederum die Synthese des klassischen Akute-Phase Proteins CRP in der Leber (Dörner 2013).

2. Grundlagen

2.1.5. Leitungsbahnen

Aufgrund der außerordentlichen Intensität des Leberstoffwechsels nimmt die Leber etwa ein Viertel des Herzminutenvolumens in Anspruch. Die Leber wird dabei über zwei Gefäßsysteme versorgt. Es wird zwischen einem systemischen Kreislauf – mit Zustrom über Aorta, Truncus coeliacus und Arteria hepatica – und einem portalen Kreislauf – mit Zustrom über venöse Splanchnikusgefäße und die Pfortader (Moll et al. 2006) – unterschieden. Über die Pfortader, Vena portae, gelangt venöses Blut aus den unpaaren Bauchorganen (Magen, Darm, Pankreas und Milz) in die Leber. Als Vas publicum versorgt sie mit ihren Endästen die Sinusoide. Hierin mischt sich das arterielle Blut der Arteria hepatica propria, die als Vas privatum Blut für Leber und Gallenwege führt, mit dem venösen Blut der Vena portae (Drenckhahn et al. 2008). Die Vena hepatica sorgt mit drei großen Ästen für den venösen Abfluss. Das Blut fließt über die Zentralvenen und die Venae hepaticae zur Vena cava und gewinnt Anschluss an den systemischen Kreislauf (Lüllmann-Rauch 2009).

2.2. Leberzirrhose

Das Studienkollektiv war zum Großteil von einer Leberzirrhose betroffen. Eine Zirrhose ist definiert als die histologische Entwicklung regenerativer Knötchen, die von fibrösen Bändern umgeben sind, als Reaktion auf eine chronische Leberschädigung (Schuppan et al. 2008). Es war Laennec, der 1819 zufällig den Begriff ‚Zirrhose‘ als Beschreibung der Farbe der beobachteten Neubildungen in ‚Traité de l’Auscultation‘ eingeführt hatte (Laennec 1819). Pathologisch handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Parenchymdestruktion (Leberzellnekrose) mit Aktivierung der Ito-Zellen und einer regenerativen Veränderung der extrazellulären Matrix mit Umgestaltung des Gefäßapparats. Zu diesen Veränderungen zählen insbesondere ein progredienter narbig-bindegewebiger Umbau, eine Leberfibrose sowie eine makroskopisch höckerige Oberfläche (Böcker et al. 2012). Bei der Zirrhose ist der perisinusoidale Raum (Disse-Raum) mit Narbengewebe gefüllt, sodass die spezielle Bauweise der Sinusoid-Wände mit

2. Grundlagen

endothelialen Fenestrationen verloren geht (Lüllmann-Rauch 2009). Histologisch gesehen ist die Zirrhose durch vaskularisierte fibrotische Septen gekennzeichnet, die Portalkanäle untereinander und mit Zentralvenen verbinden. Daraus ergeben sich neue Parenchyminseln aus Hepatozyten, umgeben von fibrotischen Septen mit exzentrisch gelagerten oder nicht mehr erkennbaren Zentralvenen (Schuppan et al. 2008). Neben Hepatitis B und C stellen alkoholbedingte Lebererkrankungen und die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) wesentliche Ursachen für die Entwicklung einer Zirrhose dar (El-Serag et al. 2007). Eine Zirrhose unklarer Genese wird als ‚kryptogen‘ bezeichnet. Weitere Ursachen sind **Tab. 2** zu entnehmen.

Tab. 2: Ätiologie der Leberzirrhose (Holstege et al. 2013)

Toxine und Medikamente <ul style="list-style-type: none">- Alkohol- Fremdstoffe und Arzneimittel (z. B. Tetrachlorkohlenstoff, Methotrexat)	Gallenwegserkrankungen <ul style="list-style-type: none">- Gallengangsatresie und -stenose Stoffwechselerkrankungen <ul style="list-style-type: none">- Morbus Wilson, Hämochromatose- α_1-Antitrypsinmangel- Glykogenose, Galaktosämie- Tyrosinämie- Mukoviszidose	Kardiovaskuläre Erkrankungen <ul style="list-style-type: none">- Budd-Chiari-Syndrom- Pericarditis constrictiva- Chronische Rechtsherzinsuffizienz Kryptogene Zirrhose
Infektionen <ul style="list-style-type: none">- Virushepatitis B, C, D- Schistosomiasis		
Autoimmunerkrankungen <ul style="list-style-type: none">- Autoimmune chronische Hepatitis- Primäre biliäre Zirrhose- Primär sklerosierende Cholangitis		

Im Rahmen dieser Arbeit kann auf Pathogenese, Diagnostik, Differenzialdiagnose und Therapie der Leberzirrhose nicht näher eingegangen werden; verwiesen sei hier auf die zahlreich vorhandene Fachliteratur. Klinisch zeigen sich bei der sogenannten ‚kompensierten Leberzirrhose‘ anfangs Symptome wie bei einer chronischen Hepatitis – unter anderem Müdigkeit, Übelkeit, Obstipation, Meteorismus, Fettintoleranz und Leberhautzeichen wie Palmar- und Plantarerythem, Prurigo simplex (Juckreiz), Spider naevi und Hautatrophie. Mit zunehmender narbig-bindegewebiger hepatischer Umwandlung kommt es zur Einengung der Pfortaderstrombahn (portale Hypertension) und zu einem extrahepatischen Kollateralkreislauf über portokavale Anastomosen. In der Folge der

2. Grundlagen

Anastomosen können sich Ösophagusvarizen, Fundusvarizen, äußere Hämorrhoiden, ein Cruveilhier-Baumgarten-Syndrom sowie ein Caput medusae (longitudinal verlaufende Kollateralen unter der Bauchhaut) ausbilden (Holstege et al. 2013). Zu den wesentlichen Komplikationen der Leberzirrhose zählen Funktionseinschränkungen der Leber mit Ikterus, Aszites und Blutungsneigung, hepatische Enzephalopathie, hepatopulmonale Hypertonie, hepatorenales Syndrom, spontan bakterielle Peritonitis und als Spätfolge die Entwicklung eines primären Leberzellkarzinoms (HCC). Hinsichtlich dieser Problematik können sekundär eine portale Hypertension und Lebersynthesestörungen oder die Kombination von beidem auftreten. Die Biologie der Leberzirrhose ist durch einen konstanten Stimulus für die hepatozelluläre Regeneration geprägt. Die Kombination mit einer von chronischer Entzündung und Gewebsfibrose gezeichneten Mikroumgebung bietet ideale Voraussetzungen für die Bildung eines HCC (Manns et al. 2016, Nusrat et al. 2014).

2.3. *Hepatozelluläres Karzinom*

Das HCC ist ein maligner Tumor, der zu den häufigsten krebsbedingten Todesursachen zählt (Ferlay et al. 2015). In Deutschland ist seit Anfang des Jahrtausends ein Anstieg der Sterbefälle aufgrund von Leberkarzinomen (ICD-10 C22, ca. 65 % HCC, ca. 23 % Cholangiokarzinom) zu verzeichnen (1999: 5.363, 2011: 7.562, 2016: 8.036), wobei sich dieser Trend in den letzten Jahren nicht weiter fortgesetzt hat (Zentrum-für-Krebsregisterdaten 2020). In den meisten Regionen der Welt sind Männer zwei- bis viermal häufiger betroffen als Frauen, mit einem Häufigkeitsgipfel in Europa und den USA zwischen dem fünften und sechsten Lebensjahrzehnt (Parkin et al. 2005). Die Ursache für die geschlechtsspezifische Diskrepanz ist nicht vollständig geklärt; möglicherweise ist dies auf die unterschiedliche Verteilung von Risikofaktoren zwischen den Geschlechtern zurückzuführen (EASL et al. 2012). Krebserkrankungen, die überwiegend auf Infektionen zurückzuführen sind – darunter auch der Leberkrebs – sind in weniger entwickelten Ländern häufiger (de Martel et al. 2012). Es

2. Grundlagen

bestehen ausgeprägte geografische Unterschiede. Die Leberkrebsraten sind in Ost- und Südostasien, Nordafrika und Mikronesien am höchsten und in Süd-Zentralasien, Westasien, Südamerika sowie in Zentral- und Osteuropa am niedrigsten. Weltweit war Leberkrebs für 781 631 Todesfälle im Jahr 2018 verantwortlich. Laut der Globocan Datenbank von 2018 lag die Zahl an Neuerkrankungen bei 841 080 (Globocan 2018). Das HCC macht weltweit mit 70 bis 90 % den Großteil der primären Leberkrebserkrankungen aus (London et al. 2006). In der Mehrzahl der Fälle (70 bis 90 %) entwickelt sich das primäre Leberzellkarzinom auf dem Boden einer Leberzirrhose (But et al. 2008, Forner et al. 2012). Die hohe HCC-Rate in Teilen Asiens und Subsahara-Afrikas spiegelt weitgehend die erhöhte Prävalenz der chronischen Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion wider, wobei über 5 % der Populationen dieser Regionen chronisch mit dem Virus infiziert sind (Ott et al. 2012). Weiterhin sind mit Aflatoxin kontaminierte Lebensmittel ein Risikofaktor in weniger entwickelten Ländern. Der Beitrag der Aflatoxin-Exposition an der Leberkrebsbelastung ist jedoch nicht bekannt. In **Tab. 3** sind die Risikofaktoren für das HCC zusammengefasst dargestellt (EASL et al. 2012).

Tab. 3: Risikofaktoren für das hepatozelluläre Karzinom

Chronisch virale Hepatitis (HCV, HBV)
Toxine (Alkohol, Aflatoxin)
Metabolische Lebererkrankungen (Hereditäre Hämochromatose)
Zirrhose jeder Ätiologie
Diabetes mellitus*
Adipositas*

** Diabetes und Adipositas sind zusätzliche Risikofaktoren im Rahmen einer Zirrhose*

Die Pathogenese und das Management des HCC sind komplex, sodass die hier dargestellten Ausführungen lediglich Teilaspekte wiedergeben sollen. Einzelheiten zu Pathologie, Klinik, Diagnose, Differenzialdiagnosen, Therapie und Prognose sind der einschlägigen Fachliteratur zu entnehmen. Konventionelle Blutparameter der Leberfunktion wie Leberenzyme, Albumin, Bilirubin oder International Normalized Ratio (INR), Tumorcharakteristika sowie Scoring-Systeme wie der Child-Pugh-Score und der Performance-Status (Allgemeinzustand nach

2. Grundlagen

der ‚Eastern Cooperative Oncology Group‘ ECOG), entscheiden darüber, welche therapeutische Strategie empfohlen wird. Auf die TNM-Klassifikation – ein Akronym aus ‚Tumor‘, ‚Nodus‘ und ‚Metastasen‘ – soll hier nicht näher eingegangen werden, da die Leberfunktion hier nicht berücksichtigt wird und sie daher eine geringe klinische Relevanz hat (Llovet et al. 1998). Die gebräuchlichste Klassifikation in Europa ist der BCLC-Score (siehe **Tab. 4**), der von der europäischen und der amerikanischen Fachgesellschaft ‚European Association for the Study of the Liver‘ (EASL) und ‚American Association for the Study of Liver Disease‘ (AASLD) als Standard unterstützt wird (Bruix et al. 2011). Die Stadien werden in 0 bis D eingeteilt, wobei 0 die günstigste und D die ungünstigste Prognose beschreibt (Llovet et al. 1999). Die Resektion, die Lebertransplantation sowie ablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation oder Ethanolinjektion als kurative Therapieoptionen stehen Patienten und Patientinnen im BCLC-Stadium 0 und A zur Verfügung. Limitierend für die Resektion bei Zirrhose ist die eingeschränkte hepatische Reserve. Für Erkrankte im Stadium C wird eine systemische Therapie mittels Sorafenib (Nexavar®) empfohlen, während Patienten und Patientinnen im Stadium D eine supportive Behandlung angeboten wird. Die TACE (siehe Kapitel 2.4) soll bei Erkrankten im Stadium B durchgeführt werden, wenn kurative Verfahren aufgrund von Tumorgröße und Tumorausdehnung nicht in Betracht kommen (Leitlinienprogramm-Onkologie 2013, Manns et al. 2016, Villanueva 2019).

2. Grundlagen

Tab. 4: BCLC-Klassifikation (in Anlehnung an Llovet et al 1999)

BCLC-Stadium	Allgemeinzustand	Tumor	Leberfunktion
A 1	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	Keine portale Hypertension Normales Bilirubin
A 2	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	Portale Hypertension Normales Bilirubin
A 3	ECOG 0	1 Herd < 5 cm	Portale Hypertension Bilirubin erhöht
A 4	ECOG 0	< 3 Herde < 3 cm	Child-Pugh A oder B
B	ECOG 0	Groß, multilokulär	Child-Pugh A oder B
C	ECOG 1–2	Gefäßinvasion oder Metastasen	Child-Pugh A oder B
D	ECOG 3–4	Egal	Child-Pugh C

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG, Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group.

2.4. Transarterielle Chemoembolisation

Als interventionellen Therapieansatz stellt die TACE die am weitesten verbreitete primäre Therapie bei nicht resezierbarem HCC dar (Takayasu et al. 2006). Wie bereits im Kapitel 2.3 erwähnt, wird sie als Erstlinientherapie für Patienten und Patientinnen im Zwischenstadium des Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Staging-Systems (Stadium BCLC B) empfohlen (Bruix et al. 2011, Villanueva 2019). Die Indikation zur TACE ist bei einer ausreichenden Leberfunktion, einem Fehlen tumorassoziierter Beschwerden und einem multifokalen Tumor ohne Gefäßinvasion und ohne extrahepatische Metastasen gegeben (Schultheiss et al. 2015). Die Neoangiogenese nimmt eine entscheidende Rolle in der Tumorprogression ein. Das gesunde Leberparenchym verfügt über die Besonderheit einer doppelten Blutversorgung über die Leberarterie und Portalvene. Im Gegensatz dazu wird das HCC in der Regel nur arteriell versorgt (Nakashima et al. 1986). Dies ermöglicht eine Katheterisierung der segmentalen Leberarterien über einen retrograden femoralen Zugang. So kann der Tumor über eine superselektive

2. Grundlagen

Angiografie dargestellt werden. Bei der transarteriellen Chemotherapie wird angestrebt, den Tumor mit einem Chemotherapeutikum (z. B. Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin C) in Kombination mit einer Trägersubstanz zu füllen, gefolgt von einer Embolisierung der tumorzuführenden Gefäße (Lanza et al. 2017). Durch den entstehenden temporären Gefäßverschluss verbleibt das Zytostatikum möglichst lange im Tumor, um so eine zytotoxische und ischämische Wirkung zu erzielen. Zur Embolisierung dienen in der Regel Gelatinepartikel (Gelfoam®). Weiterhin wird Lipiodol® als röntgendichtes Kontrastmittel verwendet. Das Lipiodol® besitzt eine partiell partikuläre Wirkung und den Vorteil einer Visualisierung der Distribution in der Computertomografie (CT) nach Verabreichung (Manns et al. 2016, Schultheiss et al. 2015). Eine makroskopische vaskuläre Invasion jeglicher Art, eine extrahepatische Ausbreitung, eine dekompensierte Lebererkrankung und eine fortgeschrittene Leberfunktionsstörung sind bedeutende Kontraindikationen für die Chemoembolisation (EASL et al. 2012). Bei Vorliegen von relativen Kontraindikationen, wie z. B. einer Pfortaderthrombose oder eines hohen Zellumsatzes mit Transaminasenerhöhung, sollte interdisziplinär entschieden werden, ob eine Chemoembolisation sinnvoll ist. Dabei bilden die Sichtweise der Hepatologen, der interventionellen Radiologen und des Erkrankten sowie die Möglichkeit eines superselektiven Vorgehens die Entscheidungsgrundlage. Die TACE birgt Komplikationen wie eine systemische Wirkung der Chemotherapie, Verfahrenskomplikationen und eine Verschlechterung der Leberfunktion bis hin zum Leberversagen. Einige andere mögliche Nebenwirkungen sind Leberabszesse, eine Cholezystitis, eine Cholangitis und eine Lungenembolie (Schultheiss et al. 2015). Zu den Symptomen des häufig auftretenden Postembolisationssyndroms zählen Fieber, Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (Reau et al. 2012). In Bezug auf den Überlebensvorteil bei einer TACE gegenüber der medikamentösen Therapie gibt es Unstimmigkeiten (Lo et al. 2002, Malagari et al. 2010, Oliveri et al. 2011). Bei ausgewählten Patienten und Patientinnen mit nicht resezierbarem HCC kam es in zwei randomisierten kontrollierten Studien durch TACE zu einer Erhöhung der Überlebenszeit (Lo et al. 2002, Malagari et al. 2010), während die Überlebensrate bei einer später durchgeführten Cochrane-Metaanalyse nicht signifikant erhöht

2. Grundlagen

war (Oliveri et al. 2011). Eine bedeutende Einschränkung aller TACE-Verfahren ist die hohe Rezidivrate (Lo et al. 2002). Die Wahl des Zeitpunkts einer erneuten TACE ist ein noch ungelöstes Problem in der Behandlung des HCC. Die Entwicklung von Scoring-Systemen, die dabei helfen sollen, Patienten und Patientinnen zu identifizieren, die nicht von einer wiederholten Chemoembolisation profitieren, ist damit von wesentlicher Bedeutung (Lanza et al. 2017).

2.5. *Leberfunktionsdiagnostik*

2.5.1. **Statische und dynamische Leberfunktionstests**

Zur Feststellung des Schweregrads akuter und chronischer Lebererkrankungen stehen verschiedene Testmethoden zur Verfügung. Grundlegend ist die Differenzierung zwischen statischen und dynamischen Tests. Zu den statischen Tests der Leberfunktionsüberprüfung zählen unter anderem die Prüfung der hepatozellulären Integrität, der Syntheseleistung sowie der metabolischen Kapazität. Hierzu dienen folgende ausgewählte klinische Laborparameter: Aktivitätsbestimmungen der Enzyme Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und Glutamatdehydrogenase (GLDH) können Hinweise auf das Ausmaß einer Leberzellläsion geben; Einschränkungen der Lebersyntheseleistung lassen sich anhand der Konzentration von Albumin und Gerinnungsfaktoren (z. B. INR) abschätzen; eine Störung der Konjugation und Exkretion wird vor allem durch die Bestimmung von Bilirubin erfasst (Köttgen et al. 1995, Layer et al. 2011). Zur Einschätzung der Schwere der Leberzellschädigung wird der Quotient aus AST und ALT herangezogen. Ist dieser sogenannte ‚De-Ritis-Quotient‘ (RitisQ) < 1 , bedingt durch einen Anstieg der im Zytoplasma lokalisierten ALT, spricht dies für eine leichte Leberzellschädigung. Ein schwerer Leberzellschaden führt zur Freisetzung mitochondrialer Enzyme, sodass das Enzym AST gegenüber ALT überwiegt (RitisQ > 1) (Herold 2018).

Die konventionellen Laborparameter bergen einige Probleme, darunter die teilweise mangelnde Organspezifität. Die AST weist als ein nicht leberspezifisches

2. Grundlagen

Enzym durch ihr Vorkommen im Myokard und Skelettmuskel auch beispielsweise bei einem Myokardinfarkt oder bei Traumata Aktivitätserhöhungen auf. Dagegen gelten ALT-Erhöhungen als weitestgehend spezifischer Befund für Leberzellläsionen. Bei akuten Lebererkrankungen ist Albumin aufgrund seiner längeren Halbwertszeit den kurzlebigen Gerinnungsparametern unterlegen, aber als Bestandteil des Child-Pugh-Scores (siehe **Tab. 5**) prognostisch relevant. Trotz der eingeschränkten Aussagekraft der statischen Leberfunktionsparameter in Bezug auf die Lebergesamtfunktion und den Krankheitsverlauf spielen diese in der differenzialdiagnostischen Einordnung eine bedeutsame Rolle (Gonnert et al. 2012).

Um bei chronischen Lebererkrankungen Aussagen über die Prognose treffen zu können, werden konventionelle Laborparameter insbesondere im Rahmen von Score-Systemen verwendet. Weit verbreitet ist der bereits genannte Child-Pugh-Score, der neben drei Laborparametern den Grad der hepatischen Enzephalopathie und des Aszites als klinische Parameter beinhaltet (siehe **Tab. 5**). Die Einschätzung der klinischen Parameter unterliegt subjektiven Einflüssen und ist damit problembehaftet. Ursprünglich zur Beurteilung präoperativer Risiken im Zusammenhang mit portosystemischen Shunt-Operationen (Pugh et al. 1973) entwickelt, hat der Child-Pugh-Score seinen unabhängigen prognostischen Wert gezeigt und wird unter anderem zur Beurteilung der Leberfunktion bei Leberzirrhose und portaler Hypertension angewandt (Durand et al. 2005).

Tab. 5: Child-Pugh-Klassifikation (Pugh et al. 1973)

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin (g/dl)	> 3.5	2.8–3.5	< 2.8
Bilirubin (mg/dl)	< 2,0	2.0–3.0	> 3.0
INR	< 1.7	1.7 - 2.2	> 2.2
Aszites	kein	leicht	mäßig
Enzephalopathie Grad	0	1–2	3–4
Klasse	A	B	C
Punkte	5–6	7–9	10–15

2. Grundlagen

Beim ‚Model for End-Stage Liver-Disease‘ (MELD) als weiterem Scoring-System werden die Parameter Bilirubin, Kreatinin und INR gemessen und ein Punktwert zur Abschätzung der 90-Tage-Sterblichkeit wird berechnet (Kamath et al. 2001). Der Hauptanwendungsbereich des MELD-Scores liegt in der Organallokation für die Lebertransplantation (Kamath et al. 2007), obwohl er ursprünglich dazu bestimmt war, die Abschätzung der Indikation eines transjugulären portosystemischen Shunts zu optimieren (Malinchoc et al. 2000). Mithilfe dieses Bewertungssystems ist es außerdem gelungen, die Überlebensdauer bei Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose, fulminantem Leberversagen und alkoholischer Hepatitis abzuschätzen. Zudem kann der MELD-Score bei Patienten und Patientinnen mit HCC, die nicht für eine Lebertransplantation infrage kommen, als Entscheidungsgrundlage für eine optimale Behandlungsmethode hilfreich sein (Kamath et al. 2007). Der MELD-Score wurde im Januar 2016 aktualisiert und beinhaltet nun den Serumnatriumspiegel (OPTN 2016).

In **Tab. 6** ist die Formel des MELD-Scores dargestellt.

Tab. 6: Formel MELD-Score (Kamath et al. 2001, OPTN 2016)

Original MELD-Score

$$\text{MELD}(i) = 10 \times (0.957 \times \ln(\text{S-Kreatinin}) + 0.378 \times \ln(\text{S-Bilirubin}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) + 0.643)$$

MELD-Na-Score

$$\text{MELD-Score (2016)} = \text{MELD}(i) + 1.32 \times (137 - \text{Na}) - [0.033 \times \text{MELD}(i) \times (137 - \text{Na})]$$

*Ist der Erkrankte dialysepflichtig, wird der Kreatinin-Wert auf 4 mg/dl gesetzt.
S = Serum, ln = natürlicher Logarithmus*

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass statische Leberfunktionstests in der Differenzialdiagnose und im Rahmen von Score-Systemen hilfreich sein können, jedoch oft nur unzureichend die hepatozelluläre Schädigung reflektieren. Der beschränkte Aussagewert basiert auf der Tatsache, dass hiermit Veränderungen in der metabolischen Leberfunktion nicht schnell genug erfasst werden können (Köttgen et al. 1995, Sakka 2007) und dass nur eine geringe prognostische Aussagekraft bezüglich des Krankheitsverlaufs vorliegt (Gonnert et al. 2012).

2. Grundlagen

Durch dynamische Leberfunktionstests, die auf der Metabolisierungs- und Eliminierungsfähigkeit der Leber beruhen, können rasche Veränderungen der Leberfunktion erfolgreicher reflektiert werden. Vorteilhaft ist die Quantifizierung einer Partialfunktion, wie die Aktivität eines mikrosomalen P450-Enzymsystems zum Zeitpunkt der Messung und in relativ kurzen Zeitintervallen (Kortgen et al. 2009, Sakka 2007). Für die dynamische Bewertung stehen verschiedene Tests zur Verfügung, wie die Indocyaningrün(ICG) -Clearance, der Koffein-Test, die Bromsulfophtalein-Clearance und die Ermittlung der Galaktose-Eliminationskapazität. Zur Bestimmung der Metabolisierungskapazität steht neben dem Monoethylglycinexylidid(MEGX)-Test (Lidocain zu MEGX) die Messung der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation zur Verfügung. Die aufgeführten Testmethoden variieren bezüglich ihrer hepatischen Teilfunktion, ihrer Praktikabilität und Zeitintensität erheblich (Sakka 2007). Abgesehen von den $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests, die im folgenden Kapitel beschrieben werden, soll auf die anderen Leberfunktionstests nicht näher eingegangen werden.

2.5.2. ^{13}C -Atemtests zur Bestimmung der Leberfunktion

Unter den dynamischen Leberfunktionstests erweitern ^{13}C -Atemtests als vielversprechende, nichtinvasive Untersuchungsmethode das diagnostische Spektrum für die quantitative Leberfunktionsprüfung bei akuten und chronischen Lebererkrankungen (Miele et al. 2013). Zu Beginn der Einführung der Atemtestmethodik vor über 40 Jahren wurden mit radioaktiven ^{14}C -Isotopen markierte Substrate verwendet (Galizzi et al. 1978, Hepner et al. 1975). Im Laufe der Jahre führte das wachsende Bewusstsein gegenüber dem Strahlungsrisiko zur Einführung von stabilen nicht radioaktiven Kohlenstoffisotopen wie ^{13}C (^{13}C Kohlenstoff), sodass ^{13}C -Atemtests heutzutage größtenteils auch bei Schwangeren und Kindern eingesetzt werden können (Schoeller et al. 1977).

Als natürlich vorkommendes Isotop tritt ^{13}C in 1.11 % aller Kohlenstoffatome auf, sodass dessen Applikation lediglich die physiologische Anreicherung im menschlichen Körper erhöht (Braden et al. 2007). Zu beachten ist, dass sogenannte ‚C₄-Pflanzen‘, wie Rohrzucker, Mais und Ananas, eine höhere ^{13}C -Anreicherung aufweisen (Schoeller et al. 1980). Je nach Nahrungsgewohnheiten kann so der

2. Grundlagen

Anteil an ^{13}C am CO_2 in der Ausatemluft variieren. Bei den ^{13}C -Atemtests wird der Metabolit der ^{13}C -markierten Testsubstanz, die hauptsächlich durch die Leber metabolisiert oder eliminiert wird, nach oraler Applikation der Substanz in der Atemluft gemessen (Barstow et al. 1990). Die verabreichte Testsubstanz wird von einem spezifischen Enzymsystem unter Bildung von $^{13}\text{CO}_2$, das einer raschen Aufnahme ins Blut und einer Abatmung über die Lunge unterliegt, metabolisiert (Layer et al. 2011). So erlauben diese Tests die Bestimmung der Metabolisierungs- und Eliminationskapazität zu gegebenem Zeitpunkt, um Aussagen über die funktionelle Reservekapazität der Leberzellmasse treffen zu können (Armuzzi et al. 2002, Festi et al. 2005).

Das Prinzip des ^{13}C -Atemtests wird in **Abb. 1** schematisiert wiedergegeben.

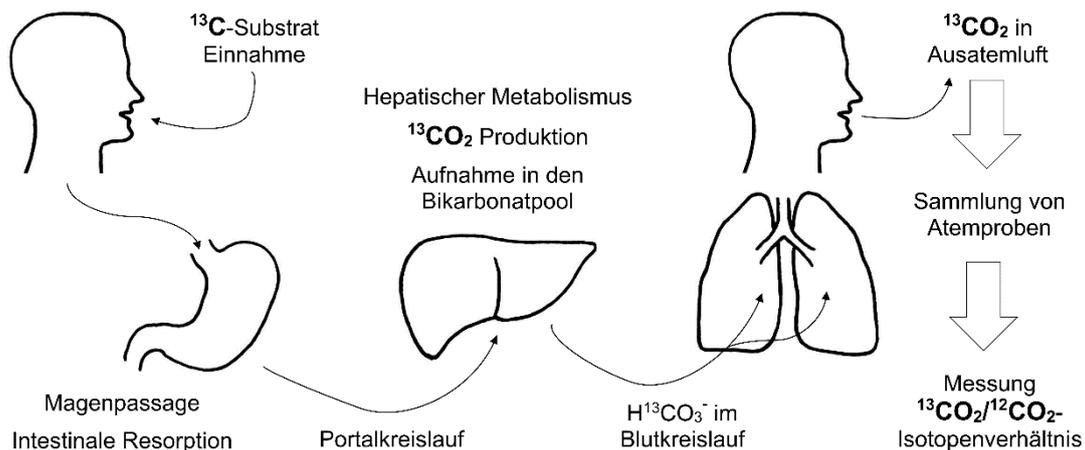


Abb. 1: Funktionsprinzip des ^{13}C -Atemtests, eigene Grafik

Grundprinzip der meisten dieser Tests ist die hepatische Clearance (CL_H), die sich aus der Leberperfusion (Q_H) und dem Extraktionsquotienten der Leber (E_H) zusammensetzt ($\text{CL}_\text{H} = \text{Q}_\text{H} \times \text{E}_\text{H}$). Dabei wird zwischen einer perfusionslimitierenden und einer kapazitätslimitierenden Clearance (Klärwert in ml/min) differenziert. Zur Untersuchung der metabolischen Kapazität müssen Testsubstanzen verwendet werden, deren Clearance nur durch die Stoffwechsellkapazität und unabhängig von der Leberdurchblutung beeinflusst wird. ‚Kapazitätslimitiert‘ eliminierte Substanzen zählen mit einem Extraktionsquotienten < 0.3 zu den sogenannten ‚Low-Clearance-Drugs‘. Demgegenüber stehen die sogenannten

2. Grundlagen

„High-Clearance-Drugs“ (E_H 0.7–1.0), deren Ausscheidung nahezu ausschließlich von der Leberdurchblutung abhängt (Wehling et al. 2005). Je nach verabreichter Testsubstanz können zudem verschiedene metabolische Wege (mikrosomal, cytosolisch, mitochondrial) untersucht werden (Armuzzi et al. 2002).

In **Tab. 7** ist eine Auswahl ^{13}C -markierter Substrate exemplarisch dargestellt.

Tab. 7: Auswahl ^{13}C -markierter Substrate zur Quantifizierung der Leberfunktion (Armuzzi et al. 2002)

Substrat	Leberzellfunktion	Enzym
^{13}C -Phenylalanin	cytosolisch	Hydroxylase
^{13}C -Galaktose	cytosolisch	Galaktokinase
^{13}C -Aminopyrin	mikrosomal	CYPs (1A2?, 2C9?, 3A4?)
^{13}C -Methacetin	mikrosomal	CYP1A2
^{13}C -Erythromycin	mikrosomal	CYP3A (3A4, A5, A7?)
^{13}C - α -Ketoisokaproidsäure	mitochondrial	Seitenketten α -Ketosäure Dehydrogenase Komplex
^{13}C -Methionin	mitochondrial	Enzyme des Krebszyklus?

Festi et al. und Mion et al. konnten in den letzten Jahren mithilfe verschiedener ^{13}C -Substrate zeigen, dass eine zunehmende Leberfibrose mit einer gleichzeitigen Veränderung der ^{13}C -Atemtestergebnisse einhergeht (Festi et al. 2005, Mion et al. 1999). In Bezug auf die Vorhersage von Langzeitprognosen scheinen Atemtests der Child-Pugh-Klassifikation überlegen zu sein (Degre et al. 2004, Di Campli et al. 2003). Zu möglichen Einflussfaktoren auf ^{13}C -markierte Atemtests zählen unter anderem eine vorherige Nahrungsaufnahme, körperliche Aktivität, Fieber, veränderte Schilddrüsenfunktion und Lungenkrankheiten (Braden 2009). Darüber hinaus sind anatomische, biochemische, physiologische, genetische und ökologische Faktoren, die die endogene CO_2 -Produktion beeinflussen können, zu berücksichtigen. Insbesondere bei Patienten und Patientinnen mit Lebererkrankungen, bei denen die Leberperfusion durch portale Hypertension oder portosystemische Shunts beeinflusst werden kann, sind diese Faktoren von Bedeutung (Afolabi et al. 2013). Bei der Interpretation von mikrosomalen Atemtest-

2. Grundlagen

werten muss die Beeinflussung der Aktivität der Cytochrom-P450-Enzyme durch genetische Polymorphismen und Medikamente bedacht werden. Daher sollte eine Medikamenteneinnahme vor dem Test möglichst unterbrochen werden (Pijls et al. 2014).

2.6. ¹³C-Methacetin-Atemtest – Mikrosomale Leberfunktion

Mithilfe des ¹³C-MBT wird die mikrosomale Leberfunktion quantitativ und nicht-invasiv erfasst (Pfaffenbach et al. 1998). Dieser Test wird im Folgenden beschrieben.

2.6.1. Metabolismus und Grundlagen des ¹³C-Methacetin-Atemtests

Als Derivat des analgetischen und antipyretischen Arzneimittels Phenacetin wird Methacetin – N-[4-Methoxy-(¹³C)-phenyl]-Acetamid (**Abb. 2**) – Cytochrom-P450-abhängig zu Acetaminophen (Paracetamol) und ¹³CO₂ metabolisiert.

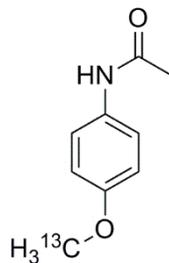


Abb. 2: Strukturformel von ¹³C-Methacetin, erstellt mit ChemDraw® 16

Der Test beruht auf einer raschen O-Demethylierung, die durch das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP1A2 katalysiert wird. Methacetin zählt mit einer Exkretionsrate > 0.8 zu den ‚High-Clearance-Drugs‘ (siehe Kapitel 2.5.2), sodass dessen Metabolismus durch die Leberperfusion und den hepatischen First-Pass-Effekt beeinflusst wird (Armuzzi et al. 2002, Miele et al. 2013). Vorteilhaft ist die schnellere Metabolisierung und die fehlende Toxizität im Vergleich zu Aminopyrin (Braden et al. 2005). Zudem hat Methacetin im Gegensatz zu anderen Substraten den Vorteil, relativ kostengünstig zu sein (Braden 2009). Bisher sind unter Verwendung der Testdosis keine Nebenwirkungen bekannt (Ciccocioppo et al.

2. Grundlagen

2003). Untersuchungen von Ciccocioppo et al. zeigen jedoch eine altersabhängige Kapazität des Methacetin-Metabolismus. Störungen der Magenentleerung und Resorption können durch die orale Verabreichung Fehlerquellen darstellen. Weiterhin zählen Pharmaka, die mit CYP1A2 durch Enzyminduktion oder -inhibition interagieren, als Störgrößen (siehe Kapitel 2.1.4) (Stein 2006). So vermindert beispielsweise Tabakrauch unmittelbar vor dem ^{13}C -MBT die Fähigkeit der Leber, Methacetin umzusetzen (Kasicka-Jonderko et al. 2011a). Im Gegensatz zu anderen Isoformen ist CYP1A2, wie bereits in Kapitel 2.1.4 erwähnt, gleichförmig über den Leberazinus verteilt, sodass die Menge an CYP1A2 mit der verbleibenden Leberzellmasse in Verbindung steht und damit die Benutzung des Cytochrom-P450-Systems zur Abschätzung der quantitativen Leberfunktion begründet (Palmer et al. 1992).

2.6.2. Durchführung und Auswertung des ^{13}C -Methacetin-Atemtests

Die Dosierung von ^{13}C -Methacetin in Atemtests ist gering und reicht von 1 mg/kg Körpergewicht (Ciccocioppo et al. 2003) bis zu einer festen Standarddosis von 75 mg (Dinesen et al. 2008). Das ^{13}C -Methacetin wird in 100 ml Wasser gelöst und der Testperson nach entsprechender Nüchternphase über Nacht oral verabreicht. In bestimmten zeitlichen Intervallen werden die Atemproben gesammelt und analysiert. Um den bereits physiologisch vorliegenden ^{13}C -Grundgehalt zu berücksichtigen, wird vor der Applikation des Substrats der Null- bzw. Basalwert aus einer Atemgasprobe bestimmt (Stein 2006). Das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Isotopenverhältnis in den Atemproben kann durch Isotopen-Massenspektrometrie (Matsumoto et al. 1987) und nichtdispersive isotopenselektive Infrarotspektroskopie (NDIRS) (Adamek et al. 1999) gemessen werden. Das Ergebnis wird als ‚Delta-over-Baseline‘ ausgedrückt. Dazu werden die prozentuale maximale und die kumulierte Wiederauffindungsrate (Integration über die Zeit) ermittelt (Stein et al. 2006). Auf die Berechnung und Darstellung des Atemtestergebnisses wird in Kapitel 3.4.2 näher eingegangen. Bereits in den ersten 30 min tritt die maximale CO_2 -Exhalation auf; dabei korreliert die Höhe der Atemtestergebnisse mit

2. Grundlagen

der Höhe des Child-Pugh-Scores (Klatt et al. 1997). Die Interpretation des Atemtestergebnisses setzt voraus, dass das entstehende und abgeatmete $^{13}\text{CO}_2$ den parallel verlaufenden In-vivo-Stoffwechsel von ^{13}C -Methacetin wiedergibt (Lock et al. 2009).

2.6.3. Anwendungen des ^{13}C -Methacetin-Atemtests

Als Alternative zu Aminopyrin findet der ^{13}C -MBT in der Untersuchung des Leberstatus von Patienten und Patientinnen Anwendung, bei denen eine Lebererkrankung diagnostiziert wurde (Nista et al. 2004). Bereits im Jahr 1998 konnten Pfaffenbach et al. belegen, dass die Differenzierung zwischen gesunden Kontrollen und Zirrhosepatienten und -patientinnen mithilfe des ^{13}C -MBT gelingt (Pfaffenbach et al. 1998). Im Verlauf konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass der ^{13}C -MBT für die Beurteilung der Leberfunktion bei Fibrose (Dinesen et al. 2008, Lalazar et al. 2008) und Zirrhose (Candelli et al. 2004, Festi et al. 2005) verwendet werden kann. Der ^{13}C -MBT ist im Jahr 2005 von Braden et al. als verlässlicher Marker für die Differenzierung zwischen frühen zirrhotischen (Child A) und nicht zirrhotischen Patienten und Patientinnen beschrieben worden (Braden et al. 2005). In Untersuchungen von Fierbinteanu-Braticevici et al. wurden die Ergebnisse von Goetze et al. bezüglich der Möglichkeit, eine fortgeschrittene Fibrose gegenüber einer milden Fibrose an Personen mit chronischer Hepatitis C mithilfe des ^{13}C -MBT abzugrenzen, bestätigt (Fierbinteanu-Braticevici et al. 2014, Goetze et al. 2007).

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

Die Studie wurde im Zeitraum von Juli 2015 bis Oktober 2016 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II in Zusammenarbeit mit dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität Würzburg durchgeführt.

3.1. Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive nicht randomisierte Studie mit Patienten und Patientinnen mit HCC, die eine TACE-Therapie am Universitätsklinikum Würzburg, am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, erhielten. In der Interdisziplinären Leberambulanz (Hepatology und Chirurgie) erfolgte die Rekrutierung der Patienten und Patientinnen aus den Teilnehmenden der Studie ‚Etablierung neuer prädiktiver und prognostischer Biomarker für hepato- und cholangiozelluläre Karzinome bei prädisponierenden Erkrankungen des hepatobiliären Systems und Einrichtung einer Biodatenbank‘. Zur genannten Studie sollten in diesem Amendment spezifische metabolische hepatozelluläre Subfunktionen durch einen zusätzlichen Atemtest nichtinvasiv näher charakterisiert und quantifiziert werden, um Prädiktoren für die postinterventionelle Leberfunktion nach TACE-Therapie bei Patienten und Patientinnen mit HCC zu finden. Die Studie wurde im Sinne der Deklaration von Helsinki (in der Fassung der ‚59th WMA General Assembly‘, Seoul, Oktober 2008) durchgeführt. Sie wurde von dem schwedischen Atemtestspezialisten ‚Kibion AB‘ (75105 Uppsala, Schweden) unterstützt.

3.2. Studienablauf

Die Studie erfolgte an vier Studientagen: **Studientag 1 (d0)** lag am Tag vor der TACE-Behandlung, **Studientag 2 (d1)** war der erste Tag nach der Behandlung, **Studientag 3 (d3)** lag 3 Tage nach der TACE-Behandlung und **Studientag 4** 14 Tage nach der Behandlung. An den Studientagen 1 bis 3 wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes jeweils ein ^{13}C -MBT durchgeführt. An Studientag 4

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

erfolgte ein kurzes Telefoninterview, um den Verlauf nach der TACE-Behandlung und mögliche Komplikationen festzuhalten. **Abb. 3** zeigt schematisch den stationären Studienablauf.

Während der Studientage wurden die ermittelten Atemtestergebnisse sowie CT-morphologische, biologische, demografische und funktionelle Parameter in einem Dokumentationsbogen (Case-Report-Form, CRF) notiert.

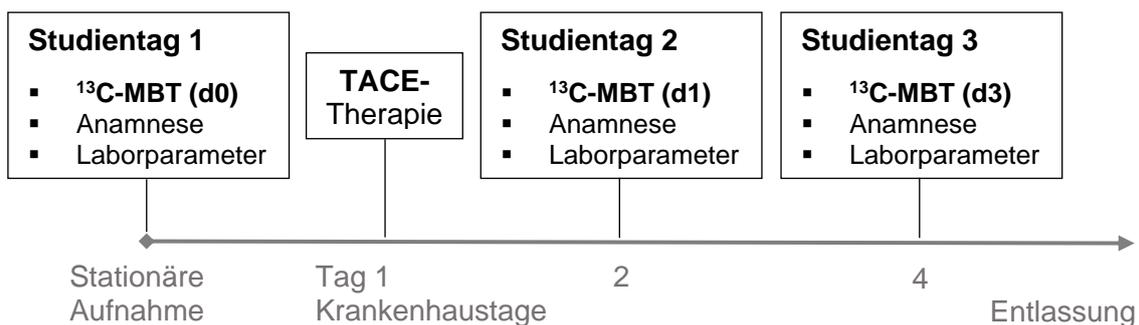


Abb. 3: Schematische Übersicht über den stationären Studienablauf

3.3. Patienten und Patientinnen

3.3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden einwilligungsfähige Patienten und Patientinnen mit einem HCC infolge einer Leberzirrhose oder mit einer anderen Ätiologie, die eine transarterielle Chemotherapie am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg erhielten und ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben.

Als Ausschlusskriterien wurden Personen unter 18 Jahren, Schwangere und Stillende, Personen mit einem nicht primären Leberzellkarzinom sowie Erkrankte, die sich im Rahmen der Diagnostik für eine TACE als nicht geeignet herausstellten, festgelegt.

3.3.2. Ethikkommission

Die Genehmigung durch die lokale Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Würzburg (Registriernummer 167/14, Amendment 1) erfolgte vor Beginn der Studie. Ergänzend zur Aufklärung im Rahmen der Studie ‚Etablierung neuer prädiktiver und prognostischer Biomarker für hepato- und cholangiozelluläre Karzinome bei prädisponierenden Erkrankungen des hepatobiliären Systems und Einrichtung einer Biodatenbank‘ wurde eine gesonderte schriftliche und mündliche Aufklärung durchgeführt. Das jederzeitige Rücktrittsrecht wurde hier besonders erwähnt. Die untersuchten Patienten und Patientinnen wurden ausführlich über die medizinische Fragestellung, den Studienablauf und über die eingesetzte Testsubstanz informiert.

3.3.3. Datenschutz

Während der Studientage wurden erhobene Befunde und Parameter handschriftlich in den CRF festgehalten und elektronisch gespeichert. Die Atemtestdaten der Studienteilnehmenden und weitere für die klinische Studie bedeutsame Daten wurden verschlüsselt und anonymisiert von den an der Studie beteiligten Personen ausgewertet. Jedem Teilnehmenden wurde zu Beginn der Studie eine Patientenidentifikationsnummer zugeteilt. Ausschließlich die an der Studie beteiligten Personen hatten die Möglichkeit, die Nummern den jeweiligen Erkrankten zuzuordnen.

3.4. *Material und Methoden*

3.4.1. Testablauf ¹³C-Methacetin-Atemtest

Der erste ¹³C-MBT fand im Rahmen der stationären Aufnahme in das Universitätsklinikum Würzburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, am Vortag der geplanten TACE-Behandlung statt. Um den Verlauf der oxidativen Dealkylierungskapazität der Leber quantifizieren zu können, wurde der ¹³C-MBT

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

nach einen sowie nach drei Tagen nach TACE-Therapie wiederholt. Acht Stunden vor der Durchführung des Tests sollten die Patienten und Patientinnen weder Nahrung noch Flüssigkeit zu sich nehmen. Jede Testperson erhielt die Menge von 75 mg ^{13}C -Methacetin in 100 ml Wasser gelöst zum Trinken. Dabei wurde darauf geachtet, körpertemperaturwarmes Wasser zu verwenden, da Methacetin zum einen hitzeempfindlich ist und zum anderen aber in kaltem Wasser eine geringere Löslichkeit aufweist. Die Atemgasproben wurden zu Beginn (Baseline) sowie 10, 20, 30, 40, 50 und 60 min nach der Ingestion der Testflüssigkeit gesammelt. Dies erfolgte durch Exhalation in einen aluminieren Atemprobe-Beutel über ein Einmalverwendungsmundstück. Die aufgeblasenen Atemprobe-Beutel wurden mit einem Stöpsel sorgfältig verschlossen. Die Patienten und Patientinnen waren dazu angehalten, während des Atemtests weiterhin nüchtern zu bleiben und zu ruhen, um jegliche Variabilität der CO_2 -Produktion aufgrund körperlicher Aktivität oder Nahrungsaufnahme auszuschließen. Eine Sauerstoffzufuhr sollte nicht erfolgen, da ein erhöhter Sauerstoffgehalt in der Ausatemluft die $^{13}\text{CO}_2$ -Messung beeinflussen kann (Riecke et al. 2005). Zudem sollte Rauchen mindestens eine Stunde vor dem Test vermieden werden (Kasicka-Jonderko et al. 2011a).

Zur Bestimmung des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Isotopenverhältnisses mittels der Methode der NDIRS, auf die im folgenden Kapitel eingegangen wird, wurden die Atemgasproben in zehninütigen Abständen entnommen. Als Probenbehälter wurden die Atemproben-Beutel von ‚Kibion‘ (Art. Nr. 8004) mit 1.3 l Fassungsvermögen und einer Größe von 300 x 150 mm verwendet, dazu das passende Mundstück von ‚Kibion‘ (Art. Nr. 8007) mit Ventilfunktion für optimalen Inhalationsschutz (Kibion 2015).

3.4.2. Nichtdispersive isotopenselektive Infrarotspektroskopie

Das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Isotopenverhältnis kann durch verschiedene Verfahren bestimmt werden. Die NDIRS stellt für den klinischen Einsatz eine unkomplizierte und kostengünstige Alternative zu der herkömmlichen Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IRMS) dar (Adamek et al. 1999, Goetze et al. 2007). Bis

zur Entwicklung der NDIRS war die Isotopenanalyse von CO₂ in Atemproben mit der IRMS zwar empfindlich und genau, jedoch auch teuer und komplex in der Durchführung (Braden et al. 1994, Braden et al. 1996, Koletzko et al. 1995).

Für die in der Studie durchgeführten Messungen zur Bestimmung des Isotopenverhältnisses stand das **InfraRot-Isotopen-Analysegerät IRIS[®]-3** (Art. Nr. 8011, Ser. Nr. 191201) der ‚Wagner Analysen Technik GmbH‘ (28357 Bremen, Deutschland), ein nichtdispersives isotopenselektives Infrarotspektrometer, zur Verfügung. Die ‚Wagner Analysen Technik GmbH‘ gehört seit Ende 2011 zu dem Unternehmen ‚Kibion AB‘ (75105 Uppsala, Schweden).

3.4.2.1. **Das nichtdispersive-isotopenselektive-Infrarotspektroskopieverfahren – Funktionsprinzip und Aufbau**

Die NDIRS wurde im Jahr 1938 durch Luft und Lehrer eingeführt und wird bis heute in ihrer Anwendung weiterentwickelt (Fabinski et al. 2016). Bereits vor über hundert Jahren wurde die physikalische Grundlage für die Messung der CO₂-Konzentration mit NDIR-Gassensoren von Bell, Tyndall und Röntgen beschrieben (Bell 1881, Röntgen 1881, Tyndall 1880). Obwohl die Isotopengase ¹³CO₂ und ¹²CO₂ viele gemeinsame Eigenschaften aufweisen, unterscheiden sie sich geringfügig in ihrer Atommasse, was sich in fast vollständig getrennten Absorptionsspektren ausdrückt. Die durch Absorption von Infrarotstrahlung induzierten Energieübergänge innerhalb des CO₂-Moleküls führen zur Bildung von Rotationsschwingungsspektren. Die Trennung des Infrarotspektrums der Moleküle bildet die Grundlage der Isotopenverhältnis-Messung mittels Infrarotabsorption. Für die Gasdetektion von ¹³CO₂ und ¹²CO₂ wird die antisymmetrische Valenzschwingung bei einer Wellenlänge von $\lambda = 4,3 \mu\text{m}$ bevorzugt (Fabinski et al. 2016, Haisch et al. 1994). Um den teilweise überlagerten Spektralbereich von ¹³CO₂ und ¹²CO₂ herauszufiltern, musste die nichtdispersive Infrarottechnologie über die Jahre modifiziert und messtechnisch optimiert werden, sodass sich eine ausreichend hohe Genauigkeit und Selektivität für die getrennte Bestimmung der Konzentrationen der Isotope erreichen ließ.

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

Bei dem NDIR-Verfahren wird auf dispersive Medien wie Gitter oder Prismen verzichtet. Es wird eine breitbandige Lichtquelle genutzt, die im Infrarotbereich bei Wellenlängen zwischen $\lambda = 2.5 \mu\text{m}$ und $\lambda = 16 \mu\text{m}$ sendet. Die Rotationsschwingungsspektren heteroatomiger Gase liegen in diesem Infrarotspektrum. Die Selektivität wird durch die spezifische Absorption der Messkomponente hergestellt und begründet sich aus der Tatsache, dass jedes dieser Gase ein Absorptionsspektrum mit einer charakteristischen Feinstruktur aufweist. Die Kammer des Detektors (Empfänger) ist mit der Messkomponente gefüllt und so nur für das eine spezifische Gas empfindlich (selektiver Empfänger). Die Infrarotstrahlung wird mechanisch mit einem Blendenrad moduliert und gelangt über eine mit Messgas gefüllte Küvette auf den Detektor. Häufig wird ein Zweischichtempfänger verwendet, der aus zwei in Strahlungsrichtung hintereinanderliegenden Kammern besteht und zur Erhöhung der Selektivität beiträgt. Im abgeschlossenen Kammervolumen des Empfängers wird die absorbierte Strahlung durch Molekülzusammenstöße in Wärmeenergie umgewandelt. Dem idealen Gasgesetz entsprechend entsteht dadurch eine proportionale Druckänderung im Empfänger, die sich mit einem Membrankondensator erfassen lässt. Dieser befindet sich zwischen der vorderen und hinteren Empfängerammer. Die entstehenden Drucksignale unterliegen aufgrund der Modulation der Infrarotstrahlung einer Periodik. Zur Bestimmung der Konzentration der Isotope werden die Drucksignale der Detektoren in ein elektrisches Signal umgewandelt, digitalisiert und zur Anzeige gebracht (Fabinski et al. 2016).

Mit dem verwendeten IRIS-Gerät lässt sich das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Isotopenverhältnis mit einer hohen Genauigkeit von $0.2 \delta \text{‰}$ (Delta-Promille) bestimmen. In **Abb. 4** ist ein schematischer Aufbau des IRIS[®]-3-Analysegeräts zur Messung der $^{13}\text{CO}_2$ - und $^{12}\text{CO}_2$ -Konzentrationen dargestellt. Das IRIS[®]-3-Gerät verfügt über 16 Probenanschlüsse (siehe **Abb. 4**) und 2 unabhängige Kanäle für $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ (Kibion 2015). Dabei erfolgt die $^{13}\text{CO}_2$ -Messung im ersten Infrarot-Kanal im Bereich von 0–500 ppm (Parts per Million), während die Messung des $^{12}\text{CO}_2$ simultan im zweiten Kanal im Messbereich von 0–5 Vol.-% (Volumenprozent) erfolgt.

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

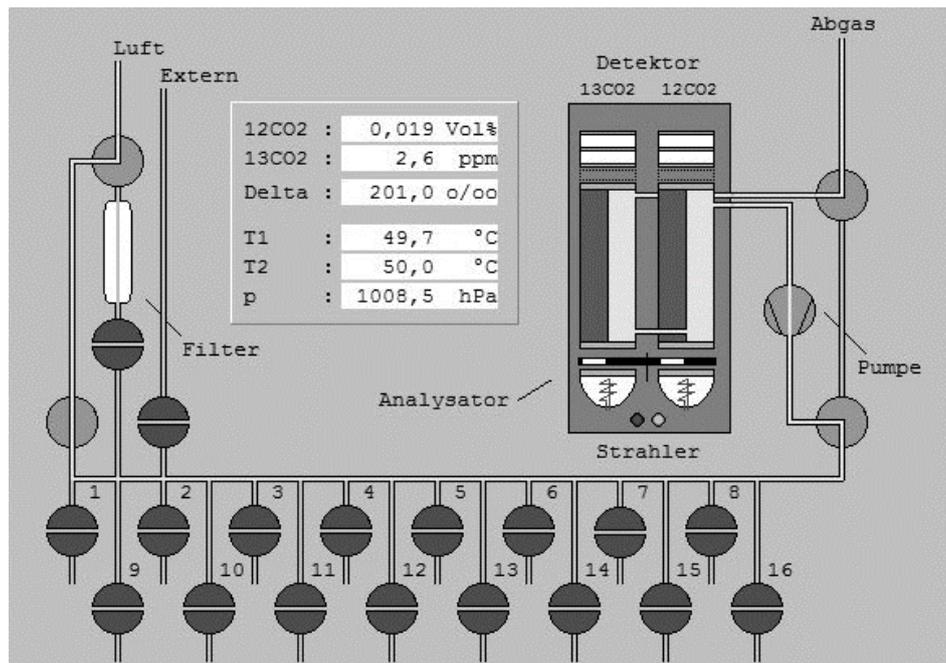


Abb. 4: Schematischer Aufbau des IRIS®, Screenshot von IRIS® Software-Version 3.2

Zur Kompensation einer Restquerempfindlichkeit durch das gegenüber ¹³CO₂ in deutlich höherer Konzentration vorhandene ¹²CO₂ wird ein Gasfilter verwendet. Der mit ¹²CO₂ gefüllte Gasfilter führt zur fast vollständigen Blockierung aller interferierenden Wellenlängen; eine mathematische Korrektur kompensiert den verbleibenden Rest (Fabinski et al. 2016). Der Temperatureinfluss wird durch eine Thermostatisierung auf 40 °C in engen Grenzen gehalten (Haisch et al. 1996). Zur Kalibrierung der Gasanalysatoren besitzt jeder Kanal eine Justiereinheit, die über eine mit der jeweiligen Messkomponente gefüllte Kalibrierküvette verfügt. Das Messgas wird dabei durch Nullpunktgas ersetzt. Die Gewinnung von Nullpunktgas erfolgt, indem Umgebungsluft über einen CO₂-Absorber geleitet wird. Die gasgefüllten Kalibrierküvetten werden über einen elektromechanischen Antrieb in den Strahlengang geschoben und sind über Jahre stabil (Fabinski et al. 2016). Integrierte Membranpumpen ermöglichen, dass die Gasproben aus den Atembeuteln kontinuierlich durch die Messzellen der beiden Infrarotkanäle gepumpt werden. Die Messzyklen sowie die Kalibrierung laufen vollkommen computergestützt ab (Haisch et al. 1994).

3.4.2.2. IRIS[®]-Infrarot-Isotopen-Analysegerät

Das IRIS[®]-3-Infrarot-Isotopen-Analysegerät (,Wagner Analysen Technik GmbH') ist Bestandteil des gastroenterologischen Funktionslabors, das in der endoskopischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Würzburg lokalisiert ist. Der Messplatz ist so gewählt, dass der Analysator am Aufstellort keinen Erschütterungen und Vibrationen ausgesetzt ist. Es herrschen kontrollierte Laborbedingungen hinsichtlich Temperatur (Minimum 15 °C, Maximum 35 °C) und Luftfeuchtigkeit (maximal 70 %). Zudem muss eine konstante Stromversorgung gewährleistet sein, da es nach einem kompletten Ausschalten mehrere Stunden dauert, bis das Messgerät wieder betriebsbereit ist. Neben der monatlichen Konzentrationskalibrierung werden täglich vor der ersten Messung eine automatische Kalibrierung zur Nullpunkt- und Endpunkteinstellung und anschließend eine Referenzmessung durchgeführt. Abgesehen von einer halbjährlichen Wartung ist das Analysegerät praktisch wartungsfrei. Wie bereits im vorherigen Kapitel (Kapitel 3.4.1) erwähnt, liegt die Reproduzierbarkeit der Atemproben aus den ¹³C-Atemtests laut Hersteller bei über 0.2 ‰ (Kibion 2015).

Wie **Abb. 5** zeigt, verfügt die Frontplatte des Gehäuses über 16 Anschlussstutzen. Zur Messung der Konzentration der CO₂-Isotope wurden die Atemprobenbeutel in zeitlicher Abfolge der Probengewinnung an die Stutzen des IRIS[®]-Gerätes angeschlossen. Hierzu wurden die Probenanschlüsse 1 bis 7 benutzt. Mithilfe der integrierten Gasförderung (Messgaspumpe) gelangt die Atemprobe aus dem Beutel in die Messzellen für ¹³CO₂ und ¹²CO₂. Die Messgaszufuhr kann über ein elektromagnetisches Ventil PC-gesteuert an- bzw. abgeschaltet werden. Die Messdauer einer Atemprobe beträgt 2 min, die Messung einer vollständigen Atemtestserie (7 Atemproben-Beutel) dauert demnach 14 min. Über die digitale Schnittstelle werden die messtechnischen Daten und Steuersignale auf den angeschlossenen Rechner übertragen (Goetze 1998, Kibion 2015). Der PC ist mit der Software IRIS[®] Version 3.2 der ,Wagner Analysen Technik GmbH', Deutschland 2008 ausgestattet.

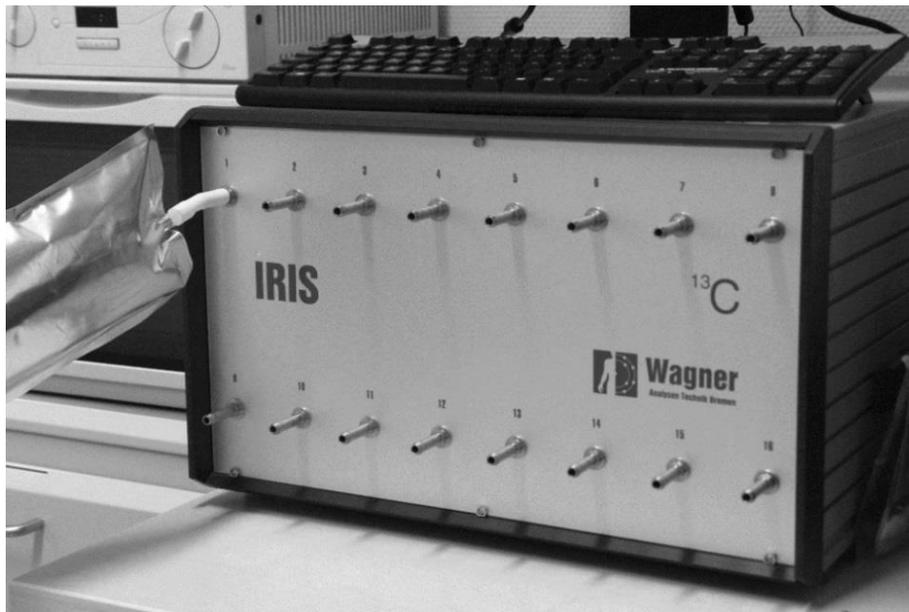


Abb. 5: Infrarot-Isotopen-Analysegerät *IRIS*[®]-3 (,Wagner Analysen Technik GmbH')

3.4.2.3. Berechnung und Darstellung der Atemtestergebnisse

Die Atemtestergebnisse können auf unterschiedliche Weise dargestellt und berechnet werden. Eine Übersicht über gemessene und berechnete Parameter gibt **Tab. 8**.

Tab. 8: Beim ¹³C-Methacetin-Atemtest gemessene und berechnete Parameter (in Anlehnung an Braden et al. 2007)

Symbol	Parameter	Einheit
R _{Probe}	Isotopenverhältnis in der Atemprobe	
R _{Referenz}	Isotopenverhältnis in einem Standardgas	
δ	Delta-Promille-Wert	‰
DOB	Delta-over-Baseline-Wert	‰
PDR	Prozentuale Wiederfindungsrate	% ¹³ C der Dosis/h
cPDR	Kumulative prozentuale Wiederfindungsrate	% ¹³ C
MMBR	Maximale Methacetin-Metabolisierungsrate	µg/kg/min
TTP	Time to Peak	min

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

Bei der Atemgasanalyse in der medizinischen Diagnostik wird das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Isotopenverhältnis R (Ratio) in den gewonnenen Atemgasproben bestimmt:

$$R = \frac{\text{Anzahl der Moleküle } ^{13}\text{CO}_2}{\text{Anzahl der Moleküle } ^{12}\text{CO}_2}$$

Das gemessene Isotopenverhältnis der Probe (R_{Probe}) wird nach internationaler Übereinkunft auf das bekannte Referenzisotopenverhältnis eines Standards ($R_{\text{Referenz}} = R_{\text{PDB}} = 0.0112372$) bezogen und als **Delta (δ)-Wert** dargestellt:

$$\delta^{13}\text{C} = \frac{R_{\text{Probe}} - R_{\text{Referenz}}}{R_{\text{Referenz}}} \times 1000 \text{ [‰]}$$

Für den internationalen Standardwert wird meist der von einem Fossil der Kreidezeit stammende Peedee-Belemnite (PDB) verwendet (Stein 2006). Der Peedee-Belemnit-Standard wird „aus dem Belemniten *Belemnitella americana* aus der [...] Peedee-Formation in South Carolina (USA)“ (Geowissenschaften 2000) gewonnen.

Das IRIS[®]-Analysegerät ermittelt die Ergebnisse des Atemtests in Form von Delta-Werten [‰] und **Delta-over-Baseline(DOB)**-Werten. Dabei entsprechen die DOB-Werte der Differenz der $\delta^{13}\text{C}$ -Werte vor (0 min, Baseline) und nach Verabreichung des ^{13}C -Substrates (nach 10, 20, 30, 40, 50 und 60 min). Das schwankende natürliche ^{13}C -Isotopenvorkommen im menschlichen Körper wird damit berücksichtigt (Fabinski et al. 2016):

$$\text{DOB} = \text{Delta}_{\text{Probe}} - \text{Delta}_{\text{Baseline}} \text{ [‰]}$$

Zur Quantifizierung des Atemtests lässt sich aus den ermittelten DOB-Werten die **prozentuale Wiederfindungsrate (PDR)** pro Stunde berechnen. Diese gibt an, wie viel % des verabreichten ^{13}C wieder als $^{13}\text{CO}_2$ abgeatmet wird (Braden et al. 2007):

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

$$\text{PDR} = \frac{\text{Menge des abgeatmeten } ^{13}\text{C pro h}}{\text{Menge des eingesetzten } ^{13}\text{C}} \times 100 \text{ [\% } ^{13}\text{C der Dosis/h]}$$

$$\text{Menge des abgeatmeten } ^{13}\text{C pro h} = \frac{\text{DOB} \times R_{\text{Referenz}}}{100} \times \text{CO}_2\text{-Produktion [mmol]}$$

$$\text{Menge des eingesetzten } ^{13}\text{C} = \frac{m}{M} \times n \times \text{APE [mmol]}$$

$$\text{BSA} = 0.024265 \times \text{KG}^{0.5378} \times \text{G}^{0.3964} \text{ [m}^2\text{]}$$

CO ₂ -Produktion	300 mmol CO ₂ /m ² /h x BSA Die endogene Gesamt-CO ₂ -Produktion wird mit 300 mmol CO ₂ /m ² Körperoberfläche pro h geschätzt.
BSA	Body-Surface-Area, Körperoberfläche, berechnet nach der Haycock-Formel (Haycock et al. 1978)
KG	Körpergewicht in kg
G	Körpergröße in cm
m	Eingesetzte Substratmenge, m(Methacetin) = 75 mg
M	Molare Masse des Substrats, M(Methacetin) = 165.19 g/mol
n	Anzahl der ¹³ C-Atome im Substratmolekül, hier n = 1
APE	Atom-Percent-Excess, ¹³ C-Anreicherung des Substrats in Atom-% Überschuss, hier 99 %

Aus der jeweils berechneten prozentualen Wiederfindungsrate ergibt sich durch Integration über die Zeit die **kumulative prozentuale Wiederfindungsrate (cPDR)**. Diese beschreibt den globalen Prozess über die betrachtete Kumulationszeit (Stein 2006):

$$\text{cPDR}_{t_{i+1}} = \text{cPDR}_{t_i} + \frac{(\text{cPDR}_{t_i} + \text{cPDR}_{t_{i+1}})}{2} \times \frac{1}{n} \text{ [\% } ^{13}\text{C]}$$

t _i	Zeitpunkt i der Atemgasprobeentnahme in min
n	Anzahl der Atemgasproben pro h, hier n = 6

In die Berechnung der aktuellen maximalen Leberfunktionskapazität fließt im Wesentlichen der maximale DOB-Wert ein. Multipliziert mit dem Referenzisotopenverhältnis R_{PDB}, der CO₂-Produktion und der molaren Masse von Methacetin sowie normiert auf das Körpergewicht ergibt sich die **maximale Methacetin-**

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

Metabolisierungsrate (MMBR). Die aktuelle maximale Umsatzrate am CYP1A2 wird in μg oxidiertes ^{13}C -Methacetin/kg Körpergewicht/h angegeben:

$$\text{MMBR} = \frac{\text{DOB}_{\text{max}} \times R_{\text{PDB}} \times \text{CO}_2\text{-Produktion} \times M}{\text{KG}} \quad [\mu\text{g } ^{13}\text{C}/\text{kg}/\text{h}]$$

R_{PDB}	Referenzisotopenverhältnis, $R_{\text{Referenz}} = R_{\text{PDB}} = 0.0112372$
$\text{CO}_2\text{-Produktion}$	$300 \text{ mmol CO}_2/\text{m}^2/\text{h} \times \text{BSA}$
KG	Körpergewicht in kg
M	Molare Masse des Substrats, $M(\text{Methacetin}) = 165.19 \text{ g/mol}$

Unter der **Time to Peak (TTP)** wird das Zeitintervall bis zur maximalen prozentualen Wiederfindungsrate (PDR_{max}) in min verstanden.

3.4.3. Transarterielle Chemoembolisation

Die Durchführung der TACE erfolgte durch die Beschäftigten des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg und fand in der Regel am Tag nach der stationären Aufnahme statt. Die Patienten und Patientinnen wurden im Vorfeld durch die Abteilung mündlich und schriftlich aufgeklärt. Im Rahmen der angiografischen Intervention erfolgte die Punktion der Arteria femoralis in der rechten oder linken Leiste. Zur Darstellung der leberversorgenden Gefäße mittels digitaler Subtraktionsangiografie (DSA) wurde zunächst über einen Makrokatheter der Hauptast der Leberarterie sondiert. Nach Einbringen eines Mikrokatheters erfolgte die superselektive Sondierung der tumorversorgenden Leberarterie (Feedergefäße). Vor dem Einschwämmen des Embolisatgemisches wurde die korrekte Lage des Mikrokatheters durch entsprechende Gefäßdarstellungen mittels Kontrastmittel kontrolliert. In der Würzburger Abteilung der Interventionellen Radiologie wird das sogenannte ‚konventionelle TACE-Embolisatgemisch‘ verwendet, das sich aus 12 ml Lipiodol® (Guerbet, BP 57400, 95943 Roissy CdG Cedex, Frankreich) als Trägersubstanz, 6 ml Kontrastmittel (Imeron® 300) und 50 mg Epirubicin als Zytostatika zusammensetzt.

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

Die Applikation des Embolisatgemisches wurde angiografisch im fluoroskopischen Echtzeitbild überprüft. Um den Blutfluss zur versorgenden Arterie längerfristig zu blockieren, schloss sich eine Embolisation mit Mikrosphären (Embosphere®), bestehend aus Trisacryl, vernetzt mit Gelatine, an. Je nach Bedarf wurden 1–2 ml Mikrosphären unterschiedlicher Größe (300–500 µm, 500–700 µm, 700–900 µm) verwendet. Der vorübergehende Gefäßverschluss führt zur lokalen Ischämie und verlängert die Kontaktzeit zwischen dem Zytostatikum und den Tumorzellen. Bei Lipiodol® handelt es sich um ein öliges röntgendichtes Kontrastmittel, das selektiv einige Wochen bis Monate in Tumorknoten persistiert und so als diagnostischer Baustein die Visualisierung der Distribution in den nachfolgenden CT-Bildgebungen ermöglicht (Llovet et al. 2002, Marelli et al. 2007, Schultheiss et al. 2015). Nach Entfernung des Katheters erhielt der Behandelte einen Leistendruckverband und war zu 24 Stunden Bettruhe angehalten. Die Nachbehandlung erfolgte auf den inneren und chirurgischen Stationen des Universitätsklinikums Würzburg.

3.4.4. Post-Computertomografie und Computertomografie-Volumetrie

Unmittelbar nach einer TACE-Therapie wird standardmäßig ein natives CT durchgeführt. Im vorliegenden Fall wurde das Gerät ‚Dual-Source-CT-Scanner SOMATOM Force‘ der Firma ‚Siemens Healthcare GmbH‘ (Henkestr. 127, 91052 Erlangen) mit folgenden Einstellungen verwendet: Röhreneinstellungen: 70 kV, 189 mAs; Bildausschnitt (Field of View): 420 x 420 mm; Schichtdicke: 3 mm; Zwischenschichtabstand: 0 mm; Bildmatrix: 512 x 512 Pixel. Im Rahmen der Studie bestand für die Behandelten aufgrund der im klinischen Kontext gegebenen Standardisierung keine zusätzliche Strahlenexposition.

Aufgrund der Visualisierung der Trägersubstanz Lipiodol® stellen sich embolierte Tumorherde und gegebenenfalls Fehlembolisationen bzw. Embolisatverschleppungen hyperdens (weiß) dar (siehe **Abb. 9**, Kapitel 4.1.3). Die Scanparameter sehen eine Schichtdicke von 3 mm vor, mit denen zusätzlich zur axialen Schnittbildgebung koronare sowie sagittale Rekonstruktionen möglich sind. Die

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

selektive Speicherung von Lipiodol® ermöglicht somit eine Volumetrie der embolierten Leberareale. Dabei wurde zwischen Arealen mit Voll- und solchen mit Teilbeslag unterschieden. Die Differenzierung erfolgte zunächst visuell und danach auf Grundlage der Dichte. In der vorliegenden Studie wurde zur Berechnung des Lebergesamtvolumens (TLV) die Leber manuell auf jeder Scheibe des CT-Scans skizziert, um dann jeden Scheibenbereich mit der Schichtdicke zu multiplizieren. Die Messungen wurden vollständig von Herrn Julian Kunz, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg, durchgeführt.

3.4.5. Untersuchte Parameter

3.4.5.1. Charakteristika der Patienten und Patientinnen, Anamnese- und Vitalparameter

Im Rahmen der stationären Aufnahme wurden einige Charakteristika der Behandelten erhoben und es wurde eine Genussmittelanamnese durchgeführt. Diese Daten sind in **Tab. 9** erfasst. Die Vitalparameter (Körpertemperatur, Blutdruck) wurden an den Studientagen 1, 2 und 3 festgehalten.

Tab. 9: Erhobene Charakteristika der Patienten und Patientinnen und Vitalparameter

Symbol	Einheit	Parameter
Age	a	Alter
Sex		Geschlecht (männlich = 1, weiblich = 2)
KG	kg	Körpergewicht
G	m	Körpergröße
BMI	kg/m ²	Body-Mass-Index
KOF	m ²	Körperoberfläche
Alkohol	0/1*	Alkoholkonsum
Nikotin	0/1*	Nikotinkonsum
T1, T2, T3	°C	Körpertemperatur morgens, mittags, abends; aurikulär gemessen
RR _{systolisch} , RR _{diastolisch}	mmHg	Blutdruck

* 0, kein aktueller Konsum; 1, aktueller Konsum

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

Im Anamnesegespräch wurden die Patienten und Patientinnen zur Ätiologie ihrer Lebererkrankung befragt. Zudem wurde an den Studientagen 1, 2 und 3 eine Schmerzanamnese mittels Schmerzskala von 0 bis 10 und eine gastrointestinale Anamnese mit den Symptomen Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl und Appetitlosigkeit erfasst.

3.4.5.2. Laborparameter

Im Rahmen der regulären Blutentnahmen an den Studientagen 1, 2 und 3 sowie beim Kontrolltermin etwa 3 Monate nach der TACE-Therapie (3-Monats-Kontrolle, m3) wurden die in **Tab. 10** aufgeführten klinisch-chemischen Parameter erfasst.

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

Tab. 10: Erhobene Laborparameter

Symbol	Parameter	Einheit	Referenzbereich*
NA	Natrium	mmol/l	135–145
CREA	Kreatinin	mg/dl	0–1.17
BIL	Gesamt-Bilirubin	mg/dl	0.1–1.2
AST	Aspartat-Aminotransferase	U/l	0–50
ALT	Alanin-Aminotransferase	U/l	0–50
GGT	Gammaglutamyltransferase	U/l	0–60
AP	Alkalische Phosphatase	U/l	40–130
LDH	Lactatdehydrogenase	U/l	0–250
ALB	Albumin	g/dl	3.5–5.5
INR	International Normalized Ratio	-	0.85–1.18
WBC	Leukozyten	n*1000/ μ l	5–10
RBC	Erythrozyten	n*10 ⁶ / μ l	4–6
HGB	Hämoglobin	g/dl	14–18
HCT	Hämatokrit	%	42–50
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen	fl	82–94
MCH	Mittlerer korpuskulärer HGB-Gehalt	pg	27–33
PLT	Thrombozyten	nl	150–450
CRP	C-reaktives Protein	mg/dl	0–0.5
PCT	Procalcitonin	ng/ml	0–0.5
AFP	Alpha-Fetoprotein	μ g/l	0–7
AMMO	Ammoniak	μ g/dl	19–87

**Referenzbereiche laut Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg*

Der Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP) diene als Verlaufskontrolle. Dabei wurden die Ausgangswerte vor der TACE-Therapie mit den Werten drei Monate nach TACE-Therapie verglichen. Zudem erfolgte die Bestimmung des dimensionslosen RitisQ. Dieser gibt das Verhältnis aus Aspartat- und Alanin-Aminotransferase an und ermöglicht die Einschätzung der Schwere der Leberschädigung. Darüber hinaus erfolgte eine Bestimmung des APRI-Scores

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

(aspartate aminotransferase to platelet ratio index), der anhand der Aspartataminotransferase und der Thrombozytenzahl berechnet wird (siehe **Tab. 11**).

Tab. 11: Berechnung des De-Ritis-Quotienten und APRI-Scores (Herold 2018)

$\text{RitisQ} = \frac{\text{AST [U/l]}}{\text{ALT [U/l]}}$
$\text{APRI} = \frac{\text{AST [U/l]}}{\frac{\text{AST ULN [U/l]}}{\text{PLT [n]}}} \times 100$
<p><i>RitisQ, De-Ritis-Quotient; AST, ALT, Aspartat-/Alanin-Aminotransferase; APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index; ULN, Upper Limit of Normal, oberer Wert des Normalbereichs, für GOT 50 U/l; PLT, Thrombozyten</i></p>

Weiterhin wurden aus den vorliegenden Laborparametern der Child-Pugh-Score mit Stadium und Punktzahl sowie der MELD- und der erweiterte MELD-Na-Score mithilfe des Website-Kalkulators von ‚MDCalc‘ berechnet (MDCalc 2017). Darin eingehende Parameter wurden bereits im Kapitel 2.5.1 erläutert. Die Bestimmung des Schweregrads von Aszites und Enzephalopathie zur Einstufung des Child-Stadiums erfolgte klinisch.

3.4.5.3. Atemtestparameter

Die analysierten Atemtestparameter können der **Tab. 12** entnommen werden. Die Delta-, DOB-, PDR- und cPDR-Werte wurden zu den Zeitpunkten 0, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 min erhoben.

Tab. 12: Analysierte Atemtestparameter

Symbol	Einheit	Parameter
Delta	‰	Delta-Promille-Wert
DOB; DOB _{max}	‰	Delta-over-Baseline-Wert; Maximalwert
PDR; PDR _{max}	‰/h	Prozentuale Wiederfindungsrate; Maximalwert
cPDR	%	Kumulative prozentuale Wiederfindungsrate
MMBR	µg/kg/h	Maximale Methacetin-Metabolisierungsrate
TTP	min	Time to Peak; Zeit bis zum Erreichen von DOB _{max}

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

3.4.5.4. Computertomografie-Parameter

Anhand des standardmäßig durchgeführten nativen CT nach der TACE-Behandlung wurden die in **Tab. 13** aufgeführten Parameter TLV, FCV und PCV gemessen und anschließend wurde das embolisierte Lebervolumen in Relation zum Lebergesamtvolumen gesetzt. Daraus ergeben sich die prozentualen hepatischen Lipiodol®-Distributionsvolumina FC1 als embolisiertes Lebervolumen mit Lipiodol®-Voll- und -Teilbeschlag, normiert auf das Lebergesamtvolumen, und FC2, in das nur das embolisierte Lebervolumen mit Lipiodol®-Vollbeschlag eingeht.

Tab. 13: Parameter der Computertomografie-Volumetrie

Symbol	Einheit	Parameter
TLV	ml	Total-Liver-Volume, Lebergesamtvolumen
FCV	ml	Full Coating-Volume, Embolisiertes Lebervolumen mit Lipiodol®-Vollbeschlag
PCV	ml	Partial Coating-Volume, Embolisiertes Lebervolumen mit Lipiodol®-Teilbeschlag
FC1	%	Fractional Coating 1 = (FCV + PCV)/TLV
FC2	%	Fractional Coating 2 = FCV/TLV

3.4.5.5. Klinische Parameter

Neben der klassischen Einteilung der Leberzirrhose in ein kompensiertes und ein dekompensiertes Stadium erfolgte eine von D'Amico vorgeschlagene detaillierte Klassifizierung der Zirrhose in vier klinische Stadien, die in **Tab. 14** gezeigt sind.

Tab. 14: Klinische Stadien der Leberzirrhose (D'Amico et al. 2006)

Klinisch	Stadium	Varizen	Aszites
Kompensiert	I	-	-
	II	+	-
Dekompensiert	III	±	+
	IV	Blutung	±

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

Neben der Einleitung einer antibiotischen Therapie sowie deren Dauer wurde die Dauer des stationären Aufenthalts festgehalten. Die Krankenhaustage beinhalten den Tag der TACE-Behandlung sowie jeden weiteren Tag des Krankenhausaufenthaltes ohne den Entlassungstag. Der Aufnahmetag wird nicht berücksichtigt, da er teilweise mit dem Behandlungstag zusammenfällt oder mehr als ein Tag vor der Behandlung liegt. Weiterhin wurden Komplikationen bezüglich der TACE-Behandlung dokumentiert. Als Minor-Komplikationen wurden konservativ beherrschbare Folgen, darunter z. B. eine Fehlembolisation bzw. Embolisatverschleppung in die Gallenblasenwand, definiert. Als Major-Komplikationen wurde die Notwendigkeit einer Intervention gewertet. Die Mortalität der Patienten und Patientinnen wurde innerhalb von drei Monaten nach TACE-Therapie festgehalten. Zudem erfolgte eine Verlaufsbeurteilung drei Monate nach Studienteilnahme anhand ausgewählter Laborparameter.

3.5. Substrat ¹³C-Methacetin

Methacetin [N-(4-Methoxy-¹³C-phenyl)-Acetamide], mit der Summenformel C₈¹³CH₁₁NO₂, wurde von der Firma ‚Euriso-Top‘ (91194 Saint-Aubin Cedex, Frankreich) mit einer chemischen Reinheit von 99 % und einer ¹³C-Atomanreicherung von 99 % bezogen (Best.-Nr. INC 590P). Die molare Masse von Methacetin beträgt 165,19 g/mol (Euroisotop 2017).

Das Abwiegen von 75 mg Substrat erfolgte durch eine ‚XS205DU‘-Waage der ‚Mettler Toledo GmbH‘ (1230 Wien, Österreich), Art.-Nr. 11106000, mit folgenden Spezifikationen: Höchstlast im Feinbereich 81 g, Abmessungen 453 mm x 322 mm x 263 mm, Stabilisierungszeit 1.5 s, Ablesbarkeit im Feinbereich 0.01 mg (MettlerToledo 2017). Die Waage wurde freundlicherweise vom wissenschaftlichen Labor des Schwerpunktes Infektiologie des Universitätsklinikums Würzburg zur Verfügung gestellt.

3.5.1. Sicherheit von ^{13}C -Methacetin

Bei ^{13}C handelt es sich um ein natürlich vorkommendes stabiles Isotop, das sich durch ein Neutron von der am häufigsten vorkommenden Form des Kohlenstoffelements ^{12}C unterscheidet. Da die stabilen Isotope nicht radioaktiv sind, werden Sicherheitsbedenken nur durch deren Toxizität hervorgerufen. Hinsichtlich der toxikologischen Aspekte bei der Anwendung stabiler Isotope muss zwischen Deuterium (^2H) und Isotopen höherer Elemente (z. B. ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O) differenziert werden (Klein et al. 1986). Während größere Mengen von Deuterium nachteilige Wirkungen hervorrufen können, ist die Anwendung von ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O selbst in hohen Dosen als sicher einzustufen und kann auch bei Kindern erfolgen (Koletzko et al. 1998). Um die Toxizität von ^{13}C zu untersuchen, wurden in Tierversuchen um ein Vielfaches höhere Konzentrationen als in der klinischen Diagnostik verwendet. Gregg et al. konnte bei Mäusen mit einer ^{13}C -Anreicherung von 60 % über 200 Tage keine schädlichen Wirkungen feststellen (Gregg et al. 1973). Der Nachweis der fehlenden Teratogenität bzw. Embryotoxizität gelang über die ^{13}C -Anreicherung in präimplantierten Embryonen, die trotz einer etwa zehnfach höheren ^{13}C -Konzentration als in der klinischen Verwendung eingesetzt keine Entwicklungsschäden aufwiesen (Gregg 1974). Das hohe natürliche Vorkommen von ^{13}C mit 1.11 % und die tägliche Aufnahme über die Nahrung von 99.9 mg ^{13}C pro kg Körpergewicht (Klein et al. 1986) in Relation zu der in Atemtests verwendeten Dosis – hier 75 mg ^{13}C -Methacetin – schließen eine erkennbare Gefahr hinsichtlich der Toxizität von ^{13}C aus. Zudem stellt ^{13}C -Methacetin eine sichere Alternative zu ^{13}C -Aminopyrin dar (Braden et al. 2005, Festi et al. 2005), zu dem zwar zahlreiche Erfahrungen vorliegen, das aber ein potenzielles Risiko, eine Agranulozytose hervorzurufen, mit sich bringt (Katz 1964).

3.6. Statistik

3.6.1. Bestimmung der Stichprobengröße

Zur Planung der Fallzahl erfolgte vor der Durchführung dieser klinischen Studie eine Powerkalkulation. Als Studienendpunkt wurde der Nachweis eines signifikanten Effektes der TACE auf den ^{13}C -MBT-Parameter cPDR nach 60 min (cPDR_{60min}) festgelegt. Die Berechnungen basieren auf einer Studie von Pfaffenbach et al. (1998) zur Evaluierung der Reproduzierbarkeit des Atemtests. Eine A-priori-Analyse auf der Basis der Mittelwerte und Standardabweichungen für cPDR_{60min} (Tag 1: 22.33 ± 3.34 % versus Tag 2: 24.07 ± 3.11 %) ergab eine benötigte Stichprobengröße von mindestens 27 Patienten und Patientinnen (Correlation-Coefficient 0.47, Effect-Size $d_z = 0.523121$, α Error-Probability = 0.05, Power = 0.80, Noncentrality-Parameter $\delta = 2.5980762$, Critical $t = 1.7056179$, Df = 26, Actual Power = 0.8118316).

3.6.2. Statistische Analyse

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse von ^{13}C -MBT-Parametern (DOB_{max}, PDR_{max}, MMBR, cPDR_{10min} – cPDR_{60min}, TTP), CT und CT-abgeleiteten hepatischen Lipiodol®-Distributionsvolumina (TLV, FCV, PCV, FC1, FC2), Laborparametern (INR, Bilirubin, Albumin, Kreatinin, AST, ALT, GGT, AP, LDH, PCT, CRP, WBC, RBC, HGB, HCT, PLT), Patientenmerkmalen (Child-Pugh-Stadium/-Punkte, MELD, MELD-Na, klinisches Zirrhosestadium, Ätiologie der Lebererkrankung), Komplikationen, antibiotischer Therapiedauer und Krankenhaustagen nach TACE (siehe Kapitel 3.4). Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test verifiziert, bei in Klassen eingeteilten Daten mit dem Chi-Quadrat-Test. Da die meisten Messparameter keine Gaußsche Verteilung zeigten, wurden die Daten als Median und 25-/75-Perzentile angegeben.

Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf den ^{13}C -Methacetin-Metabolismus und Laborparameter

Änderungen der logarithmisch transformierten Parameter bei d0, d1 und d3 wurden mithilfe eines linear gemischten Modells analysiert. Um die Auswirkungen

der TACE zu untersuchen, dienten die Patienten-ID als Subjekt- und die Studientage als Wiederholungsvariable. Es wurde eine unstrukturierte Form als Kovarianztyp bei Messwiederholung gewählt, basierend auf der Verbesserung des Akaike-Informationskriteriums (AIC) im Vergleich zu einer Reihe alternativer Kovarianztypen (z. B. Huynh-Feldt, skalierte Identität, Toeplitz heterogen) (Pinheiro et al. 2000). Für den Mehrfachvergleich der Haupteffekte zwischen d0, d1 und d3 wurde eine Konfidenzintervallanpassung nach dem Bonferroni-Verfahren durchgeführt.

Assoziation des ¹³C-Methacetin-Metabolismus mit hepatischem Lipiodol®-Distributionsvolumen und Laborparametern

Die bivariate Assoziation zwischen Änderungen der skalierten Messparameter über 24 (d0 vs d1) und 72 Stunden (d0 vs d3) wurde durch eine Spearman-Korrelationsanalyse gemessen. Es erfolgte eine Umwandlung dieser Änderungen in $y = \log_{10} [x + 1 - \min(x)]$, mit $\min(x)$ als negativste Differenz für jeden berechneten Parameter, um Heteroskedastizität zu beseitigen und die Parameter zu linearisieren. Zur Beurteilung, welchen relativen Beitrag das hepatische Lipiodol®-Distributionsvolumen (FC1, FC2), der Anstieg inflammatorischer Marker (CRP, WBC) und die Marker der Hepatozytenschädigung (AST) an der beobachteten Abnahme des ¹³C-Methacetin-Metabolismus (DOB_{max} ; $cPDR_{60min}$ als Endpunkt dieser Studie) haben, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. In diesem Modell wurden alle unabhängigen Variablen auf der Grundlage einer A-priori-Entscheidung, basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und biologischer Sensibilität, aufgenommen. In einer vorausgehenden Analyse haben andere Studienparameter die Qualität des Modells nicht erhöht. Zur Kollinearitätsdiagnostik wurde der Varianzinflationsfaktor (VIF) herangezogen. Um eine klinische Interpretation der Bedeutung jeder unabhängigen Variablen zu ermöglichen, wurden partielle Korrelationen verwendet, um so den ‚reinen‘ Einfluss des einzelnen Prädiktors unter Kontrolle der anderen Prädiktoren quantifizieren zu können.

Analyse von Leberfunktion, Lebergesamtvolumen und hepatischem Lipiodol®-Distributionsvolumen bei Patienten und Patientinnen mit repetitiver transarterieller Chemoembolisation

Unterschiede bezüglich des ^{13}C -Methacetin-Metabolismus, statischer Leberfunktionstests und des Lebergesamtvolumens zwischen erster und zweiter Studienteilnahme von zehn Behandelten mit repetitiver TACE (Re-TACE) wurden mittels t-Test für abhängige Stichproben nach Prüfung auf Normalverteilung ermittelt. Ergab der Kolmogorov-Smirnov-Test, dass keine Normalverteilung vorlag ($p < 0.05$), wurde das nichtparametrische Äquivalent des gepaarten t-Tests, der Wilcoxon-Test, verwendet.

Der interindividuelle Variationskoeffizient (VK_{inter}) für das Lebergesamtvolumen, die hepatischen Lipiodol®-Distributionsvolumina, die ^{13}C -MBT-Parameter und die Laborparameter wurde für Re-TACE-Patienten und -Patientinnen an d0, d1 und d3 berechnet, indem die Standardabweichung der Ergebnisse der 20 Messungen (10 Patienten und Patientinnen mit 2 Studienteilnahmen) durch den Mittelwert der Ergebnisse dividiert wurde. Der intraindividuelle Variationskoeffizient (VK_{intra}) für jeden Re-TACE-Behandelten ergab sich aus der Division der individuellen Standardabweichung der beiden Messungen durch den Mittelwert der Ergebnisse der beiden Messungen. Die Variationskoeffizienten wurden in % angegeben (Fruehauf et al. 2007).

Assoziation von Komplikationen, antibiotischer Therapiedauer und Krankenhausentlassungen nach transarterieller Chemoembolisation mit dem ^{13}C -Methacetin-Metabolismus, Laborparametern und dem hepatischen Lipiodol®-Distributionsvolumen

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Komplikationen (abhängige Variable) und der beobachteten Abnahme des ^{13}C -Methacetin-Metabolismus sowie dem hepatischen Lipiodol®-Distributionsvolumen (Kovariaten) wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Es folgte ein Mann-Whitney-U-Test – das nichtparametrische Äquivalent des t-Tests für unabhängige Stichproben – mit FC1/FC2, Atemtestparametern und ausgewählten Laborparametern als Testvariablen und ‚Komplikationen‘ bzw. ‚antibiotische

3. Patienten und Patientinnen, Material und Methoden

Therapie‘ als Gruppierungsvariable. Die bivariate Assoziation zwischen der antibiotischen Therapiedauer bzw. den Krankenhaustagen und dem postinterventionell reduzierten ^{13}C -Methacetin-Metabolismus und dem hepatischen Lipiodol[®]-Distributionsvolumen wurde durch eine Spearman-Korrelationsanalyse gemessen. Analog zum Einfluss der TACE auf den ^{13}C -Methacetin-Metabolismus wurden erhobene Vitalparameter – Körpertemperatur und Blutdruck – mithilfe eines linear gemischten Modells analysiert.

Verlaufsbeobachtung drei Monate nach transarterieller Chemoembolisations-Therapie

Drei Monate nach der TACE-Therapie erfolgte ein Vergleich des Tumormarkers AFP, statischer Leberfunktionstests, des MELD, des MELD-Na, des Child-Pugh-Scores und des klinischen Zirrhosestadiums mit den Ausgangswerten (d0) mittels des Wilcoxon-Tests.

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mit dem Softwarepaket IBM[®] SPSS[®] Statistics Versionen 23.0, 24.0 und 25.0 für Windows[®]. Die Erstellung der Graphen erfolgte mit GraphPad Prism[®] Version 5.01 für Windows[®]. Für die Powerkalkulation wurde G*Power[®] Version 3.1.3. verwendet. Das Signifikanzniveau wurde in allen Analysen a priori bei $\alpha = 0.05$ festgesetzt. Demnach wurde ein p-Wert ≤ 0.05 als signifikant angesehen. Alle angegebenen p-Werte stammen aus zweiseitigen Tests (Untersteiner 2007).

4. Ergebnisse

4.1. *Patienten und Patientinnen*

4.1.1. **Charakteristika der Patienten und Patientinnen**

Es wurden insgesamt 27 Patienten und Patientinnen mit unresezierbarem HCC, alle im BCLC Stadium B, in die Studie eingeschlossen. Zehn Studienteilnehmer wurden in einem mittleren Zeitintervall von 5.7 Monaten (Range 3–11 Monate) einem zweiten TACE-Eingriff unterzogen. Zwei der zehn Re-TACE-Patienten erhielten insgesamt vier Behandlungen, sodass insgesamt 41 TACE-Sitzungen analysiert wurden. Das Studienkollektiv umfasste 1 Patientin und 26 Patienten. Die Geschlechterverteilung unterlag dem Zufall. Das Medianalter der Behandelten lag bei 65 Jahren bei einem medianen Gewicht von 87.1 kg und einer medianen Körpergröße von 1.8 m. Der Body-Mass-Index (BMI) betrug im Median 29.3 kg/m². Der mediane MELD- und MELD-Na-Score lagen jeweils bei 8 Punkten (siehe **Tab. 15**).

Im Rahmen des Anamnesegesprächs am Aufnahmetag gaben 33 % des Studienkollektivs an, regelmäßig Alkohol zu trinken (n = 9), 19 % der Patienten und Patientinnen konsumierten zum Zeitpunkt der Erhebung Nikotin (n = 5).

Einzelheiten sind der Übersicht in **Tab. 15** zu entnehmen.

4. Ergebnisse

Tab. 15: Charakteristika der Patienten und Patientinnen in der Übersicht

Parameter	Einheit	n	Median	25.–75. Perzentile
Geschlecht				
weiblich		1		
männlich		26		
Alter	Jahre	27	65	58–77
Gewicht	kg	27	87.1	72.2–100.0
Größe	m	27	1.8	1.7–1.8
BMI	kg/m ²	27	29.3	26.1–31.1
KOF	m ²	27	2.0	1.9–2.2
MELD		27	8	7–11
MELD-Na		27	8	7–11
Leberzirrhose		21		
Child A		19		
Child B		2		
Child-Punkte		21	5	5–6
Zirrhosestadium				
1		13		
2		6		
3		2		
MELD		21	9	7–11.5

BMI, Body-Mass-Index; KOF, Körperoberfläche; Child, Child-Pugh-Stadium; MELD, Model for End-Stage Liver-Disease; Na, Natrium.

4.1.2. Ätiologie der Lebererkrankung

Der Großteil der Patienten und Patientinnen (78 %, n = 21) hatte eine etablierte Leberzirrhose, die durch bildgebende Verfahren, transiente Elastografie, das Vorhandensein von portaler Hypertonie in der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts oder durch eine Leberbiopsie nachgewiesen worden war. Dabei lag bei der Mehrheit der Patienten und Patientinnen (n = 13) eine kompensierte Zirrhose im klinischen Stadium 1 vor, gefolgt von Stadium 2 mit n = 6 (Child-Pugh-Stadium A, n = 19). Eine dekomensierte Zirrhose im klinischen Stadium 3 lag bei zwei Teilnehmenden vor (Child-Pugh-Stadium B, n = 2, siehe **Tab. 15, Abb. 6**). Die anhand des ¹³C-MBT gemessene Ausgangsleberfunktion lag bei Patienten und Patientinnen ohne nachgewiesene Leberzirrhose signifikant höher als bei Patienten und Patientinnen mit Zirrhose (exakter Mann-Whitney-U-Test,

4. Ergebnisse

DOB_{max}: Median 19.2 vs 10.2 ‰, U = 15.00, p = 0.003; cPDR_{60min}: Median 18.5 vs 13.5 %/h, U = 22.00; p = 0.019), während sich bei statischen Leberfunktionswerten kein Unterschied zeigte (exakter Mann-Whitney-U-Test, Child-Pugh-Punkte: Median 5.0 vs 5.0, U = 65.00, p = 0.932; MELD: Median 7.5 vs 9.0, U = 81.50; p = 0.289).

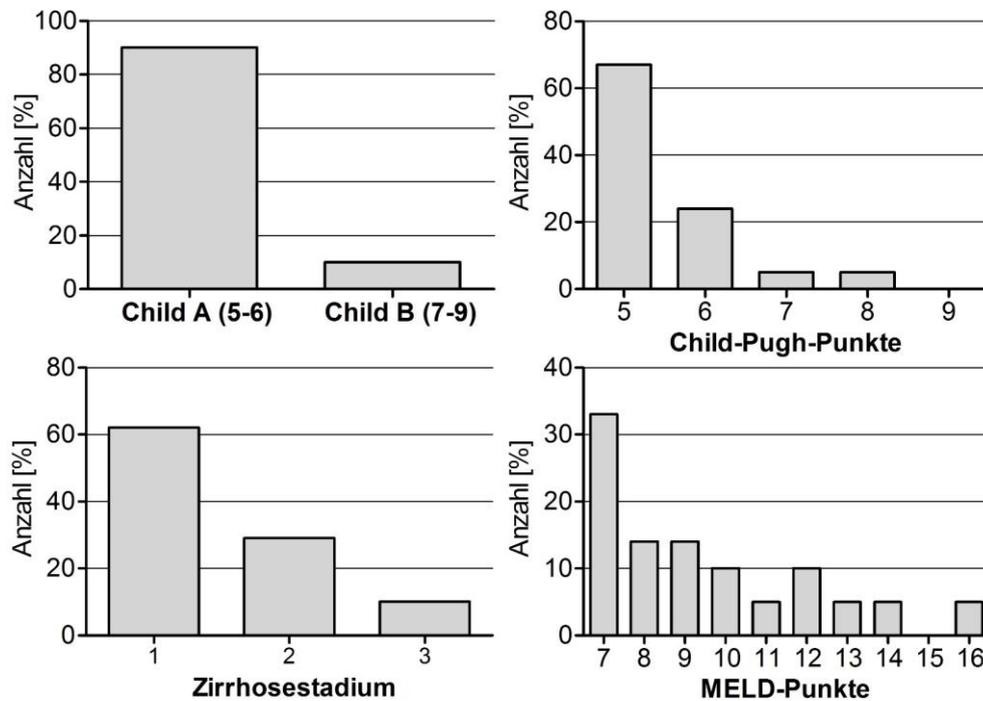
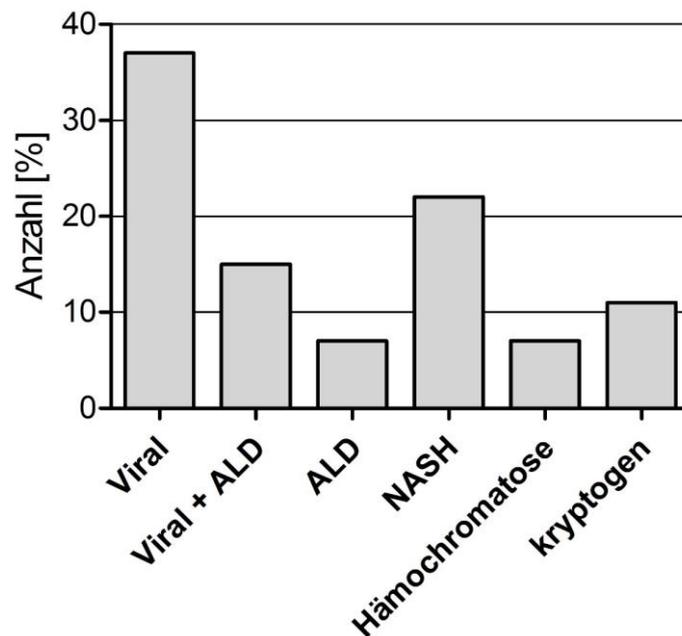


Abb. 6: Child-Pugh-Stadium und -Punkte, MELD-Score sowie klinisches Zirrhosestadium bei Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose, n = 21

Für die Entstehung des Leberzellkarzinoms ist beim Großteil der Erkrankten eine chronische Virushepatitis verantwortlich (siehe **Abb. 7**). Es fanden sich neun Patienten und Patientinnen mit chronischer Hepatitis C, drei Teilnehmende mit chronischer Hepatitis B sowie zwei Teilnehmende mit einer Doppelinfektion aus Hepatitis B und C. Eine äthyltoxische Genese (Alcoholic Liver-Disease) zeigte sich bei drei Teilnehmenden. Weiterhin entwickelte sich das HCC bei sechs Teilnehmenden auf dem Boden einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH). Ein Teilnehmender erkrankte infolge einer Hämochromatose. Bei drei Teilnehmenden blieb die Ursache der Lebererkrankung unklar (kryptogen). Chronischer Alkoholkonsum als Kofaktor der Lebererkrankung lag bei insgesamt vier Patienten und Patientinnen vor.

4. Ergebnisse



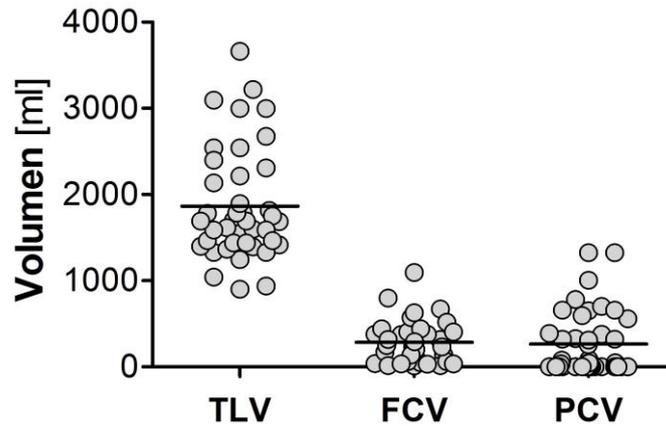
ALD, Alcoholic Liver-Disease; NASH, Nichtalkoholische Steatohepatitis.

Abb. 7: Ätiologie der chronischen Lebererkrankung und Häufigkeit der Ursachen in %, $n = 27$

4.1.3. Computertomografie-Volumetrie

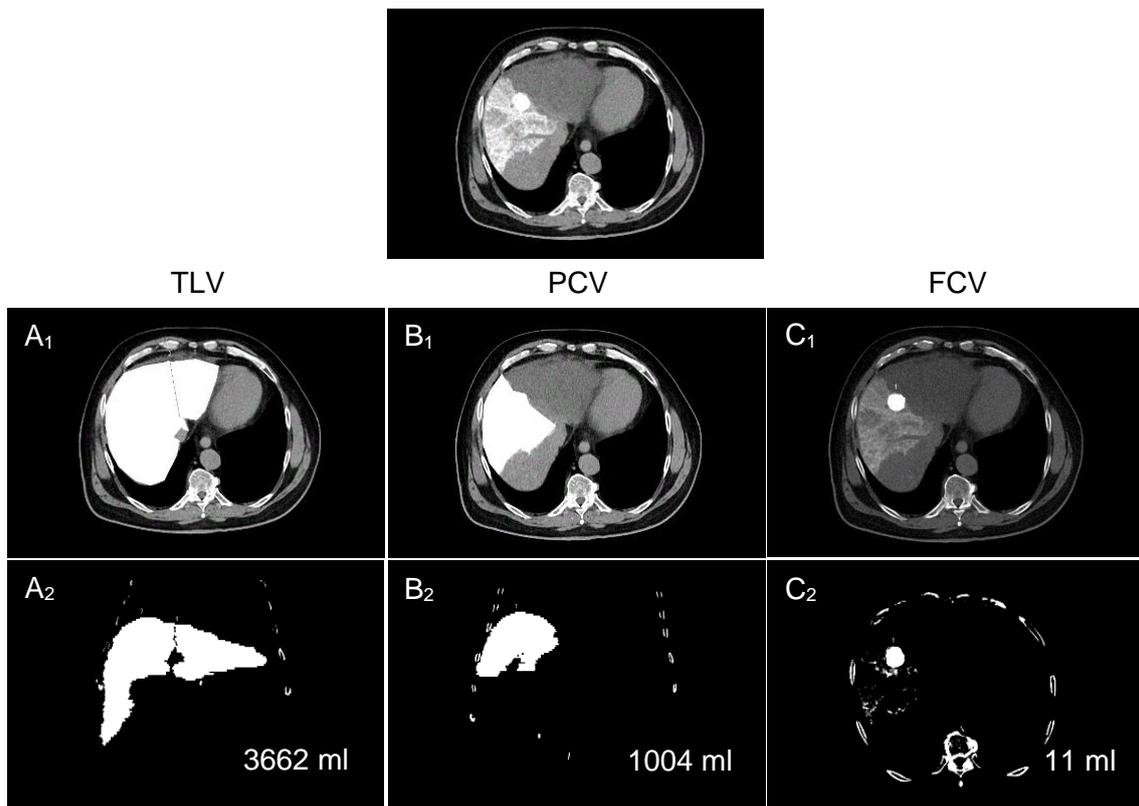
Von den 27 Studienteilnehmenden konnten alle CT-Untersuchungen ausgewertet werden. Das ermittelte mittlere Lebergesamtvolumen (TLV) betrug 1795 ml (SE = 124 ml, Range 937–3662 ml). Die Volumetrie der embolisierten Leberareale mit Lipiodol®-Vollbeschlagn (FCV) ergab im Mittel 280 ml (SE = 48 ml, Range 11–1094 ml). Das mittlere Volumen für embolisierte Leberareale mit Lipiodol®-Teilbeschlagn (PCV) betrug 268 ml (SE = 71 ml, Range 0–1326 ml) (siehe **Abb. 8**). Die Beispiel-Nativ-Computertomografie in **Abb. 9** zeigt das Vorgehen der Volumetrie. Aus den ermittelten Werten wurde der prozentuale Anteil von embolisiertem Lebervolumen am Lebergesamtvolumen – das hepatische Lipiodol®-Distributionsvolumen – errechnet. Das prozentuale Embolisationsvolumen 1 (FC1, Fractional Coating 1), berechnet aus embolisiertem Lebervolumen mit Voll- und Teilbeschlagn (FCV + PCV), betrug im Mittel 33 % (SE = 4 %). In das prozentuale Embolisationsvolumen 2 (FC2, Fractional Coating 2) floss nur das Volumen mit Vollbeschlagn (FCV) ein, das im Mittel 17 % (SE = 3 %) betrug.

4. Ergebnisse



TLV, Lebergesamtvolumen; FCV, Embolisiertes Lebervolumen mit Vollbeschlag; PCV, Embolisiertes Lebervolumen mit Teilbeschlag; — Mittelwert

Abb. 8: Einzelergebnisse mit Mittelwert der Computertomografie-Volumetrie, $n = 27$



TLV, Total-Liver-Volume, Lebergesamtvolumen; PCV, Partial Coated-Volume, Embolisiertes Lebervolumen mit Lipiodol®-Teilbeschlag; FCV, Fully Coated-Volume, Embolisiertes Lebervolumen mit Lipiodol®-Vollbeschlag;

A₁, B₁, C₁, Manuelle Lebersegmentierung ergibt Lebervolumen gegenüber dem embolisierten Lebervolumen mit Lipiodolanreicherung;

A₂, B₂, C₂, Dreidimensionale Darstellung von Lebervolumen und embolisiertem Lebervolumen.

Abb. 9: Die Beispiel-Nativ-Computertomografie zeigt das Vorgehen der Volumetrie

4. Ergebnisse

4.2. *Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf den ¹³C-Methacetin-Metabolismus*

Zur Untersuchung des Einflusses der TACE auf den ¹³C-Methacetin-Metabolismus wurden aus den mittels IRIS[®]-Analysegerät bestimmten DOB [‰] mithilfe der in Kapitel 3.4.2 dargestellten Berechnungen die PDR [%/h]), die cPDR [%] und die MMBR [µg/kg/h] berechnet. Die individuellen Testergebnisse der Ermittlung der ¹³CO₂-Exkretionsrate als Funktion der Zeit (PDR-Werte) der 27 Studienteilnehmenden sind in **Abb. 10** aufgetragen.

4. Ergebnisse

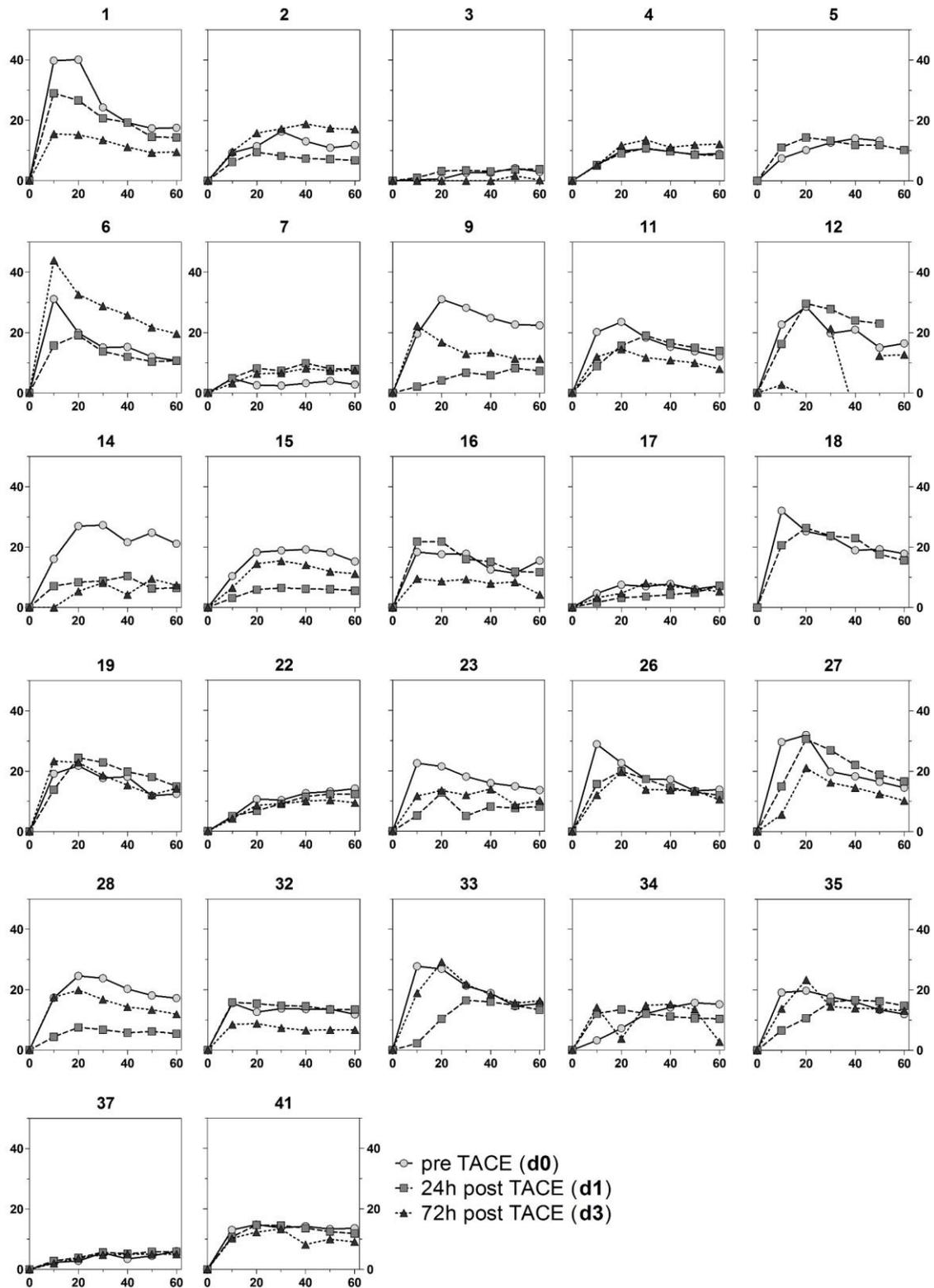
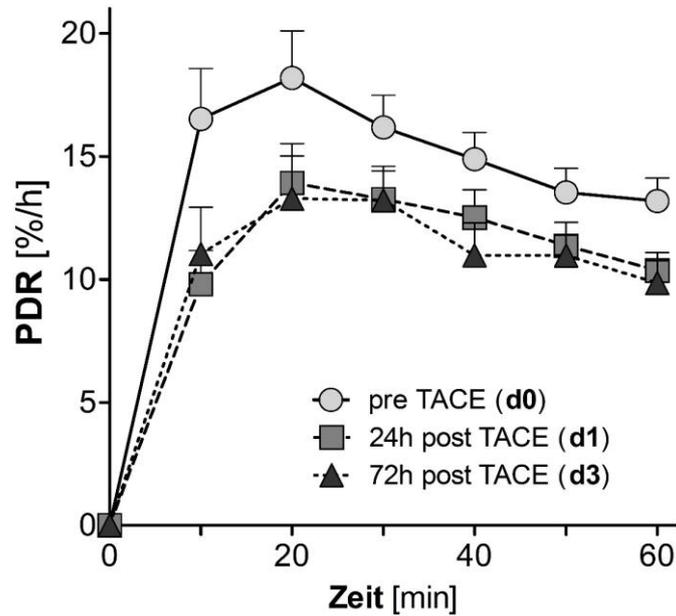


Abb. 10: Individuelle Ergebnisse der mittleren prozentualen Wiederfindungsrate (PDR) des ^{13}C -Methacetin-Atemtests von 27 HCC-Patienten und -Patientinnen der drei Studientage (d0, d1, d3) mit Patientenidentifikationsnummer

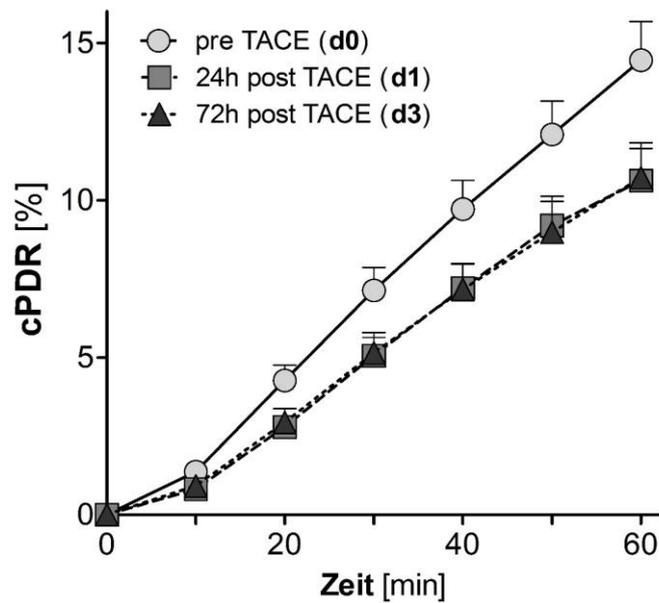
4. Ergebnisse

In **Abb. 11** und **Abb. 12** sind die errechneten mittleren PDR- und cPDR-Werte des ^{13}C -MBT des Gesamtkollektivs zusammenfassend grafisch dargestellt.



Fehlerbalken + SE (Standardfehler des Mittelwerts)

Abb. 11: Mittlere prozentuale Wiederfindungsrate (PDR) der drei Studientage, $n = 27$



Fehlerbalken + SE (Standardfehler des Mittelwerts)

Abb. 12: Mittlere kumulative prozentuale Wiederfindungsrate (cPDR) der drei Studientage, $n = 27$

4. Ergebnisse

Für den Parameter ‚cPDR‘ wurden die Werte in den Zeitintervallen 10, 20, 30, 40, 50 und 60 min berechnet. Diese sind zusammen mit den DOB_{max} , PDR_{max} , MMBR-Werten und der Time to Peak (TTP) als Mediane und 25- bis 75-Perzentile in **Tab. 16** dargestellt.

Es zeigte sich eine anhaltende Verringerung der mikrosomalen Leberfunktion nach TACE-Therapie über 24 (d1) und 72 Stunden (d3). Vor der TACE-Therapie (d0) erreichte die Kurve der $^{13}CO_2$ -Exkretion pro Stunde ihren Maximalwert nach 20 min mit einer PDR_{max} von 19.7 %/h im Median. Die mediane kumulative Dosis betrug nach 20 min 4.8 %. Ein Tag nach der TACE-Therapie (d1) wurde gegenüber den Ausgangswerten (d0) ein im Median signifikant niedrigerer maximaler PDR-Wert von 14.3 %/h ($p = 0.004$) nach 20 min erreicht. Die kumulative Dosis war an Studientag 2 (d1) nach 20 min Testzeit signifikant niedriger als vor der TACE-Therapie (d0: 4.8 % vs d1: 2.0 %, $p = 0.03$). Die Ergebnisse 72 Stunden nach der Therapie (d3) zeigten ebenfalls einen signifikant niedrigeren PDR_{max} -Wert von 15.2 %/h im Median gegenüber den Ausgangswerten ($p = 0.01$, d0 vs d3) bei einer Time to Peak (TTP) von 30 min. Zu diesem Zeitpunkt lag die mediane kumulative Dosis mit 4.9 % signifikant niedriger als an Studientag 1 (d0: 7.9 % vs d3: 4.9 %, $p = 0.05$). Ein signifikanter Unterschied in der $^{13}CO_2$ -Ausscheidungskinetik zwischen d1 und d3 wurde nicht beobachtet.

Die grafische Darstellung der Atemtestparameter DOB_{max} und PDR_{max} im Verlauf zeigt anschaulich den signifikanten Abfall dieser Parameter nach der TACE-Therapie über 24 (d1) und 72 Stunden (d3) (siehe **Abb. 13**).

4. Ergebnisse

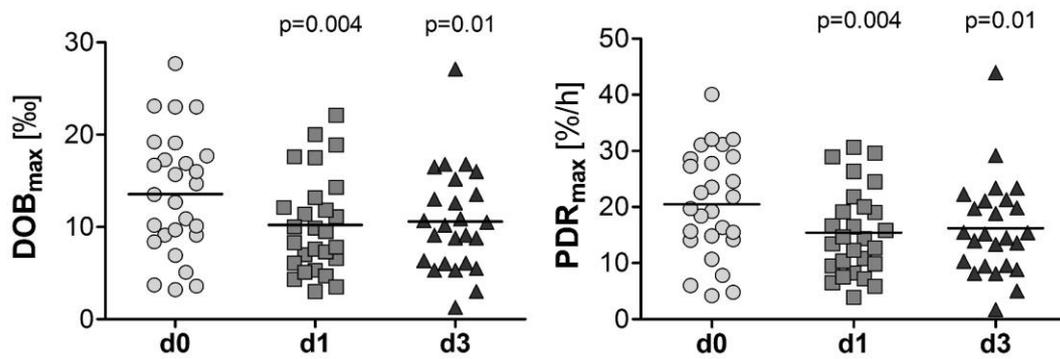
Tab. 16: Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) auf die dynamische Leberfunktion mittels ¹³C-Methacetin-Metabolismus nach 24 (d1) und 72 Stunden (d3) von 27 HCC-Patienten und -Patientinnen

Parameter	Einheit	pre TACE (d0)			24h post TACE (d1)			72h post TACE (d3)		
		n	Median	25.-75. Perzentile	n	Median	25.-75. Perzentile	n	Median	25.-75. Perzentile
DOB _{max}	%	27	13.5	9.1–17.7	27	9.5 **	6.1–13.2	25	10.2 **	6.1–14.4
PDR _{max}	%/h	27	19.7	14.2–28.6	27	14.3 **	9.5–20.0	25	15.2 **	9.5–21.2
MMBR	µg/kg/h	27	189.9	110.1–243.8	27	119.1 **	86.0–169.2	25	127.7 **	79.5–198.5
cPDR _{10min}	%	27	1.4	0.4–1.9	27	0.6 **	0.4–1.3	25	0.8	0.3–1.2
cPDR _{20min}	%	27	4.8	1.7–6.2	27	2.0 *	1.4–4.3	25	2.7 *	1.2–4.0
cPDR _{30min}	%	27	7.9	3.4–10.1	27	4.2 *	2.7–7.4	25	4.9 *	2.5–6.9
cPDR _{40min}	%	27	10.8	5.4–13.5	27	6.9 *	4.2–10.1	25	7.2 *	3.9–9.3
cPDR _{50min}	%	27	13.2	7.5–16.6	27	9.0 *	5.7–12.4	25	9.1 *	5.2–11.8
cPDR _{60min}	%	27	15.7	9.9–19.3	26	10.9 *	6.6–13.9	25	10.5 **	6.4–14.0
TTP	min	27	20	10–40	27	20	20–40	25	30	20–40

DOB_{max}, Delta-over-Baseline-Maximalwert; PDR_{max}, Prozentuale maximale Wiederfindungsrate; MMBR, Maximale Methacetin-Metabolisierungsrate in µg oxidiertem ¹³C-Methacetin/kg Körpergewicht/h; cPDR, Kumulative prozentuale Wiederfindungsrate 10, 20, 30, 40, 50 und 60 min nach Substrateinnahme; TTP, Time to Peak.

***p≤0.001, **p≤0.01, *p≤0.05; Alle p-Werte d0 versus d1, d3 modelliert durch ein linear gemischtes Modell mit logarithmisch transformierten Daten.

4. Ergebnisse



— Mittelwert; alle p-Werte d0 vs d1, d3

Abb. 13: Atemtestparameter Delta-over-Baseline-Maximalwert (DOB_{max}) und prozentuale maximale Wiederfindungsrate (PDR_{max}) der drei Studientage, dargestellt als Einzelergebnisse mit Mittelwert, $n = 27$

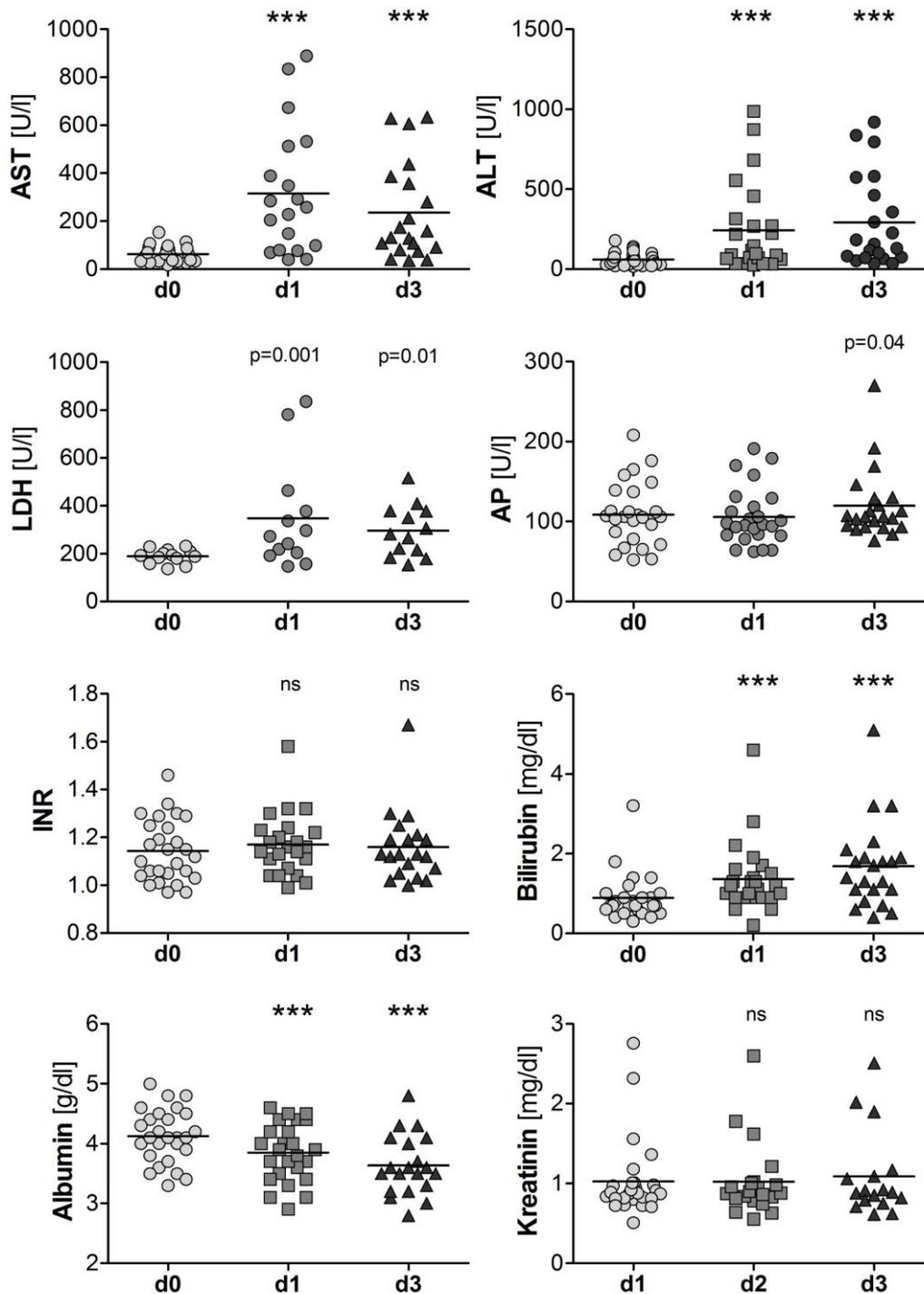
4.3. Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf Laborparameter

4.3.1. Statische Leberfunktion

Um den Einfluss der transarteriellen Chemotherapie auf statische Leberfunktionstests zu beurteilen, wurden die Parameter ‚AST‘, ‚ALT‘, ‚LDH‘, ‚GGT‘, ‚AP‘, ‚INR‘, ‚Bilirubin‘, ‚Albumin‘ und ‚Kreatinin‘ an den drei Studientagen in einem linear gemischten Modell miteinander verglichen und grafisch dargestellt (**Abb. 14**). Hinsichtlich der Parameter GGT, INR und Kreatinin ergaben sich im postinterventionellen Verlauf (d1, d3) keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten (d0), während es bei der Konzentration von Albumin an den Studientagen 2 (d1) und 3 (d3) zu einem hoch signifikanten Abfall gegenüber den Ausgangswerten kam ($p < 0.001$). Die Parameter AST, ALT und Bilirubin zeigten einen hoch signifikanten Anstieg nach TACE-Therapie über 24 (d1) und 72 Stunden (d3) ($p < 0.001$). Ebenfalls signifikant erhöht zeigte sich LDH über 24 (d1) und 72 Stunden (d3) ($p \leq 0.01$) sowie die alkalische Phosphatase nach 72 Stunden (d0 vs d3, $p = 0.04$). Der **Tab. 17** sind die Mediane und die 25- bis 75-Perzentile der Parameter der statistischen Leberfunktionstests zusammen mit

4. Ergebnisse

entzündlichen und hämatologischen Parametern sowie Vitalparametern aller drei Studientage zu entnehmen.



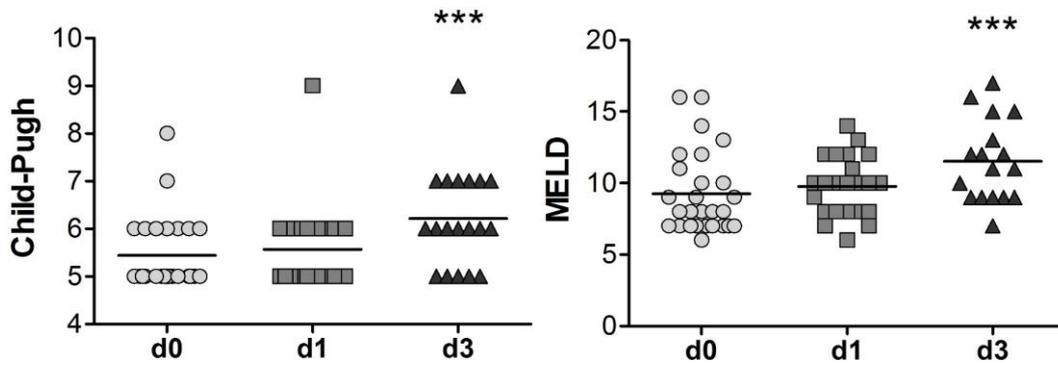
AST, ALT, Aspartat-/Alanin-Aminotransferase; LDH, Lactatdehydrogenase; AP, Alkalische Phosphatase; INR, International Normalized Ratio.

— Mittelwert; ns, nicht signifikant; *** $p < 0.001$; alle p -Werte d0 vs d1, d3

Abb. 14: Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf statische Leberfunktions-tests, $n = 27$

4. Ergebnisse

Der Child-Pugh-, MELD- und MELD-Na Score zeigten erst nach 72 Stunden (d3) einen signifikanten Anstieg ($p \leq 0.001$ bzw. $p = 0.004$, siehe **Abb. 15**). Damit war der Anstieg bei den drei Score-Systemen im Vergleich zu dem Abfall im ^{13}C -Methacetin-Metabolismus um einen Studientag nach hinten verschoben.



MELD, Model for End-Stage Liver-Disease.

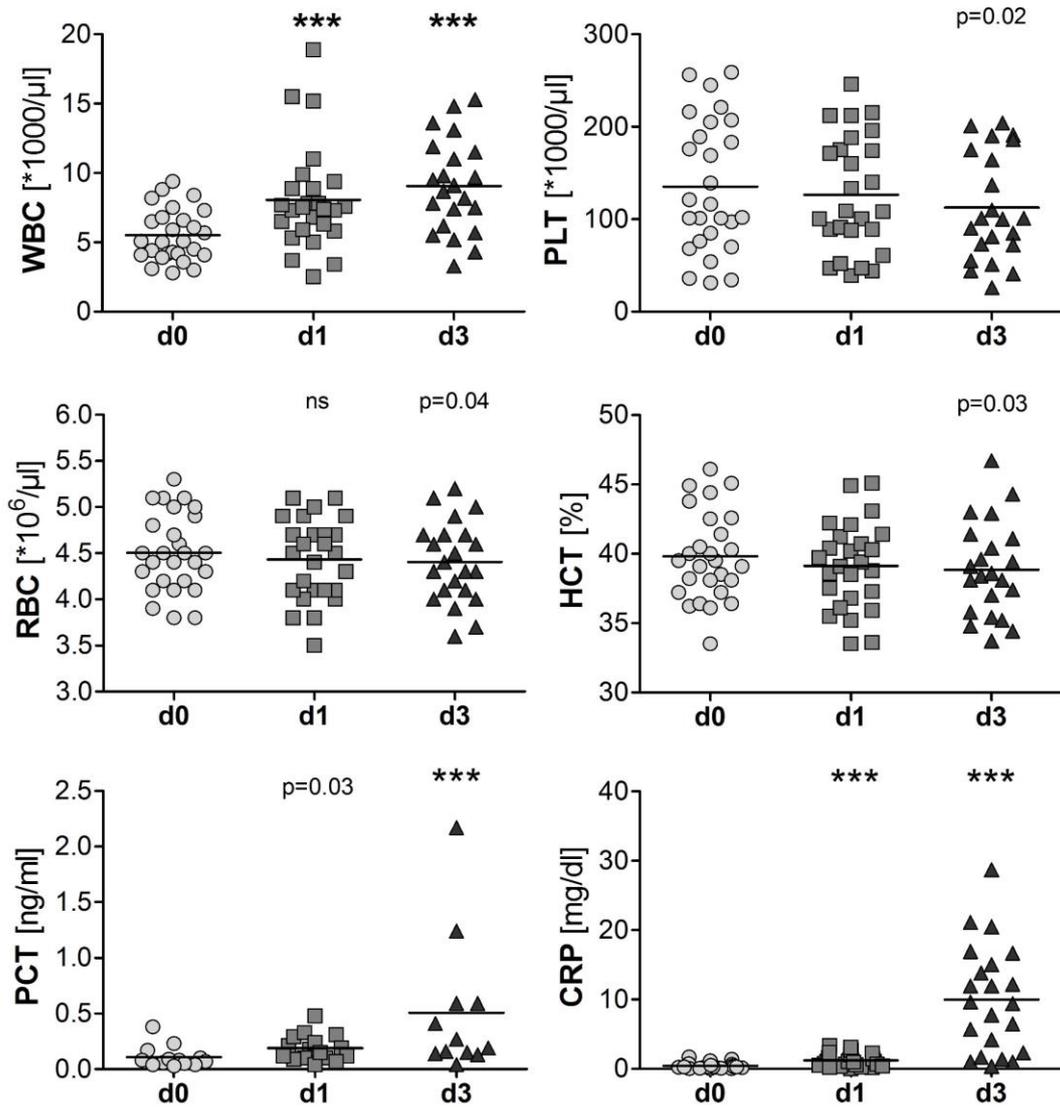
— Mittelwert; *** $p < 0.001$; alle p -Werte d0 vs d1, d3

Abb. 15: Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf Child-Pugh- und MELD-Score, $n = 27$

4.3.2. Inflammation und Hämatologie

Die Auswirkungen der TACE auf entzündliche und hämatologische Parameter sind in **Abb. 16** grafisch dargestellt. Abgebildet sind die Parameter ‚Leukozyten‘ (WBC), ‚Thrombozyten‘ (PLT), ‚Erythrozyten‘ (RBC), ‚Hämatokrit‘ (HCT), ‚Procalcitonin‘ (PCT) und ‚C-reaktives Protein‘ (CRP). Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein signifikanter Anstieg der WBC bzw. ein Abfall der PLT über 72 Stunden gegenüber den Ausgangswerten vor der TACE-Therapie (d0 vs d3, $p \leq 0.02$). Hinsichtlich des Hämoglobins ergab sich kein signifikanter Unterschied im Verlauf, während die Anzahl der RBC (d0 vs d3, $p = 0.04$) sowie der HCT (d0 vs d3, $p = 0.03$) nach 72 Stunden gegenüber der Messung vor der TACE-Therapie signifikant abfiel. Signifikant höhere Werte ergaben sich bei der Analyse der Entzündungsparameter PCT ($p \leq 0.03$) und CRP ($p \leq 0.001$) nach 24 (d1) und 72 Stunden (d3) im Vergleich zu den Ausgangswerten (d0).

4. Ergebnisse



WBC, Leukozyten; PLT, Thrombozyten; RBC, Erythrozyten; HCT, Hämatokrit; PCT, Procalcitonin; CRP, C-reaktives Protein.

— Mittelwert; ns, nicht signifikant; *** $p < 0.001$; alle p -Werte d_0 vs d_1 , d_3

Abb. 16: Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf Inflammation und Hämatologie, $n = 27$

Einzelheiten des Einflusses der TACE auf Labor- und Vitalparameter sind der **Tab. 17** zu entnehmen. Die Parameter sind als Mediane und 25-/75-Perzentile angegeben. Die Ergebnisse der Vitalparameter werden in Kapitel 4.7.2 erläutert.

4. Ergebnisse

Tab. 17: Auswirkungen der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) auf statische Leberfunktionstests, entzündliche, hämatologische Parameter, Child-Pugh- und MELD-Score sowie Vitalparametern

Parameter	Einheit	pre TACE (d0)			24h post TACE (d1)			72h post TACE (d3)		
		n	Median	25.-75. Perzentile	n	Median	25.-75. Perzentile	n	Median	25.-75. Perzentile
AST	U/l	23	57.0	33.0–86.2	21	284.0 ***	88.0–602.3	20	145.0 ***	83.4–379.1
ALT	U/l	27	49.1	28.0–91.0	25	118.4 ***	63.1–385.0	22	169.5 ***	73.2–575.4
RitisQ		23	1.0	0.8–1.3	21	1.3 ***	1.1–1.8	20	0.8 *	0.7–1.3
LDH	U/l	13	192.0	169.0–212.0	13	272.0 ***	197.5–420.5	13	282.0 *	199.5–378.0
GGT	U/l	27	145.7	68.0–358.6	25	157.8	64.5–337.3	22	163.7	80.5–317.1
AP	U/l	27	106.0	78.0–137.0	25	96.0	82.5–123.5	22	106.0 *	93.0–129.3
INR	-	27	1.1	1.0–1.3	23	1.2	1.1–1.2	20	1.1	1.1–1.2
Bilirubin	mg/dl	27	0.7	0.6–1.0	25	1.2 ***	0.9–1.6	22	1.5 ***	1.0–2.0
Albumin	g/dl	27	4.1	3.8–4.5	25	3.9 ***	3.5–4.3	20	3.6 ***	3.2–4.1
Kreatinin	mg/dl	27	0.9	0.8–1.0	21	0.9	0.8–1.0	17	0.9	0.8–1.1
CHILD	-	27	5.0	5.0–6.0	23	5.0	5.0–6.0	19	6.0 ***	5.0–7.0
MELD	-	27	8.0	7.0–11.0	23	10.0	8.0–12.0	17	11.0 ***	9.0–14.0
MELD-Na	-	27	8.0	7.0–11.0	17	10.0	8.0–12.0	14	10.5 **	9.0–15.3
PCT	ng/ml	13	0.1	0.0–0.1	16	0.2 *	0.1–0.3	12	0.2 ***	0.1–0.6
CRP	mg/dl	27	0.3	0.2–0.5	26	1.1 ***	0.5–2.0	22	9.5 ***	2.1–15.4
WBC	*10 ³ /µl	27	5.1	4.1–6.8	26	7.5 ***	5.9–9.0	22	8.9 ***	6.1–11.6
PLT	nl	27	116.0	76.0–205.0	26	108.5	81.3–178.3	22	100.5 *	67.8–177.8
RBC	*10 ⁶ /µl	27	4.5	4.2–4.9	26	4.5	4.1–4.8	22	4.3 *	4.0–4.7
HGB	g/dl	27	13.4	12.7–14.8	26	13.6	12.4–14.3	22	13.0	12.7–14.2
HCT	%	27	39.5	37.2–42.5	26	39.3	36.6–41.3	22	38.5 *	35.7–41.2
RR _{sys}	mmHg	26	141.0	125.8–153.3	27	134.0	118.0–152.0	23	125.0 **	110.0–144.0
T _{max}	°C	27	36.8	36.6–36.9	27	37.3 **	36.8–37.8	23	37.0 **	36.7–37.8

AST, ALT, Aspartat-/Alanin-Aminotransferase; RitisQ, De-Ritis-Quotient; LDH, Lactatdehydrogenase; GGT, γ-Glutamyltransferase; AP, Alkalische Phosphatase; INR, International Normalized Ratio; CHILD, Child-Pugh-Punkte; MELD, Model For End-Stage Liver-Disease; Na, Natrium; PCT, Procalcitonin; CRP, C-reaktives Protein; WBC, Leukozyten; RBC, Erythrozyten; PLT, Thrombozyten; HGB, Hämoglobin; HCT, Hämatokrit; RR_{sys}, Systolischer Blutdruck; T_{max}, Maximale Körpertemperatur.
 ***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05; Alle p-Werte d0 versus d1, d3 modelliert durch ein linear gemischtes Modell mit logarithmisch transformierten Daten.

4.4. Assoziation des ¹³C-Methacetin-Metabolismus mit hepatischem Lipiodol®-Distributionsvolumen, Laborparametern und statischen Leberfunktionstests

Die bivariate Assoziation zwischen Änderungen der skalierten Messparameter über 24 (d0 vs d1) und 72 Stunden (d0 vs d3) wurde durch eine Spearman-Korrelationsanalyse untersucht. Zur Übersicht ist in **Tab. 18** der ¹³C-Methacetin-Metabolismus anhand der beiden Atemtestparameter DOB_{max} und $cPDR_{60min}$ angegeben, deren Korrelationskoeffizienten (r_s) gegenüber anderen Atemtestparametern am höchsten waren.

Für das hepatische Lipiodol®-Distributionsvolumen zeigte sich gegenüber der Änderung im ¹³C-Methacetin-Metabolismus über 24 und 72 Stunden keine Korrelation. Der **Tab. 18** ist ein positiver Zusammenhang zwischen der Enzymaktivität der Transaminasen (AST, ALT) und dem hepatischen Lipiodol®-Distributionsvolumen, normiert auf das Lebergesamtvolumen, mit FC1 und FC2 als Marker der Therapieintensität zu entnehmen. Die Analyse ergab weiterhin signifikante Korrelationen zwischen dem Anstieg von AST und ALT über 24 und 72 Stunden und dem Abfall im ¹³C-Methacetin-Metabolismus über 72 Stunden. Die größten Rangkorrelationskoeffizienten liegen für den Anstieg des Entzündungsmarkers CRP und den Abfall im ¹³C-Methacetin-Metabolismus über 72 Stunden (d0 vs d3, $r_s = 0.79-0.83$, $p < 0.01$) vor. Eine moderate Korrelation fand sich zwischen dem Abfall der PLT und der Änderung in den Atemtestparametern über 72 Stunden (d0 vs d3, $r_s = 0.46-0.48$, $p < 0.05$). Änderungen in den Parametern ‚INR‘, ‚Bilirubin‘, ‚Albumin‘ sowie im MELD-Score waren nicht mit dem hepatischen Lipiodol®-Distributionsvolumen (FC1, FC2) und quantitativen Leberfunktionsparametern assoziiert.

Einzelheiten sind der Übersicht in **Tab. 18** zu entnehmen.

4. Ergebnisse

Tab. 18: Korrelationsmatrix von logarithmisch transformierten Lipiodol®-Distributionsvolumina, Änderungen im ¹³C-Methacetin-Metabolismus und in Laborparametern nach 24 h (d1) und 72 h (d3) im Vergleich zu den Ausgangswerten (d0)

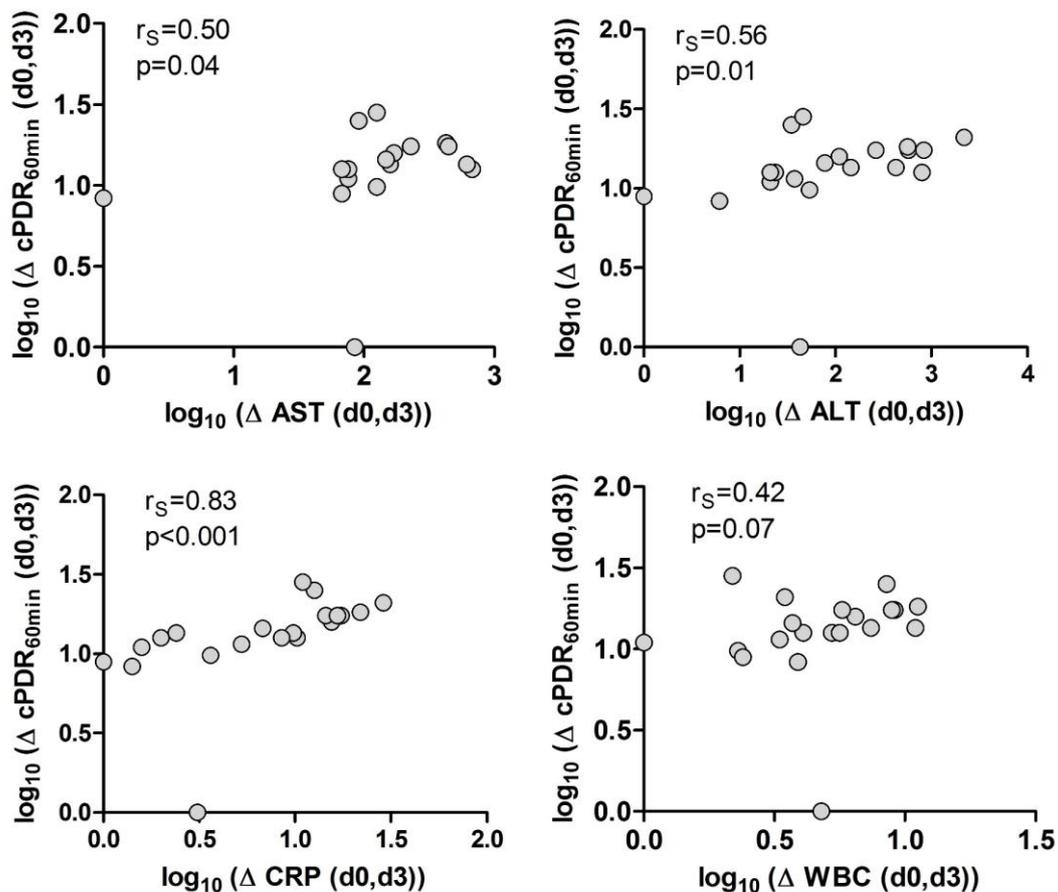
			d0 vs d1		d0 vs d3	
	FC1 [%]	FC2 [%]	DOB _{max} [%/h]	cPDR _{60min} [%]	DOB _{max} [%/h]	cPDR _{60min} [%]
FC1 [%]	-	0.24	0.17	0.21	0.35	0.32
FC2 [%]	0.24	-	0.01	-0.16	0.36	0.28
AST [U/l]	0.50*	0.52*	0.17	0.23	0.67**	0.67**
ALT [U/l]	0.55**	0.32	0.17	0.17	0.52**	0.51**
INR	-0.22	-0.26	0.06	0.08	-0.32	-0.23
Bilirubin [mg/dl]	0.04	-0.06	-0.05	-0.11	-0.07	0.01
Albumin [g/dl]	-0.04	-0.12	-0.01	-0.09	0.04	-0.01
MELD	0.16	0.14	-0.04	-0.15	-0.04	0.02
CRP [mg/dl]	0.06	0.04	0.08	0.08	0.56**	0.55**
WBC [*10 ³ /μl]	0.07	0.01	0.13	-0.01	0.00	-0.04
PLT [*10 ³ /μl]	0.20	-0.36	0.18	0.21	0.25	0.29
AST [U/l]	0.32	0.44	-0.11	-0.03	0.57*	0.50*
ALT [U/l]	0.37	0.44*	0.17	0.20	0.59**	0.56*
INR	0.07	-0.11	-0.22	-0.20	-0.30	-0.26
Bilirubin [mg/dl]	0.18	0.37	-0.14	-0.10	0.20	0.26
Albumin [g/dl]	0.13	-0.03	0.10	0.08	0.18	0.18
MELD	0.13	0.45	-0.14	-0.11	0.37	0.32
CRP [mg/dl]	0.31	0.37	0.29	0.29	0.79**	0.83**
WBC [*10 ³ /μl]	0.30	0.16	0.12	0.06	0.43	0.42
PLT [*10 ³ /μl]	0.34	0.01	0.33	0.31	0.46*	0.48*

FC1 = (FCV+PCV)/TLV; FC2 = FCV/TLV; TLV, Lebergesamtvolumen; FCV, Full Coating-Volumen; PCV, Partial Coating-Volumen; DOB_{max}, Delta-over-Baseline-Maximalwert; cPDR_{60min}, kumulative prozentuale Wiederfindungsrate nach 60 min Substrateinnahme; AST, ALT, Aspartat-/Alanin-Aminotransferase; INR, International Normalized Ratio; MELD, Model for End-Stage Liver-Disease; CRP, C-reaktives Protein; WBC, Leukozyten; PLT, Thrombozyten.

*** p < 0.001; ** p < 0.01; * p < 0.05; Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho mit logarithmisch transformierten Daten.

Die Streudiagramme in **Abb. 17** visualisieren exemplarisch den Zusammenhang zwischen der Änderung der kumulativen prozentualen Wiederfindungsrate 60 min nach Substrateinnahme und inflammatorischen Markern (CRP, WBC) bzw. Markern der Hepatozytenschädigung (AST, ALT) über 72 Stunden (d0 vs d3).

4. Ergebnisse



\log_{10} , Logarithmus zur Basis 10; $\Delta (d0,d3)$, Änderung der Messparameter von d0 auf d3; r_S , Rangkorrelation nach Spearman; p , Signifikanz; $\text{cPDR}_{60\text{min}}$; AST, ALT, Aspartat-/Alanin-Aminotransferase; CRP, C-reaktives Protein; WBC, Leukozyten.

Abb. 17: Korrelationsanalyse zwischen der Änderung in der kumulativen prozentualen Wiederfindungsrate 60 min nach Substrateinnahme ($\text{cPDR}_{60\text{min}}$) und ausgewählten Laborparametern, $n = 27$

Um Modelle für die Vorhersage der Abnahme des ¹³C-Methacetin-Metabolismus über 24 und 72 Stunden durch das hepatische Lipidol®-Distributionsvolumen (FC1, FC2) und Änderungen in Laborparametern zu erzeugen, wurde als Testverfahren eine multiple lineare Regressionsanalyse gewählt. Da für die Atemtestparameter DOB_{max} und $\text{cPDR}_{60\text{min}}$ die größten Assoziationen gefunden wurden und weil $\text{cPDR}_{60\text{min}}$ zudem der Endpunkt dieser Studie war, wurde deren Änderung im Verlauf als abhängige Variable in multiplen Modellen getestet. In **Tab. 19** sind die Modelle mit der höchsten Erklärungskraft dargestellt.

Tab. 19: Multiple Regressionsanalyse zur Beurteilung des relativen Beitrags von FC2, CRP, AST und APRI-Score zur beobachteten Änderung des ¹³C-Methacetin-Metabolismus über 24 und 72 Stunden nach TACE-Therapie bei 27 HCC-Patienten und -Patientinnen

unabhängige Variablen	abhängige Variable				
	(A) Δ DOB _{max} (d0,d1)				
Modell 1	B	95% KI (B)	p	r _p	
FC2	-0.18	-0.35 - 0.00	0.046	-0.37	
Δ CRP (d0,d1)	0.38	-0.23 - 1.00	0.211	0.23	
Δ APRI (d0,d1)	0.41	0.19 - 0.63	0.001	0.58	
	R ² _{korr} =0.33 (F[3,28]=6.02, p=0.003)				
(B) Δ cPDR _{60min} (d0,d1)					
Modell 1	B	95% KI (B)	p	r _p	
FC2	-0.23	-0.41 - (-0.06)	0.012	-0.46	
Δ CRP (d0,d1)	0.38	-0.25 - 1.01	0.223	0.23	
Δ APRI (d0,d1)	0.47	0.24 - 0.70	<0.001	0.64	
	R ² _{korr} =0.40 (F[3,27]=7.55, p=0.001)				
(C) Δ DOB _{max} (d0,d3)					
Modell 2	B	95% KI (B)	p	r _p	
FC2	0.10	0.00 - 0.20	0.055	0.38	
Δ CRP (d0,d3)	0.33	0.18 - 0.48	<0.001	0.68	
Δ AST (d0,d1)	-0.07	-0.17 - 0.04	0.200	-0.26	
	R ² _{korr} =0.56 (F[3,24]=12.64, p<0.001)				
(D) Δ cPDR _{60min} (d0,d3)					
Modell 2	B	95% KI (B)	p	r _p	
FC2	0.07	-0.01 - 0.15	0.079	0.35	
Δ CRP (d0,d3)	0.30	0.19 - 0.42	<0.001	0.73	
Δ AST (d0,d1)	-0.04	-0.13 - 0.04	0.324	-0.20	
	R ² _{korr} =0.66 (F[3,24]=18.77, p<0.001)				
(E) Δ cPDR _{60min} (d0,d1)					
Modell 3	B	95% KI (B)	p	r _p	
FC2	0.06	-0.01 - 0.13	0.095	0.33	
Δ CRP (d0,d3)	0.31	0.19 - 0.42	<0.001	0.75	
Δ APRI (d0,d1)	-0.06	-0.17 - 0.05	0.273	-0.22	
	R ² _{korr} =0.67 (F[3,24]=19.03, p<0.001)				

B, Regressionskoeffizient; KI, Konfidenzintervall; r_p, partielle Korrelation; Δ (d0,d1/d3), Änderung der Messparameter von d0 versus d1/d3; DOB_{max}, Delta-over-Baseline Maximalwert; cPDR_{60min}, kumulative prozentuale Wiederfindungsrate 60 min nach Substrateinnahme; FC2, Fractional Coating 2 = FCV/TLV; CRP, C-reaktives Protein; AST, Aspartat-Aminotransferase; APRI, Aspartat-Aminotransferase/Thrombozyten-Ratio-Index; R²_{korr}, korrigiertes R-Quadrat; F, F-Wert.

Multiple lineare Regressionsanalyse mit logarithmisch transformierten Daten.

4. Ergebnisse

Die Regressionsanalyse zeigte, dass der Abfall der quantitativen Leberfunktion 24 Stunden nach TACE (d0 vs d1) die stärkste Beziehung zu den 3 unabhängigen Variablen ‚FC2‘ und der Änderung in ‚CRP‘ sowie im ‚APRI‘ über 24 Stunden hat (siehe Modell 1(A) und 1(B), **Tab. 19**). Modell 1(B) erklärt 40 % der Varianz der abhängigen Variable $\Delta \text{cPDR}_{60\text{min}}$ (d0, d1) mit $R^2_{\text{korr}} = 0.40$ ($F[3,27] = 7.55$, $p = 0.001$). Einen signifikanten Beitrag zeigten dabei die Prädiktorvariablen ‚FC2‘ und ‚APRI‘ ($\Delta \text{cPDR}_{60\text{min}}$ (d0, d1): FC2: $B = -0.23$, $p = 0.012$; ΔAPRI (d0, d1): $B = 0.47$, $p < 0.001$). ‚CRP‘ hatte in beiden Modellen 24 Stunden nach TACE keinen signifikanten Teileffekt.

72 Stunden nach TACE (d0 vs d3) zeigten sich erneut für die Modelle mit den drei unabhängigen Variablen ‚FC2‘, der Änderung in ‚CRP‘ über 72 Stunden und der Änderung in ‚AST‘ bzw. ‚APRI‘ über 24 Stunden die stärkste Beziehung (siehe Modell 2(C) und (D), Modell 3(C) und (D), **Tab. 19**). Modell 2(C) mit den drei unabhängigen Variablen ‚FC2‘, ‚CRP‘ und ‚AST‘ erklärt bis zu 56 % der Varianz der abhängigen Atemtestvariable $\Delta \text{DOB}_{\text{max}}$ (d0, d3) mit $R^2_{\text{korr}} = 0.56$ ($F[3,24] = 12.64$, $p < 0.001$; FC2: $B = 0.10$, $p = 0.055$; ΔCRP (d0, d3): $B = 0.33$, $p < 0.001$). In Bezug auf die Änderungen in ‚AST‘ bzw. ‚APRI‘ über 24 Stunden ergab sich kein partieller Effekt.

Um den Anteil der Varianz jeder signifikanten Prädiktorvariable quantifizieren zu können, wurden partielle Korrelationen (r_p) verwendet. Die größten partiellen Korrelationskoeffizienten lagen 24 Stunden nach TACE für die Änderung im APRI-Score, d. h. die Zunahme der AST und die Abnahme der PLT, und nach 72 Stunden für den Anstieg des Entzündungsmarkers CRP vor (Modell 1(A), $\Delta \text{DOB}_{\text{max}}$ (d0, d1): ΔAPRI (d0, d1): $r_p = 0.58$, $p = 0.001$; FC2: $r_p = -0.37$, $p = 0.046$; Modell 1(B), $\Delta \text{cPDR}_{60\text{min}}$ (d0, d1): ΔAPRI (d0, d1): $r_p = 0.64$, $p < 0.001$, FC2: $r_p = -0.46$, $p = 0.012$; Modell 2(C), $\Delta \text{DOB}_{\text{max}}$ (d0, d3): ΔCRP (d0, d3): $r_p = 0.68$, $p < 0.001$; FC2: $r_p = 0.38$, $p = 0.055$; Modell 2(D), $\Delta \text{cPDR}_{60\text{min}}$ (d0, d3): ΔCRP (d0, d3): $r_p = 0.73$, $p < 0.001$, FC2: $r_p = 0.35$, $p = 0.079$; **Tab. 19**).

4.5. *Assoziation der Labor- und Vitalparameter untereinander*

Im Rahmen der Analyse zur bivariaten Assoziation zwischen Änderungen der skalierten Messparameter über 24 (d0 vs d1) und 72 Stunden (d0 vs d3) zeigten sich zudem signifikante Korrelationen zwischen einigen Labor- und Vitalparametern untereinander. Zur Übersicht sind in **Tab. 20** Korrelationen der Laborparameter mit sich selbst dargestellt, Autokorrelationen der Laborparameter zwischen dem Abfall über 24 und 72 Stunden sind grau hinterlegt. Die größten Korrelationskoeffizienten lagen für den Anstieg der Transaminasen, gemessen mittels der Änderung in AST und ALT über 24 und 72 Stunden (d0 vs d1, d3), und dem Anstieg des C-reaktiven Proteins über 72 Stunden ($r_s = 0.69\text{--}0.81$, $p < 0.01$) vor (siehe **Tab. 17** und **Tab. 20**). Zudem korrelierten die Änderungen in AST und ALT über 24 und 72 Stunden mit der Änderung der WBC- ($r_s = 0.54\text{--}0.68$, $p < 0.05$) und PLT-Zahl ($r_s = 0.47\text{--}0.69$, $p \leq 0.05$) über 72 Stunden (d0 vs d3). Aus **Tab. 20** ist weiterhin ein positiver Zusammenhang zwischen Bilirubin, MELD-Score und der Enzymaktivität der Aspartat- und Alanin-Aminotransferase zu entnehmen. Signifikante Korrelationen ergaben sich zwischen dem Anstieg von CRP und der Änderung der WBC- und PLT-Zahl über 72 Stunden (d0 vs d3, jeweils $r_s = 0.56$, $p < 0.01$). Eine hohe negative Korrelation liegt für MELD, PLT-Zahl, CRP und INR vor. Weiterhin korreliert der Anstieg der Bilirubinkonzentration mit der Änderung im MELD-Score. Wie **Tab. 20** zeigt, ist der Anstieg der Körpertemperatur und die Abnahme des systolischen Blutdrucks schwach mit der Zunahme der Entzündungsparameter über 24 und 72 Stunden assoziiert.

4. Ergebnisse

Tab. 20: Assoziation der Labor- und Vitalparameter untereinander anhand der Änderungen der skalierten Messparameter über 24 (d0 versus d1) und 72 Stunden (d0 versus d3)

r_s	Differenz d0 versus d1													Differenz d0 versus d3												
	AST	ALT	INR	BILI	ALB	MELD	CRP	WBC	PLT	RR _{sys}	T _{max}	AST	ALT	INR	BILI	ALB	MELD	CRP	WBC	PLT	RR _{sys}	T _{max}				
AST	0.96**	-0.50*	0.11	0.02	0.27	0.09	0.35	0.27	-0.16	-0.07	0.85**	0.95**	-0.40	0.68**	0.46	0.68**	0.75**	0.54*	0.69**	-0.27	0.46					
ALT		-0.47*	0.04	0.09	0.31	0.09	0.45*	0.33	-0.04	0.00	0.89**	-0.29	0.51*	0.36	0.66**	0.81**	0.68**	0.69**	-0.27	0.43						
INR			0.05	-0.41*	-0.30	0.66**	0.11	0.07	0.27	0.30	0.76**	-0.26**	-0.44	0.56**	0.05	-0.81**	-0.46*	-0.18	-0.67**	0.42	0.08					
BILI									0.27	0.30						0.30	0.22	-0.06	0.06	-0.24	0.22					
ALB									-0.07	-0.07	0.60**	-0.11	0.05	0.60**	-0.11	0.05	-0.23	0.20	0.00	0.00	-0.12					
MELD									0.19	0.00	0.78**	0.40	0.29	0.78**	0.40	0.29	0.52*	-0.43	0.19							
CRP									-0.20	-0.06						0.39	0.00	-0.11	-0.34	-0.02						
WBC									0.24	0.06	0.61**	0.36	0.25	0.61**	0.36	0.25	0.49*									
PLT									-0.12	-0.11	0.71**	0.11														
RR _{sys}											0.51*	0.04														
T _{max}											0.29															
AST	0.85**	0.77**	-0.55*	0.09	-0.14	0.26	0.08	0.09	0.07	-0.07	-0.24	0.95**	-0.23	0.66**	0.12	0.61*	0.69**	0.57*	0.47*	-0.33	0.26					
ALT		0.89**	-0.55*	0.04	0.00	0.29	0.09	0.16	0.24	0.02	-0.23	-0.34	0.47*	0.27	0.60**	0.79**	0.54**	0.58**	-0.28	0.33						
INR			0.76**	-0.06	-0.32	-0.53*	0.01	-0.16	-0.26	-0.07	0.02	-0.17	-0.45	-0.71**	-0.27	-0.08	-0.55*	0.15	-0.52*							
BIL				0.56**	-0.32	0.55*	0.20	0.19	-0.06	-0.23	-0.20				0.02	0.78**	0.48*	0.31	0.15	-0.53*	0.21					
ALB					0.60**	-0.02	-0.10	0.26	0.24	0.00	0.41				0.15	0.17	0.00	0.41	0.10	0.59*						
MELD						0.78**	0.11	0.09	0.10	-0.01	-0.04					0.55*	0.30	0.48*	-0.41	0.43						
CRP							0.39	0.06	0.33	-0.09	-0.08						0.56**	0.56**	-0.44*	0.12						
WBC								0.61**	0.09	0.09	-0.20								-0.13	0.37						
PLT									0.71**	0.15	-0.02								-0.02	0.55*						
RR _{sys}										0.51*	0.52*										0.29					
T _{max}											0.29															

r_s : Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman; AST, ALT, Aspartat-/ Alanin- Aminotransferase; INR, International Normalized Ratio; BIL, Bilirubin; ALB, Albumin; MELD, Model For End-Stage Liver Disease; CRP, C-reaktives Protein; WBC, Leukozyten; PLT, Thrombozyten; RR_{sys}, Systolischer Blutdruck; T_{max}, Maximale Körpertemperatur. ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05; Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho mit logarithmisch transformierten Daten.

4.6. Analyse von Leberfunktion, Lebergesamtvolumen und hepatischem Lipiodol®-Distributionsvolumen bei Patienten und Patientinnen mit repetitiver transarterielle Chemoembolisation

Die Studienpopulation (n = 27) umfasste insgesamt 10 Patienten und Patientinnen, die während des Studienzeitraums eine repetitive TACE (Re-TACE) am Universitätsklinikum Würzburg erhielten und mehrfach an der Studie teilnahmen. Dabei erhielten 2 der Re-TACE-Patienten insgesamt 4 TACE-Sitzungen, sodass in Summe 41 Interventionen analysiert wurden. Das mittlere Zeitintervall zwischen erster Studienteilnahme und Re-TACE-Therapie betrug 172 Tage und entspricht 5.7 Monaten (Range 3–11 Monate). Die Re-TACE-Behandelten wurden einer intraindividuellen Analyse von Leberfunktion, Lebergesamtvolumen und hepatischem Lipiodol®-Distributionsvolumen unterzogen. Zudem wurden intra- und interindividuelle Variationskoeffizienten berechnet.

4.6.1. Intraindividuelle Analyse von Leberfunktion und Lebergesamtvolumen

In **Abb. 18** sind die ¹³C-MBT-Ergebnisse mittels PDR-Werten der ersten Studienteilnahme den Ergebnissen der Re-TACE-Therapie der zehn Patienten und Patientinnen (I–X) grafisch gegenübergestellt. Nicht abgebildet sind die dritte und vierte Intervention der beiden Re-TACE-Behandelten, die insgesamt vier Mal an der Studie teilnahmen (I und III, siehe **Abb. 18**).

4. Ergebnisse

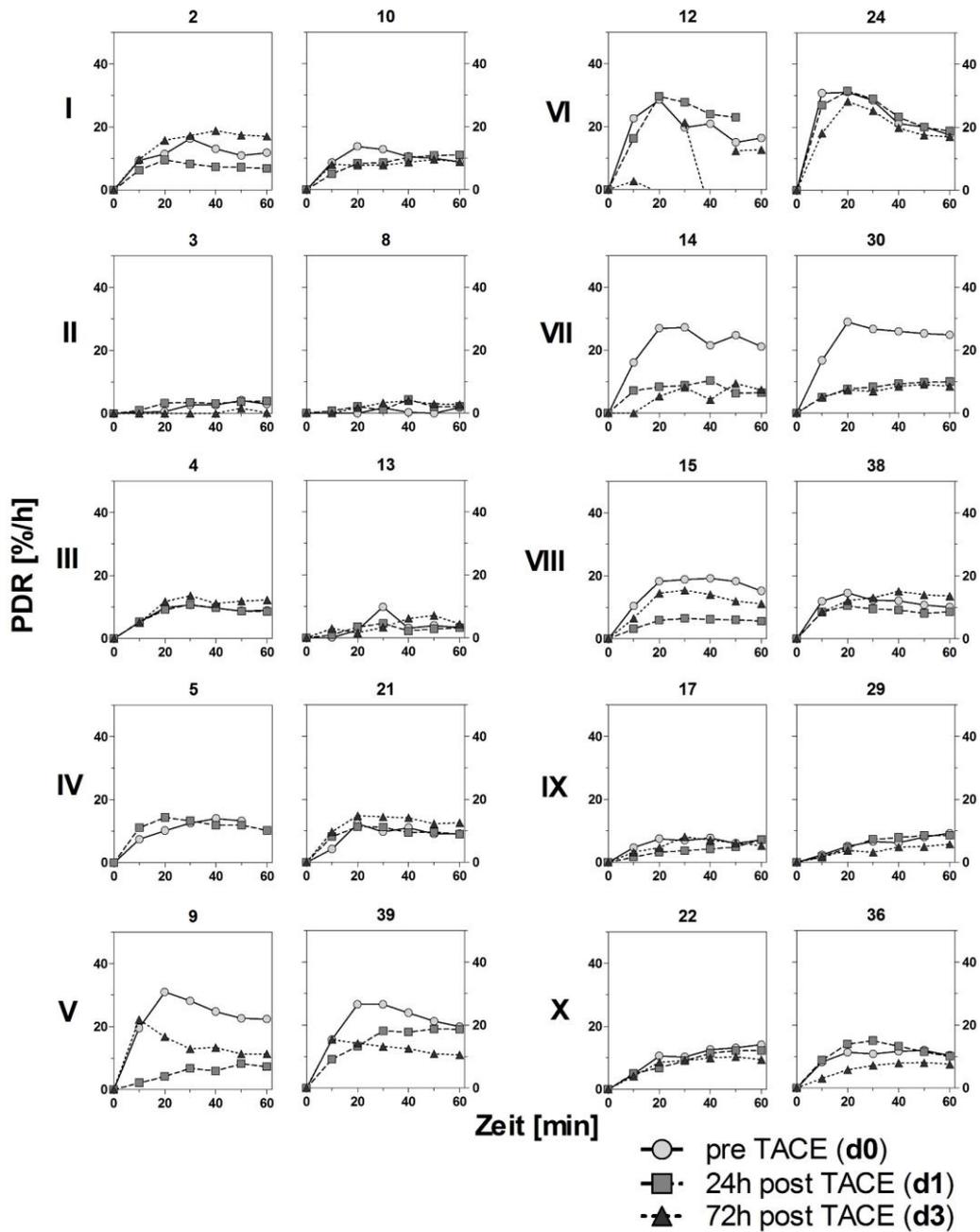


Abb. 18: Intraindividuelle PDR-Ergebnisse des ^{13}C -Methacetin-Atemtests von 10 Re-TACE-Behandelten (I-X)

Der Verlauf der Leberfunktion wurde anhand der Atemtestparameter ‚ DOB_{\max} ‘, ‚ PDR_{\max} ‘, ‚MMBR‘, ‚ $\text{cPDR}_{10\text{min}}$ ‘, ‚ $\text{cPDR}_{30\text{min}}$ ‘ und ‚ $\text{cPDR}_{60\text{min}}$ ‘ untersucht. Hierzu wurden zunächst die Baseline-Werte (d0) der ersten und zweiten Studienteilnahme herangezogen. Es liegt eine Normalverteilung der genannten Werte vor,

4. Ergebnisse

der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab jeweils einen Wert von $p > 0.05$, sodass jeweils ein gepaarter t-Test durchgeführt wurde. Es konnte für keinen der Atemtestparameter ein signifikanter Unterschied im intraindividuellen Verlauf festgestellt werden (alle p-Werte > 0.05 , nicht signifikant). Zwischen den gemessenen Lebergesamtvolumina (TLV) der Re-TACE-Behandelten ($n = 10$) zeigte sich im gepaarten t-Test kein signifikanter Unterschied ($p = 0.562$) zwischen der ersten und zweiten Studienteilnahme. In **Tab. 21** sind die ermittelten Mittelwertdifferenzen mit Konfidenzintervall sowie der zugehörige Signifikanzwert p zu den jeweiligen Atemtestparametern und dem Lebergesamtvolumen angegeben.

Tab. 21: Intraindividuelle Analyse der Leberfunktion und des Lebergesamtvolumens zwischen erster und zweiter Studienteilnahme der 10 Re-TACE-Patienten und -Patientinnen an Studientag 1 (d0) mittels gepaartem t-Test

Parameter	p	Mittelwertdifferenz	95-%-KI der Differenz
DOB _{max} [%]	0.125	0.90	-0.30–2.10
PDR _{max} [%/h]	0.139	1.29	-0.51–3.08
MMBR [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	0.128	12.11	-4.22–28.44
cPDR _{10min} [%]	0.874	0.02	-0.22–0.25
cPDR _{30min} [%]	0.565	0.25	-0.69–1.18
cPDR _{60min} [%]	0.330	0.96	-1.17–3.09
TLV [ml]	0.562	39.57	-109.30–188.4

KI, Konfidenzintervall; DOB_{max}, Delta-over-Baseline-Maximalwert; PDR_{max}, Prozentuale maximale Wiederfindungsrate; MMBR, Maximale Methacetin-Metabolisierungsrate; cPDR, Kumulative prozentuale Wiederfindungsrate 10, 30 und 60 min nach Substrateinnahme; TLV, Lebergesamtvolumen.

Dem obigen Vorgehen entsprechend erfolgte danach ein Vergleich des Abfalls im ¹³C-Methacetin-Metabolismus über 24 (d0 vs d1) und 72 Stunden (d0 vs d3) zwischen erster Studienteilnahme und Re-TACE-Therapie. Da die Werte teilweise keine Normalverteilung aufweisen, wurde aufgrund der gepaarten Stichprobe ein Wilcoxon-Test angewandt. Der Vergleich der Differenz der Atemtestparameter ‚DOB_{max}‘, ‚PDR_{max}‘ und ‚MMBR‘ nach 24 Stunden (d1) bzw. 72 Stunden (d3) und der Ausgangswerte (d0) ergab keine signifikanten Unterschiede (Daten nicht gezeigt).

4. Ergebnisse

Zudem wurden ausgewählte Laborparameter im intraindividuellen Verlauf analysiert. Verglichen wurden die Ausgangswerte (d0) der ersten und zweiten Studienteilnahme. Für die Parameter ‚AST‘, ‚ALT‘, ‚Bilirubin‘ und ‚MELD‘-/‚MELD-Na-Score‘ wurde jeweils ein gepaarter t-Test nach Prüfung auf Normalverteilung durchgeführt. Da im Gegensatz dazu die Parameter ‚Child-Pugh-Punkte‘, ‚klinisches Zirrhosestadium‘ und ‚INR‘ nicht normalverteilt waren (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p < 0.05$) wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt. Weder für statische Leberfunktionstests wie AST, ALT, Bilirubin und INR noch für den MELD-, MELD-Na-, Child-Pugh-Score und das klinische Zirrhosestadium ergaben sich signifikante Unterschiede in der intraindividuellen Analyse (alle p-Werte > 0.05 , nicht signifikant; Daten nicht gezeigt). Im darauffolgenden Vergleich des Anstiegs im MELD-Score über 24 und 72 Stunden (d0 vs d1/d3) zwischen erster Studienteilnahme und Re-TACE-Therapie wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied gefunden (Wilcoxon-Test, $p = 0.343\text{--}0.438$).

4.6.2. Inter- und intraindividuelle Variation der Leberfunktion, des Lebergesamtvolumens und des hepatischen Lipiodol®-Distributionsvolumens

Weiterhin wurden intra- und intersubjektive Schwankungen des bestimmten Lebergesamtvolumens (TLV), des prozentualen embolisierten Lebervolumens mit Lipiodol®-Voll- und -Teilbeschlag (FC1, FC2) sowie ausgewählter Atemtestparameter (DOB_{\max} , $cPDR_{60\min}$), Laborparameter (PLT, CRP, AST, ALT, Albumin) und des MELD-Scores an d0, d1 und d3 berücksichtigt. Die inter- und intraindividuellen Variationskoeffizienten in % sind in **Tab. 22** dargestellt.

4. Ergebnisse

Tab. 22: Intra- und intersubjektive Schwankungen in Lebergesamt- und Lipiodol®-Distributionsvolumen, Atemtestparametern und ausgewählten Laborparametern in % von 10 Re-TACE-Patienten und -Patientinnen an den 3 Studientagen (d0, d1, d3)

		VK _{inter}	VK _{intra} (Range)	r ²
TLV [ml]		39	6 (0–11)	0.94
FC1 [%]		62	42 (7–70)	0.15
FC2 [%]		98	72 (7–132)	0.00
DOB_{max} [‰]	d0	56	15 (5–55)	0.93
	d1	58	21 (2–59)	0.58
	d3	54	26 (2–56)	0.58
cPDR_{60min} [%]	d0	61	23 (1–87)	0.90
	d1	62	33 (1–71)	0.08
	d3	58	43 (2–123)	0.08
PLT [*10 ³ /μl]	d0	36	9 (1–22)	0.83
	d1	42	12 (0–34)	0.76
	d3	45	13 (2–35)	0.93
CRP [mg/dl]	d0	81	29 (2–74)	0.77
	d1	62	24 (0 - 60)	0.53
	d3	85	53 (19–103)	0.33
AST [U/l]	d0	54	20 (2–69)	0.24
	d1	143	66 (12–103)	0.09
	d3	98	68 (5–117)	0.05
ALT [U/l]	d0	58	23 (3–51)	0.51
	d1	178	58 (3–95)	0.68
	d3	125	68 (13–109)	0.29
Albumin [g/dl]	d0	13	4 (0–10)	0.88
	d1	14	6 (0–16)	0.53
	d3	15	5 (0–13)	0.30
MELD	d0	28	8 (0–31)	0.56
	d1	20	3 (0–13)	0.77
	d3	19	14 (0–26)	0.40

VK_{inter}, interindividueller Variationskoeffizient [%]; VK_{intra}, intraindividueller Variationskoeffizient [%]; r², Bestimmtheitsmaß (Korrelationskoeffizient nach Pearson als r² angegeben); TLV, Lebergesamt volumen; FC1 = (FCV + PCV)/TLV; FC2 = FCV/TLV; FCV, embolisiertes Lebervolumen mit Lipiodol®-Vollbeschlag; PCV, Embolisiertes Lebervolumen mit Lipiodol®-Teilbeschlag; DOB_{max}, Delta-over-Baseline-Maximalwert; PDR_{max}, Prozentuale maximale Wiederfindungsrate; MMBR, Maximale Methacetin-Metabolisierungsrate; cPDR_{60min}, Kumulative prozentuale Wiederfindungsrate 60 min nach Substrateinnahme; CRP, C-reaktives Protein; AST, ALT, Aspartat-/Alanin-Aminotransferase; MELD, Model for End-Stage Liver Disease.

4. Ergebnisse

Es zeigte sich, dass die interindividuellen Variationskoeffizienten (VK_{inter}) durchweg deutlich größer waren als die intraindividuellen (VK_{intra}) (siehe **Tab. 22**). Das ermittelte Lebergesamtvolumen wies mit 6 % eine geringe intrasubjektive Schwankung auf, die Volumetriedaten der ersten und zweiten Studienteilnahme eines Messwertpaares waren stark miteinander korreliert ($r^2 = 0.94$). Beim prozentualen embolisierten Lebervolumen mit Lipiodol®-Voll- und -Teilbeschlagn (FC1, FC2) hingegen zeigten sich hohe inter- und intraindividuelle Variationskoeffizienten und keine Korrelation der Messwertpaare zwischen der ersten und zweiten Erhebung. Dynamische und statische Leberfunktionsparameter sowie der MELD-Score wiesen nach einem Zeitintervall von 5.7 Monaten die geringsten intraindividuellen Variationskoeffizienten auf. Zudem war eine starke Korrelation der Messwertpaare feststellbar. Im Zeitverlauf stiegen die intraindividuellen Variationskoeffizienten an, die Korrelationen der Messwertpaare zwischen der ersten und zweiten Erhebung nahmen ab (z. B. d0 vs d3, cPDR_{60min}: $VK_{intra} = 23$ vs 43 %, $r^2 = 0.90$ vs 0.08).

4.7. Verlaufsbeobachtung in der Akutphase nach transarterieller Chemoembolisation

Im Folgenden werden das Auftreten von Komplikationen, die Gabe von Antibiotika, die Hospitalisierungsdauer sowie gastrointestinale Symptome und Vitalparameter im stationären Verlauf nach TACE-Therapie dargestellt und deren Zusammenhang mit dem ¹³C-Methacetin-Metabolismus und dem hepatischen Lipiodol®-Distributionsvolumen wird analysiert.

4.7.1. Komplikationen

Bei insgesamt 41 TACE-Sitzungen wurden 11 Minor-Komplikationen dokumentiert; die Minor-Komplikationsrate lag damit bei 28 %. Am häufigsten trat eine Embolisatverschleppung in die Gallenblase und/oder eine großflächige Embolisatdistribution (> 50 % des Lebervolumens) auf (n = 7). Weitere Komplikationen

4. Ergebnisse

waren eine akute Cholezystitis (n = 1), ein Abszess in einem Lebersegment (n = 1), ein Verwirrungszustand im Rahmen eines postinterventionell auftretenden Fiebers (n = 1) sowie eine spontan bakterielle Peritonitis (n = 1). Major-Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Minor-Komplikationen (n = 11) und der Änderung im ¹³C-Methacetin-Metabolismus (gemessen mittels der Differenz aus DOB_{max}, cPDR_{60min} an d0 und d1 bzw. d3) sowie den prozentualen embolisierten Lebervolumina FC1 und FC2 besteht, wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. In der Regressionsanalyse hatte das Auftreten von Komplikationen die stärkste Beziehung zu den beiden Kovariaten FC1 als Dekade (FC1/10) und der Änderung in cPDR_{60min} 24 Stunden nach der TACE (d0 vs d1) (siehe **Tab. 23**). Die Signifikanz des Modells zeigte sich anhand des Chi-Quadrates ($\chi^2(2) = 10.99$, $p = 0.004$).

Tab. 23: Binäre logistische Regressionsanalyse zur Beurteilung des Zusammenhangs von FC1 und Δ cPDR_{60min} (d0, d1) bzw. (d0, d3) und dem Auftreten von Minor-Komplikationen bei 27 HCC-Patienten und -Patientinnen mit insgesamt 41 TACE-Sitzungen

	B	SD	Wald	df	p	Exp(B)	95%-KI (Exp(B))
FC 1 10	0.41	0.21	3.97	1	0.046	1.51	1.01–2.28
Δ cPDR_{60min} (d0,d1)	0.17	0.08	4.45	1	0.035	1.19	1.01–1.40
Konstante	-2.99	0.97	9.58	1	0.002	0.05	
$\chi^2(2) = 10.99$, $p = 0.004$; Nagelkerkes $R^2 = 0.35$							
FC 1 10	0.29	0.21	1.89	1	0.169	1.33	0.89–2.01
Δ cPDR_{60min} (d0,d3)	0.20	0.09	4.83	1	0.028	1.23	1.02–1.47
Konstante	-2.85	0.92	9.53	1	0.002	0.06	
$\chi^2(2) = 10.56$, $p = 0.005$; Nagelkerkes $R^2 = 0.35$							

Δ (d0,d1/d3), Änderung der Messparameter von d0 versus d1/d3; FC1, Fractional Coating 1 = (FCV+PCV)/TLV; B, Regressionskoeffizient; SD, Standardfehler; Wald, Bezeichnet das Quadrat der Wald-Teststatistik in ,SPSS'; df, Freiheitsmaß; p, Signifikanz; Exp(B), Bezeichnet die Odds-Ratio in ,SPSS'; KI, Konfidenzintervall; χ^2 , Chi-Quadrat; R^2 , Bestimmtheitsmaß.

4. Ergebnisse

Steigt der Abfall im ^{13}C -Methacetin-Metabolismus ($\Delta \text{cPDR}_{60\text{min}}$ (d0,d1)) um 1 Einheit bzw. das prozentuale embolisierte Lebervolumen (FC1/10) um 10 Einheiten, so ist die relative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Minor-Komplikationen um 19 % ($p = 0.035$, $\text{Exp}(B) = 1.19$) bzw. 51 % ($p = 0.046$, $\text{Exp}(B) = 1.51$) erhöht.

Als weiteres Testverfahren für den Vergleich zwischen Patienten und Patientinnen mit und ohne Komplikationen wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (Tab. 24).

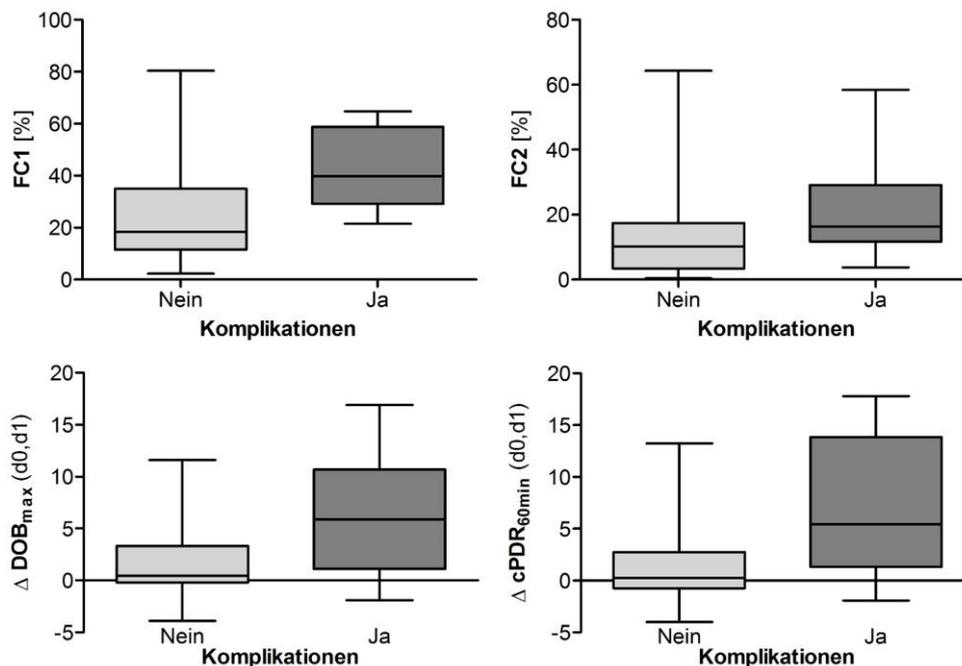
Tab. 24: Vergleich der Behandelten mit und ohne Komplikationen mittels Mann-Whitney-U-Test bei insgesamt 41 TACE-Sitzungen

Parameter		U	p
FC1 [%]		256.50	0.006
FC2 [%]		241.00	0.025
$\Delta \text{DOB}_{\text{max}}$ [%o]	d0 vs d1	237.50	0.031
	d0 vs d3	215.00	0.024
$\Delta \text{cPDR}_{60\text{min}}$ [%]	d0 vs d1	222.50	0.031
	d0 vs d3	221.00	0.013
ΔAST [U/l]	d0 vs d1	195.00	0.001
	d0 vs d3	131.00	0.183
ΔALT [U/l]	d0 vs d1	257.00	0.001
	d0 vs d3	171.50	0.053
ΔWBC [$\cdot 10^3/\mu\text{l}$]	d0 vs d1	224.00	0.052
	d0 vs d3	173.00	0.048
ΔPLT [nl]	d0 vs d1	187.00	0.419
	d0 vs d3	196.00	0.003
ΔCRP [mg/dl]	d0 vs d1	186.50	0.419
	d0 vs d3	190.00	0.007
ΔMELD	d0 vs d1	171.00	0.174
	d0 vs d3	123.50	0.061
ΔCHILD	d0 vs d1	153.00	0.472
	d0 vs d3	120.00	0.266

FC1 = (FCV+PCV)/TLV; FC2 = FCV/TLV; DOB_{max} , Delta-over-Baseline-Maximalwert; $\text{cPDR}_{60\text{min}}$, Kumulative prozentuale Wiederfindungsrate 60 min nach Substrateinnahme; AST, ALT, Aspartat-/Alanin-Aminotransferase; WBC, Leukozyten; PLT, Thrombozyten; CRP, C-reaktives Protein; MELD, Model for End-Stage Liver-Disease; CHILD, Child-Pugh-Punkte. Mann-Whitney-U-Test mit logarithmisch transformierten Daten, Mediane nicht gezeigt.

4. Ergebnisse

Patienten und Patientinnen, bei denen Minor-Komplikationen aufgetreten waren, zeigten hinsichtlich des Abfalls in DOB_{max} und $cPDR_{60min}$ über 24 und 72 Stunden signifikant höhere Werte gegenüber Patienten und Patientinnen ohne Komplikationen (siehe **Tab. 24**, Mediane nicht gezeigt). Für die hepatischen Lipiodol®-Distributionsvolumina FC1 und FC2, den Anstieg der Transaminasen (AST, ALT) über 24 Stunden und den Anstieg der Entzündungsparameter (CRP, WBC) über 72 Stunden sowie für die Änderung der PLT über 72 Stunden ergab der Mann-Whitney-U-Test ebenfalls signifikant höhere Werte für Patienten und Patientinnen mit Komplikationen. In den beiden Gruppen wurden hingegen vergleichbare Werte für die beiden Score-Systeme Child-Pugh und MELD beobachtet. In **Abb. 19** sind Boxplots der Lipiodol®-Distributionsvolumina FC1 und FC2 und der Änderung im ^{13}C -Methacetin-Metabolismus an d1, dargestellt durch DOB_{max} und $cPDR_{60min}$, getrennt zwischen Patienten und Patientinnen mit und ohne Komplikationen abgebildet.



FC1, Fractional Coating 1 = $(FCV+PCV)/TLV$; FC2, Fractional Coating 2 = FCV/TLV ; TLV, Lebergesamtvolumen; FCV, Full-Coating-Volume; PCV, Partial-Coating-Volume; Δ (d0,d1), Änderung der Messparameter von d0 versus d1; DOB_{max} , Delta-over-Baseline-Maximalwert; $cPDR_{60min}$, Kumulative prozentuale Wiederfindungsrate 60 min nach Substrateinnahme.

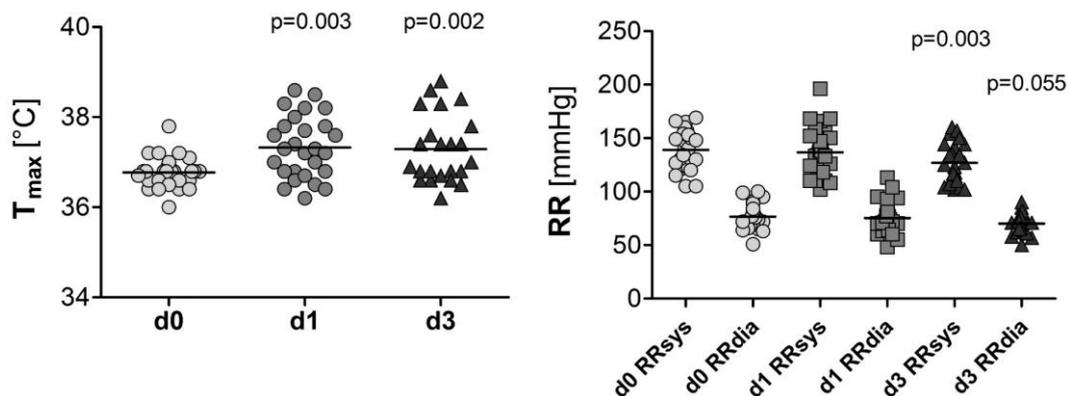
Abb. 19: Boxplots der Lipiodol®-Distributionsvolumina und der Änderung im ^{13}C -Methacetin-Metabolismus an Studientag 1 (d1), getrennt zwischen Patienten und Patientinnen mit und ohne Minor-Komplikationen

4. Ergebnisse

4.7.2. Symptome, Vitalparameter

Um weitere Aussagen über den Einfluss der TACE auf die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen zu ermöglichen, wurden vorhandene Schmerzen und gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Völlegefühl vor und nach TACE-Therapie berücksichtigt. Nach der TACE-Therapie gaben 67 % der Behandelten Schmerzen an, 33 % klagten über Völlegefühl und 30 % über Appetitlosigkeit. Die Symptome Übelkeit und Erbrechen, die nach der TACE mit einer Häufigkeit von 19 % bzw. 7 % auftraten, wurden seltener genannt. Jeweils zwei Behandelte gaben die Symptome Schmerz, Völlegefühl und Appetitlosigkeit vor und nach TACE an und wurden daher nicht gewertet.

Der Einfluss der TACE auf die Vitalparameter ‚maximale Körpertemperatur im Tagesverlauf‘ (T_{max}) und ‚Blutdruck‘ (RR) wurde mithilfe eines linear gemischten Modells (siehe **Tab. 17**) untersucht. Der Verlauf der Parameter ist in **Abb. 20** grafisch dargestellt. Es zeigte sich ein anhaltender signifikanter Anstieg der maximalen Körpertemperatur (T_{max}) nach der TACE-Therapie über 24 ($p = 0.003$, d0 vs d1) und 72 Stunden ($p = 0.002$, d0 vs d3). Hinsichtlich des Blutdrucks ergab sich ein signifikanter Abfall der systolischen Werte ($p = 0.003$) über 72 Stunden (d0 vs d3). Die errechneten Unterschiede der diastolischen Werte liegen knapp oberhalb des Signifikanzniveaus ($p = 0.055$).



T_{max} , maximale Körpertemperatur im Tagesverlauf; RR_{sys} , Systolischer Blutdruck; RR_{dia} , Diastolischer Blutdruck.

— Mittelwert; alle p-Werte d0 vs d1, d3.

Abb. 20: Einfluss der TACE auf die Vitalparameter ‚maximale Körpertemperatur im Tagesverlauf‘ und ‚systolischer‘/‚diastolischer Blutdruck‘

4. Ergebnisse

4.7.3. Antibiotische Therapie

Im Rahmen des stationären Aufenthalts nach der TACE-Therapie benötigten 41 % der 27 Studienteilnehmenden ($n = 11$) eine antibiotische Therapie. Dabei lag die mittlere Therapiedauer bei 10.8 Tagen ($SE = 1.4$, Median: 10.0 Tage, 25–75-Perzentile: 9.0–14.0 Tage). Nach stationärer Entlassung wurde die Therapie oralisiert. Knapp zwei Drittel der Behandelten ($n = 16$) kam ohne antibiotische Therapie aus.

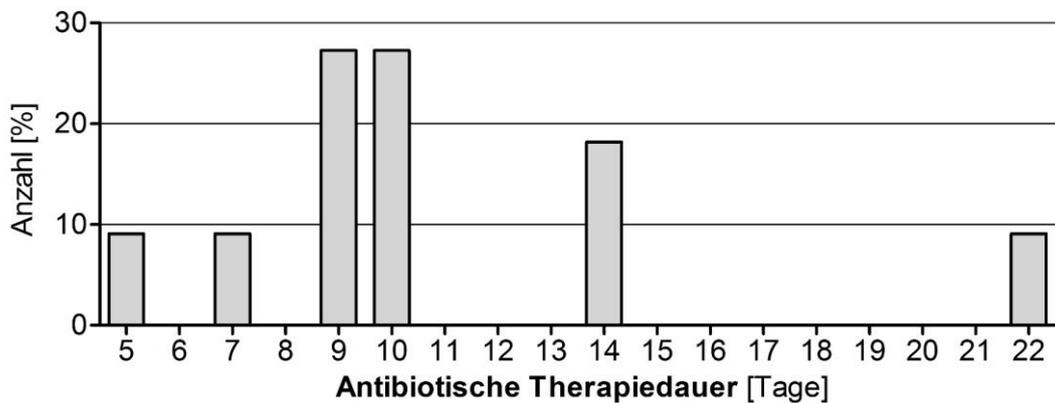


Abb. 21: Antibiotische Therapiedauer nach TACE in Tagen, relative Häufigkeit in % der Patienten und Patientinnen, $n = 11$

Um Patienten und Patientinnen mit und ohne antibiotische Therapie zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dabei ergaben sich für folgende Parameter signifikante Unterschiede: FC1 ($p = 0.007$); Änderungen von d0 vs d1: AST ($p = 0.003$), ALT ($p = 0.002$); Änderungen von d0 vs d3: cPDR_{60min} ($p = 0.02$), AST ($p = 0.03$), WBC ($p = 0.004$) und CRP ($p < 0.001$).

Die Durchführung einer Spearman-Korrelation ergab keine signifikanten Korrelationen zwischen der antibiotischen Therapiedauer und dem postinterventionell reduzierten ¹³C-Methacetin-Metabolismus, gemessen an der Änderung von DOB_{max} und cPDR_{60min} zwischen den Ausgangswerten (d0) und 72 Stunden (d3) nach TACE-Therapie. Zwischen der antibiotischen Therapiedauer und dem prozentualen embolisierten Lebervolumen FC1 und FC2 zeigte sich ebenfalls keine Korrelation. Die antibiotische Therapiedauer korreliert hingegen stark mit dem Anstieg des C-reaktiven Proteins über 72 Stunden ($r_s = 0.61$, $p = 0.02$).

4. Ergebnisse

4.7.4. Krankenhaustage

Es ergaben sich im Mittel 5.4 Tage für den Krankenhausaufenthalt nach der TACE (SE = 0.6 Tage, Median: 5.0 Tage, 25–75-Perzentile: 3.0–7.0 Tage). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten und Patientinnen (n = 22, 81 %) verließ das Krankenhaus spätestens nach 7 Tagen wieder. Die mittlere Dauer des stationären Aufenthaltes für Behandelte, bei denen Komplikationen aufgetreten waren, betrug 8.6 Tage (SE = 1.1 Tage). Ohne Komplikationen ergaben sich für den stationären Aufenthalt 4.3 Tage (SE = 0.6 Tage).

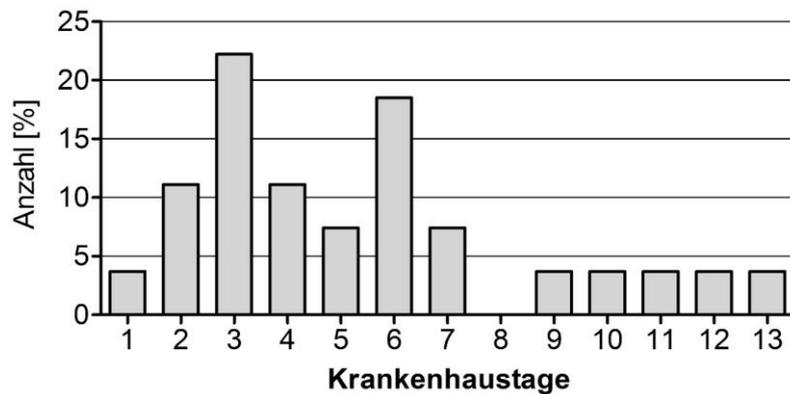


Abb. 22: Dauer des stationären Aufenthalts nach TACE, relative Häufigkeit in % der Patienten und Patientinnen, n = 27

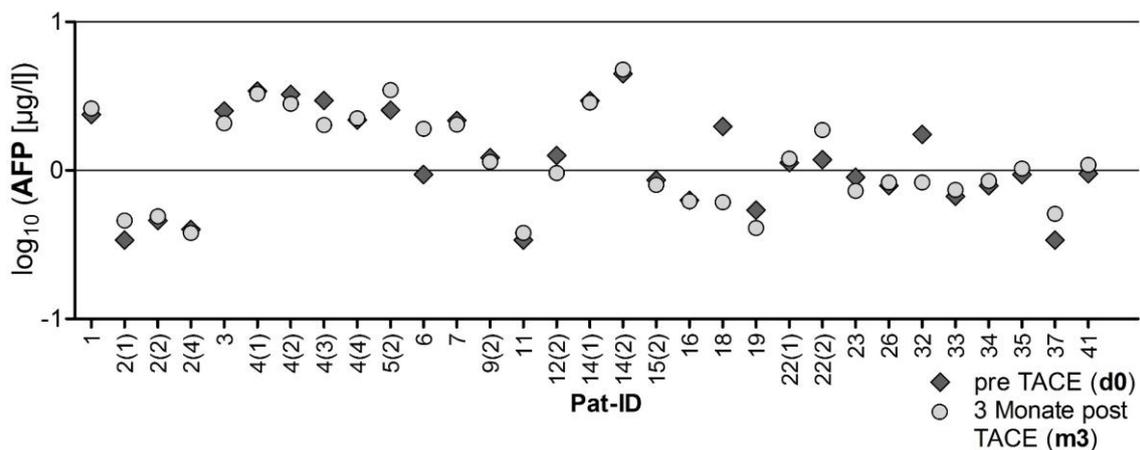
Die Dauer des stationären Aufenthalts korreliert mit den prozentualen Embolisationsvolumina FC1 ($r_s = 0.46$, $p = 0.003$) und FC2 ($r_s = 0.37$, $p = 0.02$) und, wie zu erwarten, mit folgenden klinischen Laborparametern: Änderungen von d0 vs d1: ALT ($r_s = 0.63$, $p < 0.001$), MELD ($r_s = 0.36$, $p = 0.03$), T_{max} ($r_s = 0.36$, $p = 0.03$); Änderungen von d0 vs d3: WBC ($r_s = 0.43$, $p = 0.01$), PLT ($r_s = 0.50$, $p = 0.003$), CRP ($r_s = 0.69$, $p < 0.001$), AST ($r_s = 0.64$, $p < 0.001$), ALT ($r_s = 0.51$, $p = 0.003$), Bilirubin ($r_s = 0.46$, $p = 0.007$), MELD ($r_s = 0.63$, $p < 0.001$), CHILD ($r_s = 0.55$, $p = 0.002$).

4. Ergebnisse

4.8. Verlaufsbeobachtung drei Monate nach transarterieller Chemoembolisation

Nach drei Monaten konnten alle überlebenden Studienpatienten und -patientinnen ($n = 25$) im Rahmen eines Wiedervorstellungstermins zur Verlaufskontrolle nach TACE nachverfolgt werden. Insgesamt sind zwei Behandelte innerhalb der dreimonatigen Beobachtungszeit verstorben, in einem der Fälle war ein Leberversagen die Todesursache. Im anderen Fall hat eine kardiovaskuläre Erkrankung zum Tod geführt. Der Patient, der leberassoziiert bzw. therapieassoziiert verstarb, wies vor seiner zweiten TACE-Sitzung den geringsten ^{13}C -Methacetin-Metabolismus ($\text{DOB}_{\text{max}} = 1.40 \text{ ‰}$, $\text{cPDR}_{60\text{min}} = 0.49 \text{ ‰}$) des gesamten Studienkollektivs auf, trotz eines MELD-Werts von 11.

Bei der Verlaufskontrolle richtete sich die Beurteilung nach den Ausgangswerten vor der TACE-Therapie (d_0). Der Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP) wurde im Verlauf vor (d_0) und drei Monate nach TACE-Therapie (m_3) bewertet. Bei 24 Patienten und Patientinnen und insgesamt 31 Interventionen lag zu beiden Zeitpunkten die Serum-AFP-Konzentration vor, diese Konzentrationen sind in **Abb. 23** logarithmisch aufgetragen. Bei Re-TACE-Patienten und -Patientinnen ist die entsprechende Studienteilnahme in Klammern angegeben.



\log_{10} , Dekadischer Logarithmus; Pat-ID, Patientenidentifikationsnummer, in Klammern ist die entsprechende Studienteilnahme angegeben (z.B. (1) entspricht erster Studienteilnahme)

Abb. 23: Serum-AFP-Konzentration von 24 Patienten und Patientinnen im Therapieverlauf. Dargestellt ist der $\log_{10}(\text{AFP})$ für jeweils zwei Zeitpunkte (vor und 3 Monate nach TACE-Therapie), nummeriert nach den Patientenidentifikationsnummern

4. Ergebnisse

Es wurde ein Wilcoxon-Test durchgeführt, da die Werte nicht normalverteilt sind (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p < 0.05$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0.8$) zwischen den Serum-AFP-Konzentrationen vor (d0) und drei Monate (m3) nach TACE-Therapie.

Der Vergleich der Ausgangswerte (d0) ausgewählter Laborparameter mit den Drei-Monats-Ergebnissen (m3) erfolgte nach Prüfung auf Normalverteilung ebenfalls mit einem Wilcoxon-Test. Weder für statische Leberfunktionstests wie AST, ALT, INR und Bilirubin noch für MELD, MELD-Na, Child-Pugh-Score und das klinische Zirrhosestadium ergaben sich drei Monate nach TACE-Therapie signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten (alle p-Werte > 0.05 , nicht signifikant, Daten nicht gezeigt). In lediglich einem Fall verschlechterte sich die Child-Pugh-Klassifikation um zwei Punkte mit einem Klassenwechsel von Child A zu B (von A5 zu B7); in einem weiteren Fall um einen Punkt bei gleichbleibender Child-Pugh-Klasse (von B7 zu B8). Zudem zeigte sich in zwei Fällen eine Verbesserung des Child-Stadiums um einen Punkt ohne Wechsel der Child-Pugh-Klasse.

5. Diskussion

5.1. *Patienten und Patientinnen*

5.1.1. **Charakteristika von Patienten und Patientinnen**

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 27 Patienten und Patientinnen mit unresezierbarem HCC, alle im BCLC Stadium B, die an insgesamt 41 TACE-Sitzungen teilgenommen haben, eingeschlossen. Die Geschlechterverteilung, das mediane Alter und der mediane BMI der Studienpopulation (siehe **Tab. 15**) entsprechen weitgehend den in der Literatur vorzufindenden Daten zum HCC. Das in dieser Studie untersuchte Kollektiv setzte sich überwiegend aus Männern zusammen (96 %). Epidemiologische Daten zeigen, dass die Inzidenz des HCC bei Männern zwei- bis viermal so hoch ist wie bei Frauen. Das mediane Alter lag hier bei 65 Jahren und damit geringfügig höher als nach dem Häufigkeitsgipfel in Europa und den USA vom fünften bis sechsten Lebensjahrzehnt (Herold 2018, Parkin et al. 2005) zu erwarten. Der mediane BMI von 29.3 kg/m² liegt in der Kategorie der Präadipositas (BMI 25.0–29.9 kg/m²), der Vorstufe zur Adipositas Grad I (BMI 30.0–34.9 kg/m²). Adipositas zählt im Rahmen einer Zirrhose als zusätzlicher Risikofaktor für das HCC (Herold 2018, Reau et al. 2012).

5.1.2. **Ätiologie der Lebererkrankung**

In der Mehrzahl der Fälle (70 bis 90 %) entwickelt sich das HCC aus einer vorbestehenden Leberzirrhose (But et al. 2008). Ergebnisse dieser Studie bestätigen diese Angabe – bei 78 % der Patienten und Patientinnen (n = 21) wurde eine Leberzirrhose nachgewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass der ¹³C-MBT sensitiv genug ist, um in der vorliegenden Studienpopulation zwischen Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose und solchen ohne nachgewiesene Zirrhose zu unterscheiden, während die beiden Score-Systeme MELD und Child-Pugh zu Studienbeginn (Baseline) keine signifikanten Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test zeigten.

Virale Hepatitiden wurden bei 52 % der Erkrankten für die chronische Lebererkrankung verantwortlich gemacht, gefolgt von der nichtalkoholischen

Steatohepatitis mit 22 % (siehe **Abb. 7**). In der Literatur wird neben der viralen Genese die ALD als Hauptrisikofaktor in Europa genannt (El-Serag et al. 2007); diese lag in der vorliegenden Studie mit 11 % bei einem geringen Anteil vor. Gleiches gilt für die kryptogene Leberzirrhose. Bedingt durch die kleine Studienpopulation weichen die prozentualen Anteile von den Datenerhebungen des ‚European Liver Transplant Registry‘ insgesamt etwas ab, in dem die Ätiologie der Zirrhose als Grunderkrankung von 1988 bis 2015 in Europa (n = 67 208) erfasst wurde: Beispielsweise war die Leberzirrhose viraler Genese mit 37 % vertreten, die alkoholische Leberzirrhose mit 34 %, eine kryptogene Leberzirrhose mit 8 % (ELTR 2017).

5.1.3. Computertomografie-Volumetrie

In der Literatur existieren mehrere Methoden, um das TLV zu schätzen oder zu berechnen. Grob umfasst das Lebergesamtvolumen etwa 2 % der gesamten Körpermasse (Reau et al. 2012). Unter den zahlreichen in der Literatur veröffentlichten Formeln zur Schätzung des Lebergesamtvolumens bestehe laut Pomposelli et al. eine hohe Variabilität der Ergebnisse. Die Daten von 375 potenziellen Leberspendern ergaben bei einer softwareunterstützten Volumenmessung ein Lebergesamtvolumen von 1573 ± 316 ml (Pomposelli et al. 2012), was zumindest annähernd der vorliegenden Datenerhebung mit einem mittleren Lebergesamtvolumen von 1795 ± 124 ml (siehe **Abb. 8**) entspricht. Gewisse Unterschiede sind allein dadurch gegeben, dass es sich bei dieser Studie um Patienten und Patientinnen mit einer chronischen Lebererkrankung handelte. Die Berechnung des intraindividuellen Variationskoeffizienten für das Lebergesamtvolumen (siehe Kapitel 4.6.2) kann zur Validierung der Messmethode herangezogen werden. Die Ergebnisse der CT-gestützten Volumetrie der Leber für die 10 ReTACE-Patienten und -Patientinnen korrelieren stark ($r^2 = 0.94$, siehe **Tab. 22**) bei einer intraindividuellen Schwankung von 6 %. Dieses Ergebnis belegt damit die Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit der angewandten Messmethode. Die Reproduzierbarkeit einer derartigen Segmentierung zur Volumenbestimmung

von Organen wurde bereits 2007 erfolgreich nachgewiesen. Fruehauf et al. untersuchte die inter- und intraindividuelle Variabilität des Magenvolumens anhand einer MRT-gestützten Volumetrie (Fruehauf et al. 2007).

Das prozentuale Embolisationsvolumen FC1, berechnet aus embolisierendem Leberparenchymvolumen mit Lipiodol®-Voll- und -Teilbeschlagnahme, beträgt im Mittel 33 %. Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine Pilotstudie von Schütte et al. mit einer mittleren prozentualen Verteilung des Chemoembolisats im Leberparenchym von 27 % bei insgesamt 18 TACE-Sitzungen an 13 HCC-Erkrankten. Die Publikation beinhaltet jedoch keine Angaben zum Lebergesamtvolumen (Schütte et al. 2015).

5.2. Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf den ¹³C-Methacetin-Metabolismus

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass TACE eine Verringerung der funktionellen Leberzellmasse induziert, was sich in einer anhaltenden Abnahme des ¹³C-Methacetin-Metabolismus über 72 Stunden widerspiegelte (siehe **Abb. 11**, **Abb. 12**). Besonders hervorzuheben ist dabei, dass eine signifikante Abnahme der mikrosomalen Leberfunktion bereits 24 Stunden nach der TACE-Therapie (d1) beobachtet wurde. Die Amplitude der ¹³CO₂-Ausscheidungskurve (PDR), dargestellt durch DOB_{max}, PDR_{max} und MMBR, sank deutlich um 20 bis 30 % 24 (d1) und 72 Stunden (d3) nach der TACE-Therapie. Zudem änderte sich der Kurvenverlauf mit verlängerter Zeit bis zum Erreichen der Maximalwerte und geringerer Fläche unter der PDR-Kurve (siehe **Tab. 16**).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Palmieri et al. bei der Untersuchung der mikrosomalen und mitochondrialen Leberfunktion mittels ¹³C-Methacetin und ¹³C- α -Ketoisokaproisäure an Patienten und Patientinnen mit HCC, die entweder mittels Radiofrequenzablation (RFA, n = 27) oder TACE (n = 10) therapiert wurden. In der Kohorte von 10 HCC-Erkrankten wurde ein signifikanter Abfall der Methacetin-Atemtestergebnisse 1 bis 2 Tage nach TACE dokumentiert (-28 %),

5. Diskussion

während die Autoren für die mitochondriale Leberfunktion mittels ^{13}C - α -Ketoisokaproidsäure postinterventionell keinen unmittelbaren Abfall beobachten konnten (Palmieri et al. 2009).

Die intravenöse Anwendung von ^{13}C -Methacetin ist perioperativ als LiMAX-Test (maximum liver function capacity) etabliert. Der LiMAX weist eine hohe Assoziation mit dem verbleibenden Lebervolumen nach chirurgischer Tumorresektion auf (Stockmann et al. 2010). Barzakova et al. konnten zeigen, dass der LiMAX-Test, die durch TACE veränderte Leberfunktion sensitiv abzubilden vermag. Ein Tag nach TACE-Therapie zeigte sich eine signifikante Abnahme des LiMAX um 10 % im Vergleich zur Baseline. Mit 29 Patienten und Patientinnen, die insgesamt 40 TACE-Sitzungen erhielten, untersuchte diese Studie eine vergleichbare Kohortengröße. Es wurden jedoch sowohl primäre als auch sekundäre Lebertumore eingeschlossen (Barzakova et al. 2019). Die intravenöse Applikation umgeht die Beeinflussung der Absorptionskinetik von Methacetin, setzt aber eine hohe Patientencompliance voraus.

Der ^{13}C -MBT ist nichtinvasiv und in seiner Durchführung unkompliziert. Weiterhin bietet ^{13}C -Methacetin die Vorteile fehlender Toxizität und nicht nennenswerter Nebenwirkungen in der in Atemtests verwendeten Dosis. In zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre traten keine unerwünschten Ereignisse auf (Adamek et al. 1999, Ciccocioppo et al. 2003, Festi et al. 2005, Matsumoto et al. 1987, Pfaffenbach et al. 1998). Zudem hat ^{13}C -Methacetin den entscheidenden Vorzug gegenüber anderen Substanzen, in nur einem einzigen enzymatischen Schritt über das Cytochrom-P450 1A2 (CYP1A2) umgesetzt zu werden (George et al. 1995, Guengerich et al. 1991, Stein 2006). Palmer et al. konnten zeigen, dass CYP1A2 im Gegensatz zu anderen Enzymen homogen über die Leber verteilt ist (Palmer et al. 1992). Angesichts dieser Tatsache kann die CYP1A2-Enzymmenge daher als weitgehend repräsentativ für die gesamte Leber angesehen werden.

Die Änderungen des ^{13}C -Methacetin-Metabolismus im postinterventionellen Verlauf lassen pathophysiologisch auf eine Änderung der Cytochrom-P450-

5. Diskussion

Enzymaktivität bzw. eine Abnahme der Cytochrom-P450-Enzymmenge schließen. Die MMBR [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$] gibt dabei die maximale Umsatzrate des CYP1A2 in μg oxidiertem ^{13}C -Methacetin pro h pro kg Körpergewicht wieder, die repräsentativ die aktuelle maximale Leberfunktionskapazität darstellt.

Die Expression und Aktivität von CYP1A2 im HCC wurde von Chen et al. erforscht. Es wurden 93 Leberbiopsien von Patienten und Patientinnen mit Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium, darunter 24 Fälle mit HCC, untersucht. Es konnte eine 90 %ige Abnahme der Expression von CYP1A2 bei HCC im Vergleich zum peritumoralen Gewebe sowie zur gesunden Leber gezeigt werden. Die CYP1A2-Expression von peritumoralem Gewebe unterschied sich dabei nicht signifikant von der des gesunden Lebergewebes (Chen et al. 2014). Die Erkenntnis, dass das HCC keine signifikante CYP1A2-Aktivität aufweist, konnte von mehreren Autoren bestätigt werden (Ren et al. 2016, Wuensch et al. 2019, Wuensch et al. 2018, Yan et al. 2015). Den Ergebnissen von Wuensch et al. folgend setzt weder das HCC noch Lebermetastasen bei Darmkrebs signifikante Mengen ^{13}C -Methacetin um. Eine relevant verbleibende CYP1A2-Aktivität zeigte sich jedoch in Leberadenomen (Wuensch et al. 2019). Der Einsatz von ^{13}C -Methacetin in der Therapieplanung bei Resektion von Leberadenomen erscheint daher ungeeignet.

Werden die vorliegenden Studienergebnisse für den ^{13}C -MBT mit den von Schütte et al. veröffentlichten Ergebnissen zum Monitoring der Leberfunktion von 13 HCC-Erkrankten mittels des ^{13}C -Aminopyrin-Atemtests nach TACE-Therapie verglichen, so zeigen sich entscheidende Unterschiede. Schütte et al. konnten postinterventionell keine signifikanten Änderungen der mikrosomalen ^{13}C -Aminopyrin-Metabolisierungsrate feststellen. Der Atemtest erfolgte vor sowie zwei (± 1) Tage und 30 (± 7) Tage nach TACE an 13 Teilnehmenden, die insgesamt 18 TACE-Therapien erhielten. Obwohl der ^{13}C -Aminopyrin-Test als quantitativer Leberfunktionstest etabliert ist und in Studien zur Lebertransplantation einen hohen prognostischen Wert für das Überleben zeigte (Degre et al. 2004, Ecochard et al. 2011), trug er in der Pilotstudie von Schütte et al. nicht zu dem erhofften Informationsgewinn bei (Schütte et al. 2015). Zwischen ^{13}C -Aminopyrin und ^{13}C -

5. Diskussion

Methacetin bestehen gewisse Unterschiede. Da Ersteres an zwei Stellen isoto-
penmarkiert ist, unterliegt es einer zweistufigen N-Demethylierung. Es wird über
verschiedene Cytochrom-P450-Monooxygenase – einschließlich CYP2C19,
CYP1A2 und CYP3A4 – metabolisiert (siehe Kapitel 2.5.2). Daraus ergibt sich,
dass Aminopyrin im Vergleich zu Methacetin langsamer umgesetzt wird (Armuzzi
et al. 2002, Stein 2006). Zudem birgt die Einnahme von ¹³C-Aminopyrin das po-
tenzielle Risiko einer Agranulozytose (Katz 1964).

Der prädiktive Wert des MEGX-Tests wurde durch Huang et al. an einem deutlich
größeren Kollektiv von 152 HCC-Patienten und -Patientinnen, die eine TACE er-
hielten, untersucht. Anhand der Ergebnisse einer multiplen logistischen
Regression stellte sich der MEGX-Test – im Vergleich zu zahlreichen anderen
Leberfunktionsparametern wie Child-Pugh-Score, ICG-Plasmaverschwinderate,
Bilirubin und Albumin – als geeignetster Prädiktor für ein Leberversagen nach
TACE heraus (Huang et al. 2002). Beim MEGX-Test wird die Metabolisierungs-
leistung der Leber – insbesondere des Cytochrom-P450-Systems – von Lidocain
zu MEGX bestimmt. Zu bedenken ist allerdings, dass Lidocain intravenös appli-
ziert werden muss und dass daher eine EKG-Kontrolle nötig ist, da das Mittel
intravenös verabreicht ein erhebliches Nebenwirkungsprofil zeigt. Neben allergi-
schen Reaktionen und Störungen des Zentralnervensystems mit Schwindel,
Somnolenz, Verwirrtheit und Krampfanfällen kann es in hohen Dosen zu einem
Blutdruckabfall kommen (Stein 2006). Angesichts potenzieller Toxizität, intrave-
nöser Applikation und erforderlicher Blutentnahmen ist die breite Anwendung
trotz des nachgewiesenen prädiktiven Potenzials in der klinischen Diagnostik nur
bedingt vertretbar.

Chen et al. untersuchten retrospektiv eine vergleichbare Anzahl an HCC-
Erkrankten (n = 46), die eine superselektive TACE erhielten. Ziel der Studie war
eine Bewertung der Erholung der hepatischen Leberfunktionsreserve mittels
ICG-Test und anderen routinemäßigen Leberfunktionstests nach TACE. Die Aus-
wertung dieser Untersuchung deutete darauf hin, dass der ICG-Test im Vergleich
zum Child-Pugh-Score und zu routinemäßigen Leberfunktionstests eine sensiti-
vere Methode darstellt, um die postinterventionelle Leberfunktion zu beurteilen

5. Diskussion

(Chen et al. 2013). In einer neueren Studie von Shalimar et al. wurde untersucht, inwieweit die Metabolisierung von ICG unmittelbar vor der Intervention zur Vorhersage von TACE-assoziiertem Leberversagen herangezogen werden kann. Shalimar et al. konnten für die ICG-PDR anhand von 43 HCC-Patienten und -Patientinnen mit insgesamt 59 TACE-Sitzungen und 17 Fällen eines Leberversagens eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität wie für die herkömmlichen Prognosescores MELD und Child-Pugh nachweisen (Shalimar et al. 2018). Während der ICG-Test in den östlichen Ländern – insbesondere im asiatischen Raum – eine gewisse Verbreitung als Methode, um die Leberfunktion zu bewerten, erlangt hat (Chen et al. 2013, Imamura et al. 2005, Xu et al. 2015), ist die Studienlage dennoch uneinheitlich und eine breite Anwendung als Leberfunktions-test ist zu hinterfragen. Das ICG wird als organisches Anion bei einer einmaligen Leberpassage fast vollständig vom Blut extrahiert und biliär sezerniert. Positiv zu bewerten ist die schnelle und unkomplizierte Durchführung des ICG-Tests. Nebenwirkungen sind als gering einzuschätzen; allergische Reaktionen treten äußerst selten auf. Nachteilig sind jedoch die intravenöse Verabreichung der Testsubstanz und die erforderlichen Blutabnahmen zur Bestimmung der ICG-Konzentration im Serum. Zu den Testvoraussetzungen zählen neben Nüchternheit ein Bilirubinwert unter 30 $\mu\text{mol/l}$ (entspricht ca. 1.77 mg/dl), da eine Hyperbilirubinämie zu veränderten Testergebnissen führt. Dies hat den Hintergrund, dass akkumuliertes Bilirubin mit der Ausscheidung von ICG aus dem Plasma interferiert, wodurch falsch niedrige ICG-PDR-Werte auftreten (Leevy et al. 1967, Stein 2006). In der vorliegenden Studie war ein postinterventioneller Anstieg des Bilirubins nach 72 Stunden (d3) auf 1.3 mg/dl im Median zu verzeichnen, die 25- bis 75-Perzentile lag zwischen 0.90 und 1.90 mg/dl, sodass diese Voraussetzung bei einigen Studienteilnehmenden nicht erfüllt gewesen wäre. Eine weitere mögliche Anwendungsproblematik des ICG-Tests stellt eine verringerte Albuminkonzentration dar, da der Farbstoff an Albumin bindet, um zur Leber transportiert und dort eliminiert zu werden. Dies dürfte bei Patienten und Patientinnen mit chronischer Lebererkrankung eher die Regel als die Ausnahme sein (Kim et al. 2009). Angesichts dieser Störfaktoren kann angemerkt werden, dass die Anwendung des ICG-Tests in einem Patientenkollektiv mit chronischer

5. Diskussion

Lebererkrankung kritisch zu betrachten ist. Hier muss ergänzt werden, dass ICG als Farbstofftest zwar die Transportfähigkeit der Leber abzubilden vermag, dass dies aber nicht zwingend Rückschlüsse auf die metabolische Funktion der Leber zulässt.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der ICG- und der MEGX-Test invasive Methoden darstellen, da sie eine intravenöse Substratapplikation und Blutentnahmen erfordern, um die Leberfunktion bewerten zu können. Allein deshalb ist der ^{13}C -MBT aufgrund seiner Nichtinvasivität zu bevorzugen, zumal es mit ^{13}C -Aminopyrin und ^{13}C - α -Ketoisokaproidsäure nicht gelungen war, die postinterventionell veränderte Leberfunktion quantitativ wiederzugeben. In Anbetracht der oben genannten Nebenwirkungen der anderen verwendeten Substanzen, der relativ geringen Kosten, der Sicherheit sowie der schnellen Metabolisierung (Braden 2009, Braden et al. 2005) stellt Methacetin eine Substanz mit zahlreichen Vorteilen dar (siehe Kapitel 2.6). Erwähnt werden muss allerdings, dass auch der ^{13}C -MBT Limitationen aufweist. So ist der hepatische Metabolismus von Methacetin von der Leberdurchblutung abhängig, die bei zirrhotischen Patienten und Patientinnen mit portosystemischen Shunts verändert sein kann (Braden et al. 2007, Klatt et al. 1997). Weiterhin können sich bei der Beurteilung der Leberfunktion durch dynamische Atemtests Schwachstellen ergeben – beispielsweise durch die Voraussetzung einer gewissen Compliance der Testpersonen. Hier sei auf die Ausführungen in Kapitel 5.9 verwiesen.

5.3. Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf Laborparameter

5.3.1. Statische Leberfunktion

Die Analyse der Laborparameter zeigte, dass TACE eine hepatische zytotoxische Reaktion induziert, die sich in einer postinterventionellen Verschlechterung der statischen Leberfunktion widerspiegelte. Der anhand des dynamischen

5. Diskussion

Leberfunktionstests gezeigte hepatische Funktionsverlust zeigte sich laborchemisch in einem hoch signifikanten Anstieg des Bilirubins über 24 (d1) und 72 (d3) Stunden ($p < 0.001$, siehe **Tab. 17**) nach TACE. Die höchste Bilirubinkonzentration zeigte sich an d3. Diese lag mit 1.55 mg/dl im Median außerhalb des Referenzbereichs. Die vorübergehende Leberfunktionsstörung ist ursächlich für eine verminderte Exkretionsleistung der Hepatozyten und dem damit verbundenen Bilirubinanstieg. Die frühe Abnahme der Albuminkonzentration ist wahrscheinlich durch eine Plasmaexpansion aufgrund einer postinterventionell verlängerten Rückenlage induziert (Hagan et al. 1978). Als negatives Akute-Phase-Protein kann Albumin zum anderen aufgrund der durch die Embolisation ausgelösten Entzündungsreaktion abnehmen (Dörner 2013, Gonnert et al. 2012). Die durch TACE induzierte lokale Ischämie und die Entzündungsreaktion zeigten sich in einem Anstieg der Enzyme, die Rückschlüsse auf das Ausmaß der Leberzellschädigung ermöglichen. Dazu zählen die Transaminasen AST und ALT. Sowohl AST als unspezifischer Parameter (da Herz und Skelettmuskel ebenfalls eine AST-Aktivität aufweisen) als auch das leberspezifische Enzym ALT (Dörner 2013) stiegen postinterventionell hoch signifikant ($p < 0.001$) auf das Zwei- bis Fünffache der Ausgangswerte an. Pathologisch erhöhte AST- und ALT-Medianwerte fanden sich über alle drei Studientage hinweg; die einzige Ausnahme bildete die Baseline von ALT. Der RitisQ, der das Verhältnis von AST zu ALT wiedergibt, zeigte bereits 24 Stunden (d1) nach der TACE-Therapie einen hoch signifikanten Anstieg. Die GGT stieg zwar im Verlauf nicht signifikant an, die Medianwerte waren allerdings an allen drei Untersuchungstagen pathologisch erhöht und lagen somit bereits vor der Embolisation außerhalb des Referenzbereichs (siehe **Tab. 17**). Die Aktivität der alkalischen Phosphatase war an d3 gegenüber den Baseline-Werten signifikant erhöht ($p = 0.04$). Erhöhte GGT- und AP-Werte finden sich beispielsweise bei einer Cholestase, die vorübergehend durch Ödeme und Schwellungen nach der interventionellen Therapie bestehen kann. Weiterhin ist eine Erhöhung der GGT bei Vorliegen akuter oder chronischer Lebererkrankungen häufig und kann bei gleichzeitigem Anstieg weiterer leberspezifischer Enzyme als Marker einer hepatozellulären Schädigung gewertet werden. Der Vergleich vor und nach TACE zeigte für die LDH – ein unspezifischer

5. Diskussion

Marker für den Zelluntergang – einen hoch signifikanten Anstieg über 24 und 72 Stunden ($p \leq 0.01$) als Reaktion auf den massiven Hepatozytenuntergang durch die Embolisation des Tumorgebietes (Gonnert et al. 2012, Holstege et al. 2013). Pathologisch erhöht zeigte sich der LDH-Wert an d1 und d3.

Auffällig ist, dass es in den Score-Systemen Child-Pugh und MELD erst an d3 zu einem hoch signifikanten Anstieg ($p \leq 0.001$) kam. Eine jüngste Studie von Barzakova et al. beobachtete 24 Stunden nach TACE-Therapie ebenfalls keine signifikante Veränderung im Child-Pugh-Score (Barzakova et al. 2019). Dies ist auf die Zusammensetzung der Kriterien bei beiden Scores zurückzuführen. Der Child-Pugh-Score beinhaltet neben Albumin, Bilirubin und INR zudem den Grad der hepatischen Enzephalopathie und des Aszites als klinische Parameter. Deren Einschätzung unterliegt subjektiven Einflüssen, womit diese Parameter problembehaftet sind (siehe Kapitel 2.5.1). Die höchste Bilirubinkonzentration zeigte sich wie die niedrigste Albuminkonzentration an d3. Die INR-Werte vor und nach der TACE liegen im Median insgesamt im oberen Referenzbereich, die 75. Perzentile an d1 und d3 über diesem Bereich (siehe **Tab. 17**, Referenzbereiche der Parameter **Tab. 10**). Postinterventionell ergaben sich jedoch keine signifikanten Veränderungen der INR-Konzentration. In das MELD, dessen Hauptanwendungsbereich in der Organallokation für die Lebertransplantation liegt, gehen die Parameter Bilirubin, Kreatinin und INR ein (Kamath et al. 2007). Ähnlich wie beim INR ergaben sich postinterventionell kaum Veränderungen der Kreatininkonzentration. Der allenfalls geringe Anstieg im Verlauf ist mit der Verwendung von Röntgenkontrastmittel während der Intervention vereinbar. So floss in den MELD-Score nur Bilirubin als signifikanter Parameter ein.

Den vorliegenden Ergebnissen entsprechend zeigte sich in der bereits erwähnten Studie von Barzakova et al. an 29 Patienten und Patientinnen, die insgesamt 40 TACE-Therapien erhielten, 24 Stunden nach Intervention ein signifikanter Anstieg der Transaminasen und der Bilirubinkonzentration sowie ein signifikanter Abfall der Albuminkonzentration (Barzakova et al. 2019). Palmieri et al. konnten 2009 bei zehn HCC-Patienten und -Patientinnen mit Leberzirrhose zwei Tage

5. Diskussion

nach TACE-Therapie ebenfalls eine Verschlechterung der Leberfunktion mit einem signifikanten Anstieg der Transaminasen und der Bilirubinkonzentration gegenüber den Ausgangswerten feststellen. Dabei war der Anstieg in AST besonders ausgeprägt (Palmieri et al. 2009), was in der vorliegenden Studie ebenfalls beobachtet werden konnte. Dieses Phänomen könnte der Ausdruck der selektiven Behandlung sein, die eine ausreichende Tumornekrose ermöglicht, ohne die Leberfunktion zu sehr zu beeinträchtigen. In einer prospektiven Studie von Sieghart et al. zeigte sich, dass eine signifikante Erhöhung von AST nach TACE mit einem geringeren Überleben der Erkrankten verbunden war, was die mögliche Schädigung von nicht tumorösem Lebergewebe widerspiegelt (Sieghart et al. 2013). Signifikante Laborveränderungen 2 Tage nach TACE zeigten sich in der erwähnten Pilotstudie von Schütte et al. an 13 HCC-Patienten und -Patientinnen für die Parameter ‚Bilirubin‘, ‚alkalische Phosphatase‘, ‚Albumin‘ und ‚Leukozyten‘, während die Transaminasen nicht signifikant anstiegen. Da die Patientencharakteristika dieser Studie mit denen des eigenen Studienkollektivs weitgehend vergleichbar erscheinen, stellt sich die Frage, inwiefern die Technik der Chemoembolisation für abweichende Ergebnisse verantwortlich gemacht werden kann. Schütte et al. verzichteten auf die Verwendung von Embosphere®-Partikeln, während die Würzburger Abteilung eine abschließende Embolisation mit Mikrosphären vornahm. Den Verzicht auf okkludierende Partikel erklärte Herber et al. damit, die Therapiefortführung bei repetitiver TACE-Behandlung zu gefährden, sollte es zu einem frühzeitigen permanenten Gefäßverschluss kommen (Herber et al. 2007). Für diese abweichenden Ergebnisse lässt sich nur schwer eine Erklärung finden. Die Technik der Embolisation sowie die Art und Menge der zur Verfügung stehenden Embolisate sollte daher Bestandteil weiterer Studien sein.

Schütte et al. kamen in ihrer Pilotstudie zu der Annahme, dass der ¹³C-Aminopyrin-Atemtest sensitiver reagierte und somit genauer war als die Bestimmung mittels Child-Pugh-Score. Obwohl der Child-Pugh-Score nach wie vor der am meisten akzeptierte Prädiktor für die Schwere der Lebererkrankungen darstellt (D'Amico et al. 2006), spiegelt diese Klassifikation nicht die funktionelle Reservekapazität der Leberzellmasse wider. Problematisch scheint neben der Subjektiv-

tät zweier Parameter die Einteilung in drei Stadien zu sein. Die korrekte Erfassung des Schweregrads wird bei Erkrankten mit sehr hohem Funktionsverlust nicht ermöglicht, da beispielsweise eine Person mit einer Bilirubinkonzentration von 5 mg/dl denselben Punktwert erhält wie eine Person mit 3.1 mg/dl (siehe Kapitel 2.5.1). Der MELD-Score, der sich aus einer problemlos reproduzierbaren logarithmischen Berechnung ergibt, wurde als prognostischer Index bei Patienten und Patientinnen mit Zirrhose validiert (Kamath et al. 2001). Schütte et al. konnten in oben genannter Pilotstudie keine signifikante Änderung des mittleren MELD-Scores im postinterventionellen Verlauf beobachten. Dabei ist zu beachten, dass die Erfassung 2 (\pm 1) Tage nach TACE-Therapie erfolgte und sich bei der hier vorliegenden Studie ein signifikanter MELD-Anstieg erst nach 3 Tagen (d3) zeigte (Schütte et al. 2015).

5.3.2. Inflammation und Hämatologie

Die durch TACE ausgelöste Entzündungsreaktion machte sich in erhöhten WBC-Zahlen und CRP-Konzentrationen bemerkbar. Sowohl für WBC und CRP als auch für PCT, das vor allem bei bakteriellen systemischen Infektionen ansteigt, zeigte sich an d1 und d3 ein hoch signifikanter Anstieg ($p < 0.001$, siehe **Tab. 17**) gegenüber den Ausgangswerten. Die Ergebnisse für PCT sind aufgrund einiger fehlender Werte mit Vorsicht zu interpretieren. Die Embolisation führt zur Hypoxie und löst eine Entzündungsreaktion im Tumor und umgebenden Lebergewebe aus, sodass eine Vielzahl proinflammatorischer Zytokine, wie IL-1 und IL-6, freigesetzt wird. Dadurch kommt es zum Anstieg des CRP-Wertes, dessen Synthese als Akute-Phase-Protein insbesondere durch IL-6 induziert wird. Die Entzündungskaskade bedingt, dass das C-reaktive Protein nach einem akuten Ereignis zwar innerhalb von sechs bis zwölf Stunden ansteigt, aber im Vergleich zu IL-6, das bereits nach zwei bis vier Stunden ansteigt, deutlich langsamer reagiert (Dörner 2013). Entsprechend dazu zeigte sich der CRP-Anstieg an d1 noch nicht so ausgeprägt wie an d3 (siehe **Tab. 17**). Angesichts dieser Tatsache liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die genannten Laborparameter auf die Embolisation als Stressauslöser langsamer reagieren als der ^{13}C -MBT. Darüber hinaus

5. Diskussion

wurden eine 13%ige Abnahme der PLT-Zahl (d0 vs d3, $p = 0.02$) sowie eine leichte Abnahme (3–5 %) der RBC-Zahl (d0 vs d3, $p = 0.04$) und des HCT (d0 vs d3, $p = 0.03$) beobachtet. Die Abnahme des Hämatokrits unterstreicht die bereits in Kapitel 5.3.1 erwähnte Annahme, dass eine postinterventionell verlängerte Rückenlage eine Plasmaexpansion induziert (Hagan et al. 1978). Der anämische Effekt und die Thrombozytopenie können weiterhin als systemische Nebenwirkungen infolge des eingesetzten Zytostatikums Epirubicin, das zur Wirkstoffklasse der Anthracycline gehört, gewertet werden. Auf die inflammationsabhängige Cytochrom-Downregulation wird in Kapitel 5.6 näher eingegangen.

5.3.3. ¹³C-Methacetin-Metabolismus und Laborparameter im Vergleich

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich postinterventionelle Veränderungen der hepatischen Stoffwechselfunktion nach TACE sowohl in konventionellen Leberfunktionstests als auch im ¹³C-Methacetin-Metabolismus widerspiegeln. Darüber hinaus scheint der ¹³C-MBT als dynamischer Leberfunktionstest die Auswirkungen der TACE rascher und damit sensitiver abzubilden als dies mit statischen Leberfunktionstests, entzündlichen und hämatologischen Parametern möglich ist.

So deuten die vorliegenden Daten darauf hin, dass der ¹³C-MBT im klinischen Alltag eine frühzeitige Warnung geben kann, dass ein Erkrankter ein erhöhtes Risiko für eine hepatische Dekompensation aufweist, wenn routinemäßig bestimmte Leberfunktionsparameter noch unauffällig sind. Eine akute hepatische Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Lebererkrankung wird als akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) bezeichnet und muss klar vom akuten Leberversagen abgegrenzt werden. Als relativ neue Entität existieren für das ACLF weltweit drei uneinheitliche Definitionen. Einigkeit besteht darüber, dass eine hepatische und/oder eine extrahepatische Organdysfunktion, eine systemische Entzündungsreaktion und ein geringes Kurzzeitüberleben das Krankheitsbild prägen. Jedoch unterscheidet sich bereits die Definition eines Organversagens der ‚Asian Pacific Association for the Study of the Liver‘ (APASL) von

derjenigen des ‚North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease (NACSELD) und der ‚European Association for the Study of Liver – Chronic Liver Failure‘ (EASL-CLIF). Die Bestimmung einer genauen Prävalenz des ACLF sowie die unmittelbare Vergleichbarkeit der Studien sind dadurch erschwert (Bajaj et al. 2018, Hernaez et al. 2017). Die Heterogenität führte zur Entwicklung einer Arbeitsdefinition der ‚World Gastroenterology Organization‘ (WGO), die das ACLF als „Syndrom bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung mit oder ohne zuvor diagnostizierter Leberzirrhose, das durch eine hepatische Dekompensation (Ikterus und Verlängerung der INR) und das Versagen eines oder mehrerer extrahepatischer Organe gekennzeichnet ist und mit einer erhöhten Mortalität innerhalb von 28 Tagen bis zu drei Monaten nach Auftreten assoziiert ist“ definiert (Bruns et al. 2016, Jalan et al. 2014). Für eine detaillierte Gegenüberstellung der oben genannten Definitionen sei auf die entsprechenden Studien verwiesen. Ziel der zahlreich existierenden Studien, die dieses schwerwiegende Krankheitsbild beleuchten, ist es, Auslöser für ein drohendes Organversagen auszumachen, um dieses zu verhindern bzw. rasch behandeln zu können, um letztlich das Überleben dieser Patienten und Patientinnen zu verbessern. Es gibt noch einige Wissenslücken zu füllen. Bekannt ist, dass Infektionen eine der wesentlichen Auslöser des ACLF darstellen. Bei der Evaluation prognostischer Parameter stellten sich die Score-Systeme MELD und Child-Pugh als unzureichend heraus (Bajaj et al. 2018, Bruns et al. 2016). In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass diese beiden Score-Systeme dem Methacetin-Atemtest unterlegen waren, wenn es darum geht, die postinterventionelle Leberfunktion früh abzubilden.

5.4. Assoziation des ¹³C-Methacetin-Metabolismus mit hepatischem Lipiodol®-Distributionsvolumen, Laborparametern und statischen Leberfunktionstests

Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion der mikrosomalen CYP1A2-Leberfunktion hauptsächlich durch die Inflammationsreaktion (CRP-Anstieg) und

5. Diskussion

den hepatozellulären Schadensmarker AST und nur in geringem Maße durch den embolisierten Lebervolumenanteil zu erklären ist. Die unter Kapitel 1.2 aufgeführte Hypothese (2) kann somit bestätigt werden, Hypothese (1) kann hingegen nur bedingt angenommen werden. Da nachgewiesen wurde, dass der ^{13}C -Methacetin-Metabolismus durch strukturelle Leberveränderungen wie Zirrhose abnimmt (Braden et al. 2005, Pfaffenbach et al. 1998), die beispielsweise auch zu Transaminasenerhöhungen führen können (Holstege et al. 2013), erscheint die Korrelation zwischen der Änderung in Atemtestparametern und AST plausibel. Eine weitere bedeutsame Erkenntnis ist, dass die Behandlungsintensität – gemessen anhand der hepatischen Lipiodol[®]-Distributionsvolumina, normiert auf das Lebergesamtvolumen – nur mit hepatozellulären Schadensmarkern wie AST korrelierte.

In oben bereits genannter Untersuchung der mikrosomalen und mitochondrialen Leberfunktion mittels ^{13}C -Methacetin und ^{13}C - α -Ketoisokaproidsäure an HCC-Patienten und -Patientinnen von Palmieri et al. ergab sich keine Korrelation zwischen Atemtestwerten und dem Tumordurchmesser bzw. dem prozentualen Anteil des Tumors am Lebergesamtvolumen (Palmieri et al. 2009). Dabei ist zu beachten, dass das Tumolvolumen und das Lipiodol[®]-Distributionsvolumen nicht zwangsläufig vergleichbar sind. Schütte et al. gaben zwar den prozentualen Anteil der Chemoembolisatdistribution am Lebergewebe an, allerdings wurden keine Angaben zur Korrelation zwischen embolisiertem Lebervolumenanteil und ^{13}C -Aminopyrin-Atemtestergebnissen gemacht (Schütte et al. 2015). Die Erkenntnis, dass es keine Korrelation zwischen der Abnahme der Leberfunktion und dem durch Volumetrie bestimmten behandelten Lebervolumen gibt, konnte durch Barzakova et al. mittels LiMAX-Test bestätigt werden (Barzakova et al. 2019). Jedoch kann dies durch das relativ geringe Kollektiv bedingt sein und bedarf weiteren Untersuchungen.

Bezüglich der multiplen linearen Regressionsanalyse ist kritisch anzumerken, dass vor dem Hintergrund der geringen Fallzahl nur eine limitierte Aussagekraft der Modelle besteht. Es wurde versucht, dasjenige Modell bzw. diejenige Variable zu ermitteln, die die stärkste Beziehung zum Abfall der quantitativen

5. Diskussion

Leberfunktion zeigte. In Modellen zur ‚Spätphase‘ erwies sich die immunologische Reaktion in Form des CRP-Anstiegs an d3 als hoch signifikant um den Abfall im ^{13}C -Methacetin-Metabolismus zu beschreiben (siehe Modell 2(C) und 2(D), **Tab. 19**). Das CRP wies die stärksten partiellen Korrelationskoeffizienten zu den abhängigen Variablen ‚ $\Delta \text{DOB}_{\text{max}}$ (d0,d3)‘ und ‚ $\Delta \text{cPDR}_{60\text{min}}$ (d0,d3)‘ auf und besaß damit den größten ‚reinen‘ Einfluss auf die Abnahme der quantitativen Leberfunktion.

Obwohl es sich um einen unspezifischen Entzündungsparameter handelt, findet das CRP eine weitverbreitete Anwendung im klinischen Alltag und spielt in mehreren Studien eine prognostische Rolle. So ging ein hohes Serum-CRP mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose, unabhängig von HCC, einher (Cervoni et al. 2012). In einer 2015 publizierte Studie mit 202 HCC-Patienten und -Patientinnen schien das prätherapeutische CRP ein Prädiktor für das Gesamtüberleben nach intraarterieller Radiotherapie zu sein (El Fouly et al. 2015). Weiterhin waren bei HCC-Erkrankten erhöhte CRP-Konzentrationen vor Lebertransplantation mit einem verkürzten rezidivfreien Überleben und einem geringeren Gesamtüberleben assoziiert (An et al. 2012). Rekik et al. kamen zu der Erkenntnis, dass ein niedrigerer Baseline-CRP-Serumspiegel vor einer TACE-Therapie bei Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose und HCC mit einer höheren Gesamtüberlebenszeit assoziiert ist. Der Grenzwert wurde dabei bei 1 mg/dl gesetzt; es wurden 157 Erkrankte in die Studie eingeschlossen. (Rekik et al. 2016).

Werden die Ergebnisse der Regressionsanalyse im Ganzen betrachtet scheint das C-reaktive Protein der beste Prädiktor für die postinterventionelle Leberfunktion zu sein. Um eine therapeutische und prognostische Entscheidung zu treffen muss daher der Patient und die Patientin in einem Zustand ohne systemische Inflammation evaluiert werden. Diese Erkenntnis ist für weitere Testverfahren, die auf der Verstoffwechslung durch das Cytochrom-P450-1A2-System beruhen, wie beispielsweise der perioperativ etablierte LiMax-Test, von Bedeutung (Stockmann et al. 2010). Unterliegt ein Patient oder eine Patientin nach einem leberchirurgischen Eingriff einer systemischen Inflammation weicht das Ergebnis

5. Diskussion

des berechneten LiMAX dem nach der Operation gemessenen LiMAX ab. In einer jüngsten Studie, die die Auswirkungen einer TACE mittels LiMAX-Test untersuchte, blieb der entscheidende Einfluss der Entzündungsreaktion unberücksichtigt (Barzakova et al. 2019).

Kritisch anzumerken ist die Tatsache, dass aufgrund der bereits erwähnten Problematik der geringen Fallzahl kein Modell alleine eine endgültige Erklärung für den Outcome nach TACE bieten kann. Dadurch wird die Aussagekraft der Regression, trotz akzeptabler Modellgüte (bis zu $R^2_{\text{korr}} = 0.67$, siehe **Tab. 19**), deutlich erschwert.

5.5. *Assoziation der Labor- und Vitalparameter untereinander*

Der beobachtete Zusammenhang zwischen der entzündlichen serologischen und zellulären Antwort (CRP, WBC, PLT) und der Änderungen der Vitalparameter, wie Abfall des systolischen Blutdrucks und Körpertemperaturanstieg, steht im Einklang mit einer systemischen, durch die TACE-Therapie ausgelösten Entzündungsreaktion (siehe **Tab. 20**). Die Entzündungsaktivität (CRP; WBC, PLT) korrelierte weiterhin mit der veränderten Serumaktivität der Transaminasen (AST, ALT) und damit mit dem Ausmaß der Zytolyse. Wird der positive Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Transaminasen und der Zunahme des Bilirubins betrachtet, zeigt sich, dass das Ausmaß der verminderten hepatischen Exkretionsleistung umso größer war, je ausgeprägter der induzierte Zellschaden und die einsetzende Zytolyse waren. Für den MELD-Score, mit Bilirubin als eingehendem Parameter, zeigten sich vergleichbare Korrelationskoeffizienten. Als Bestandteil des MELD-Scores korrelierten die Parameter INR und Bilirubin, wie zu erwarten war, mit dem Score selbst.

5.6. Analyse von Leberfunktion, Lebergesamtvolumen und hepatischem Lipiodol®-Distributionsvolumen bei Patienten und Patientinnen mit repetitiver transarterieller Chemoembolisation

Klinische Studien weisen darauf hin, dass eine repetitive TACE-Therapie in kürzeren Zeitintervallen die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen erhöht. Leberdekompensation und TACE-assoziierte Nebenwirkungen führten dazu, dass Behandelte die TACE-Behandlung abgebrochen haben (Raoul et al. 2011). Eine sich daraus ergebende mögliche Hypothese, dass TACE-Behandlungen in kürzeren Zeitintervallen einen stärkeren Abfall im ^{13}C -Methacetin-Metabolismus bewirken, konnte bei der intraindividuellen Analyse der zehn Re-TACE-Patienten und -Patientinnen jedoch nicht nachgewiesen werden.

Der Einschluss von Re-TACE-Patienten und -Patientinnen in diese Studie ermöglichte die Berechnung von intra- und interindividuellen Variationskoeffizienten. Als Maß für die Wiederholbarkeit wurde der intraindividuelle Variationskoeffizient (VK_{intra}) auch für das Lebergesamtvolumen (TLV) bestimmt, sodass die angewandte Messmethode validiert werden konnte, worauf bereits in Kapitel 5.1.3 eingegangen wurde.

Erwartungsgemäß wurde bei Teilnehmenden mit repetitiven TACE-Therapien eine hohe Variabilität und keine Korrelation der Lipiodol®-Beschichtungsvolumina FC1 und FC2 (siehe **Tab. 22**) festgestellt, was auf den individualisierten therapeutischen Ansatz bei jedem Erkrankten schließen lässt. Ein Vergleich der Baseline-Werte (d_0) dynamischer und statischer Leberfunktionsparameter sowie des MELD-Scores zeigte eine hochgradige intraindividuelle Reproduzierbarkeit, wobei die Atemtestparameter DOB_{max} und $\text{cPDR}_{60\text{min}}$ mit die geringste intraindividuelle Variabilität nach einem mittleren Zeitintervall von 5.7 Monaten (Range 3–11 Monate) aufwiesen. Nach erfolgter TACE, in der Phase der Therapie-response, nahm jedoch die Variabilität der Atemtestergebnisse und der statischen Leberfunktionsparameter innerhalb eines Erkrankten stärker zu als zwischen den Erkrankten, was auf eine unterschiedliche therapeutische Intensität der beiden Behandlungsepisoden hindeutet. Die Variabilität der intraindividuellen Entzündungsreaktion (CRP) für Erkrankte mit wiederholter Therapie

5. Diskussion

war im Beobachtungszeitraum moderat. Dies lässt auf die Behandlungsqualität und Standardisierung einschließlich hoher Selektivität schließen.

Eine bemerkenswerte Erkenntnis ist die Tatsache, dass die intraindividuellen Variationskoeffizienten (VK_{intra}) für die Atemtestparameter DOB_{max} und $cPDR_{60\text{min}}$ an d0 (Baseline), wie bereits erwähnt, klein ausfielen und eine hohe Korrelation aufwiesen. Damit wird eine hohe intraindividuelle Wiederholbarkeit des ^{13}C -MBT belegt. Dies impliziert, dass sich die Baseline der CYP1A2-mikrosomalen Leberfunktion in der Gruppe der Re-TACE-Patienten und -Patientinnen nach einem mittleren Zeitintervall von 5.7 Monaten (Range 3–11) vollständig erholt hatte. Eine jüngste Studie von Barzakova et al. bestätigt die Rückkehr zur Baseline bereits nach einem Monat nach TACE-Therapie unter Verwendung des LiMax-Tests, bei 29 Patienten und Patientinnen, die insgesamt 40 Interventionen erhielten (Barzakova et al. 2019). Bisher wurde die Reproduzierbarkeit des ^{13}C -MBT nur bei Gesunden untersucht (Goetze 1998, Kasicka-Jonderko et al. 2011b). Vor dem Hintergrund einer geringen Anzahl an Re-TACE-Teilnehmenden ($n = 10$) ist die Reproduzierbarkeit des ^{13}C -MBT bei Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose allerdings mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Rückkehr zu den Ausgangswerten unterstreicht das Konzept der Pathobiochemie, dass das HCC keine signifikante CYP1A2-Aktivität aufweist (Ren et al. 2016, Wuensch et al. 2018), worauf bereits in Kapitel 5.2 eingegangen wurde. Dies impliziert, dass die mikrosomale Leberfunktion im peritumoralen und gesunden Lebergewebe durch die TACE vorübergehend geschädigt wird. Hierbei scheint die durch die Embolisation ausgelöste Entzündungsreaktion einen nicht unerheblichen Einfluss zu haben. Bereits 1997 konnte Morgan in seinen Experimenten nachweisen, dass Entzündungen die Clearance von Medikamenten beeinflussen und zu einer verminderten Expression der meisten Cytochrom-P450-Enzyme führen (Morgan 1997). Dies belegen Untersuchungen von Siewert et al.: IL-6 stellt als proinflammatorisches Zytokin ein unverzichtbarer Akteur in der Herunterregulierung von hepatischen CYPs, darunter auch CYP1A2, im Rahmen einer Inflammation dar (Siewert et al. 2000). Proinflammatorische Zytokine wie IL-6 induzieren wiederum die Synthese des klassischen Akute-Phase Proteins CRP in der Leber (Dörner 2013). Demnach ist die mittels ^{13}C -MBT

bestimmte posttherapeutische Leberfunktion aufgrund einer inflammationsabhängigen Cytochrom-Downregulation reduziert, sodass die unter Kapitel 1.2 aufgeführte Hypothese (3) bestätigt werden kann. Die Ergebnisse von Crawford et al. untermauern insofern diese Hypothese, da sie eine signifikante Abnahme der CYP1A2-mRNA-Expression bereits 10 Stunden nach der Induktion einer Sepsis im Rattenmodell nachgewiesen haben. Eine Abnahme der CYP1A2-Proteinkonzentration wurde nach 20 Stunden beobachtet. Bezüglich der ebenfalls untersuchten Isoform CYP4A1 zeigten sich jedoch sowohl in der Expression als auch in der Proteinmenge keine signifikanten Unterschiede (Crawford et al. 2004).

5.7. Verlaufsbeobachtung in der Akutphase nach transarterieller Chemoembolisation

5.7.1. Komplikationen, Symptome und Vitalparameter

Es erschien sinnvoll, zwischen Symptomen bzw. Nebenwirkungen zu unterscheiden, die nach einer TACE relativ häufig auftraten, und solchen Komplikationen, die seltener zu beobachten waren. Allerdings wird die Einteilung in Symptome bzw. Nebenwirkungen und Komplikationen nach TACE uneinheitlich gehandhabt; eine strikte Trennung erscheint schwierig. Damit ist der Vergleich zu Angaben in der Literatur nur bedingt möglich. Im vorliegenden Studienkollektiv kam es bei insgesamt 41 TACE-Sitzungen in 11 Fällen zu Minor-Komplikationen. Major-Komplikationen wie ein akutes Leberversagen sind im Rahmen der stationären Verlaufsbeobachtung nicht aufgetreten. Am häufigsten kam es zu einer Embolisatverschleppung in die Gallenblase (17 % bei n = 41). In einer Studie von Moll et al. an 64 HCC-Patienten und -Patientinnen, die insgesamt 145 TACE-Sitzungen erhielten, trat eine Embolisat- bzw. Lipiodol®-Verschleppung in Nachbarorgane vergleichbar häufig auf (15 %). Diese führte auch hier selten zu schwerwiegenden Komplikationen (Moll et al. 2009). Dies deckt sich damit mit den Befunden der vorliegenden Studie. Behandelte, bei denen Minor-Komplikationen auftraten, wiesen einen höheren Abfall im ¹³C-Methacetin-Metabolismus

5. Diskussion

und ein höheres prozentuales Lipiodol®-Embolisationsvolumen ($p < 0.05$) auf. Eine logistische Regressionsanalyse bestätigte den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und einem höheren quantitativen Leberfunktionsabfall sowie einem höheren prozentualen Lipiodol®-Embolisationsvolumen, das als Marker der Therapieintensität angesehen werden kann. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Minor-Komplikationen zeigte sich durch einen Anstieg des embolisierten Lebervolumenanteils um 10 Einheiten sowie einen stärkeren Abfall im ^{13}C -Methacetin-Metabolismus um 1 Einheit mit 51 bzw. 19 % deutlich erhöht. Demnach liegt die Schlussfolgerung nahe, dass eine Behandlungsstrategie mit möglichst geringem embolisiertem Lebervolumen, bezogen auf das gesamte Lebergewebe, verfolgt werden sollte, um so viel funktionelles Lebergewebe wie möglich zu erhalten und um das Risiko für TACE-assoziierte Komplikationen in Zukunft weiter minimieren zu können.

Weiterhin wurde im Rahmen einer prospektiven Studie von Chan et al. unter anderem eine hohe Menge an Zytostatika (Cisplatin) als Risikofaktor für die Entwicklung einer irreversiblen Leberdekomensation nach TACE identifiziert (Chan et al. 2002). Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Huang et al., die diesen Effekt nicht bestätigen konnten. Durch die Kollegen der interventionellen Radiologie erfolgte keine konsequent exakte Dokumentation der Menge an appliziertem Chemoembolisatgemisch, sodass eine endgültige Beurteilung hierzu nicht möglich war.

Bei der Erfassung gastrointestinaler Symptome nach TACE-Therapie gaben knapp 67 % der Teilnehmenden Schmerzen an. Diese individuelle Sinnesempfindung kann zum Teil durch die Kathetereinstichstelle bedingt sein. Weiterhin sind abdominelle Schmerzen ein Bestandteil des Postembolisationssyndroms, das in der Literatur als häufige Nebenwirkung der TACE – insbesondere nach unbeabsichtigter Embolisation im Bereich der Gallenblase – angegeben wird (Leung et al. 2001). So kann die Kombination aus inflammatorischem Effekt der Chemoembolisation und Induktion einer Ischämie im Tumorgebiet sowie gegebenenfalls im umliegenden Lebergewebe Schmerzen verursachen (Reau et al. 2012). Neben Schmerzen im rechten Oberbauch und dem Auftreten von Fieber zählen Übelkeit und Erbrechen, die mit 19 bzw. 7 % selten genannt wurden, zum

Symptomkomplex des Postembolisationssyndroms und können als systemische Nebenwirkung infolge des eingesetzten Zytostatikums Epirubicin gewertet werden. Die relativ häufig genannten postinterventionellen Beschwerden Völlegefühl (33 %) und Appetitlosigkeit (30 %) können durch die Unterbindung des Blutflusses infolge der Embolisation bedingt sein. Die durch TACE ausgelöste Entzündungsreaktion zeigte sich in einer signifikant höheren maximalen Körpertemperatur (T_{\max}) über 24 und 72 Stunden gegenüber den Ausgangswerten. Weiterhin kam es inflammatorisch bedingt an d3 zu einem Abfall der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte.

5.7.2. Antibiotische Therapie und Krankenhaustage

Eine antibiotische Therapie war bei der Mehrheit der Teilnehmenden (59 %) nicht erforderlich. Der Einsatz von Antibiotika war, wie zu erwarten, vor allem bei Patienten und Patientinnen mit Komplikationen indiziert. Demzufolge konnte bei Behandelten, die eine antibiotische Therapie erhielten, ein höherer Abfall der mikrosomalen Leberfunktion (d0 vs d3, $cPDR_{60\min}$ $p = 0.02$) sowie ein höheres prozentuales Lipiodol[®]-Embolisationsvolumen FC1 ($p = 0.007$) nachgewiesen werden. Weiterhin zeigte sich ein höherer Anstieg der Transaminasen AST und ALT in der Gruppe der antibiotisch abgedeckten Patienten und Patientinnen. Der beobachtete Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Entzündungsparameters CRP und der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie unterliegt einem hohen Bias, da die Indikation in der Regel aufgrund erhöhter CRP-Werte gestellt wurde. Eine prophylaktische Antibiotikatherapie kann für Erkrankte, die ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen – bzw. um infektiöse Komplikationen zu verhindern – notwendig sein, ist aber routinemäßig eingesetzt nicht hilfreich (Marelli et al. 2007).

Im Median betrug der Krankenhausaufenthalt 5.0 Tage, was exakt dem Ergebnis eines systematischen Reviews von Marelli et al. entspricht, in dem zahlreiche Kohortenstudien und randomisierte kontrollierte Studien zur TACE bei HCC zusammengefasst wurden. Die Dauer des stationären Aufenthalts nach TACE-

Therapie ist für die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen von besonderem Interesse, sodass die spärliche Dokumentation dieses Parameters (12 von 102 Studien) von den Autoren bemängelt wurde (Marelli et al. 2007). Moll et al. ermittelten im Rahmen der Erfassung von Komplikationen und Nebenwirkungen bei insgesamt 145 TACE-Therapien des HCC eine durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer von 3.9 Tagen (Moll et al. 2009). Dies entspricht annähernd der mittleren Dauer des stationären Aufenthalts, die sich in der vorliegenden Studie für Patienten und Patientinnen ohne Komplikationen ergab (4.3 Tage). Für Behandelte, bei denen Komplikationen auftraten, ergaben sich im Mittel 8.6 Tage. Die abweichenden Werte können sich beispielsweise aufgrund heterogener Studiengruppen mit unterschiedlicher Ätiologie der Lebererkrankung und des daraus resultierenden allgemeinen Gesundheitszustands ergeben, sodass nur eine bedingte Vergleichbarkeit gegeben ist.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Dauer des stationären Aufenthalts und der Intensität der radiologischen Therapie (FC1 und FC2) festgestellt werden. Dies kann, wie bereits oben thematisiert, mit dem erhöhten Auftreten von Komplikationen bei steigendem embolisiertem Lebervolumenanteil begründet werden.

5.8. *Verlaufsbeobachtung drei Monate nach transarterieller Chemoembolisation*

Im Dreimonats-Follow-up zeigten sich keine signifikanten Änderungen der konventionellen Leberfunktionsparameter sowie des Tumormarkers AFP im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der TACE-Therapie. Dabei ist anzumerken, dass AFP aufgrund der begrenzten Sensitivität (41–65 %) nur bedingt zur Verlaufskontrolle sowie zum Screening des HCC herangezogen werden kann (Filmus et al. 2004). Bezüglich des Child-Stadiums ergab sich in zwei Fällen sogar eine Verbesserung, in zwei Fällen eine Verschlechterung um ein bzw. zwei Punkte. Es lässt sich daraus schließen, dass sich die Leberfunktionsstörung, die

5. Diskussion

unmittelbar nach der TACE beobachtet wurde, im Großteil der Fälle wieder zurückgebildet hat. So ergaben Untersuchungen von Caturelli et al., dass TACE keine signifikante langfristige Verschlechterung der Leberfunktion bei Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose im Stadium Child A oder B induzierte (Caturelli et al. 2000). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauern diese Erkenntnisse und belegen die Verträglichkeit und Sicherheit der Behandlung.

Eine Langzeitbeobachtung der Studienpatienten und -patientinnen wurde nicht durchgeführt und erschien aufgrund der geringen Fallzahl zudem nicht sinnvoll, zumal die erfolgte Powerkalkulation nicht auf ein Tumorüberleben ausgelegt war. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von drei Monaten verstarben zwei Patienten; einer der Todesfälle war leber- bzw. therapieassoziiert. Bei diesem Patienten ist von einer bleibenden Leberfunktionsstörung nach wiederholter TACE-Sitzung auszugehen. Er wies den niedrigsten in dieser Kohorte beobachteten cPDR_{20min}-Wert, trotz eines MELD-Werts von 11, auf. Im postinterventionellen Verlauf entwickelte der Patient eine spontan bakterielle Peritonitis, konnte zunächst nach Hause entlassen werden und verstarb dann im Rahmen einer Rehospitalisierung in einem externen Haus. Im Hinblick auf diesen Todesfall ergibt sich die Schlussfolgerung, dass bei einem im Vorfeld bestehenden stark reduzierten ¹³C-Methacetin-Metabolismus die Indikation zur Behandlung überdacht und streng gestellt werden sollte. Zu einer vergleichbaren Erkenntnis kommen Stravitz et al., die den ¹³C-MBT bei 165 Patienten und Patientinnen, die für eine Lebertransplantation gelistet waren, durchgeführt haben. Der ¹³C-MBT war in der Lage Studienteilnehmer mit einem schlechten Outcome zu identifizieren. Erniedrigte cPDR_{20min}-Werte können demnach verkürzte Intervalle zwischen Nachuntersuchungen rechtfertigen, um weitere Dekompensationszeichen frühzeitig erkennen zu können (Stravitz et al. 2015).

5.9. *Limitationen der Studie und weiterer Forschungsbedarf*

Wie sämtliche empirische Untersuchungen weist auch die vorliegende Studie trotz des prospektiven Studiendesigns gewisse Einschränkungen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken sind. Eine Schwachstelle ergibt sich bei der Beurteilung der Leberfunktion durch dynamische Atemtests. Diese beruht auf einer nicht zu vernachlässigenden Abhängigkeit bezüglich der Kooperation und Compliance der Patienten und Patientinnen vor und während der Durchführung des Atemtests. Unabdingbare Voraussetzung ist die Einhaltung einer Nüchternphase. Dies hat den Hintergrund, dass zum einen sogenannte ‚C₄-Pflanzen‘, wie Rohrzucker, Mais und Ananas, eine höhere ¹³C-Anreicherung aufweisen (Schoeller et al. 1980) und dass zum anderen Pharmaka mit CYP1A2 durch Enzyminduktion oder -inhibition als Störgrößen interagieren (Stein 2006). Weiterhin vermindert Tabakrauch unmittelbar vor dem ¹³C-MBT die Fähigkeit der Leber, Methacetin umzusetzen (Kasicka-Jonderko et al. 2011a). Um jegliche Variabilität der CO₂-Produktion aufgrund körperlicher Aktivität auszuschließen, muss der Atemtest zudem in Ruhe durchgeführt werden. Um oben genannte Voraussetzungen zu berücksichtigen und mögliche untersucherabhängige Unterschiede in Atemgaskonzentrationen zu minimieren, erfolgte die Durchführung der Atemtests morgens vor Tabletteneinnahme und Frühstück und zudem lediglich durch zwei Untersucher. Eine weitere Problematik, die zahlreiche klinische Verlaufsstudien betrifft, ergab sich durch fehlende Werte im Datensatz. Das ‚Missing-Value-Problem‘ war vordergründig darauf zurückzuführen, dass die Patienten und Patientinnen auf Stationen unterschiedlicher Fachrichtungen untergebracht waren, sodass der Umfang der Laborkontrollen an den drei Studientagen aufgrund zum Teil mangelnder Koordination und Kooperationsbereitschaft unterschiedlich gehandhabt wurde. Die zentrale Limitation besteht darin, dass es sich um eine monozentrische Studie mit einer geringen Fallzahl handelt. Dies muss bei der Generalisierbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die Auswertung der Atemtests mittels NDIRS an nur einem Referenzzentrum hat wiederum den Vorteil, dass Unterschiede durch verschiedene Analysemethoden entfallen. Die Tatsache, dass der Studienendpunkt bereits mit 27 Patienten und Patientinnen erreicht wurde, legitimiert die geringe Stichprobengröße in gewisser

5. Diskussion

Weise. Der Einschluss von Personen mit repetitiver TACE führte dazu, dass das Kollektiv sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Erkrankte beinhaltete. So konnten Re-TACE-Patienten und -Patientinnen einer intraindividuellen Analyse von Leberfunktion und Lebergesamtvolumen unterzogen und es konnten intra- und interindividuelle Variationskoeffizienten berechnet werden. Diese Ergebnisse ermöglichten unter anderem die Evaluation der angewandten Lebervolumenbestimmung.

Obwohl die Erkenntnisse dieser Studie potenziell bedeutsame klinische Implikationen für Patienten und Patientinnen mit HCC im intermediären Stadium (BCLC-B), die eine transarterielle Chemotherapie erhalten, beinhalten, sind weitere Studien mit größerem Kollektiv zur Validierung der gewonnenen Ergebnisse erforderlich. Die Fallzahlplanung wurde für den Nachweis eines signifikanten Effektes der TACE auf den ^{13}C -MBT-Parameter cPDR 60 min nach Substrat-einnahme (cPDR_{60min}) ausgelegt. Im Rahmen dieser Studie kann daher keine endgültige Antwort auf die Frage, ob die Messung der hepatischen Leberfunktionsreserve mittels ^{13}C -MBT den Outcome von Patienten und Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion, die eine TACE erhalten, vorhersagen kann, geliefert werden. Dies weist auf die Dringlichkeit für weitere Studien hin, die zudem eine Langzeitbeobachtung beinhalten sollten.

5.10. *Fazit und Ausblick*

Da der Großteil der Patienten und Patientinnen mit HCC an einer chronischen Lebererkrankung leidet, ist für die Vorhersage der Sicherheit und Wirksamkeit einer Reihe von therapeutischen Interventionen die bestehende Leberfunktion zu berücksichtigen. Die derzeitige Studienlage zur Beurteilung der quantitativen Leberfunktion mittels ^{13}C -Atemtests bei Erkrankten mit HCC, die eine lokoregionäre Tumorthherapie und im Speziellen eine TACE erhalten, ist unbefriedigend, sodass dieser Promotionsarbeit trotz geringer Fallzahl und weiteren genannten Limitationen Beachtung geschenkt werden sollte. Fraglich bleibt, inwieweit der ^{13}C -MBT

5. Diskussion

und andere untersuchte Parameter geeignet sind, um den individuellen Outcome nach TACE exakt vorherzusagen. Dennoch kann die vorliegende Studie einen Wissensbeitrag zum Forschungsgebiet der Hepatologie leisten und kommt zu vier wichtigen Erkenntnissen:

(1) Die Reduktion der mikrosomalen CYP1A2-Leberfunktion ist hauptsächlich durch die Inflammationsreaktion (CRP-Anstieg) und den hepatozellulären Schadensmarker AST und nur in geringem Maße durch den embolisierten Lebervolumenanteil zu erklären. Die unter Kapitel 1.2 aufgeführte Hypothese (2) kann somit bestätigt werden, Hypothese (1) kann hingegen nur bedingt angenommen werden. Um eine therapeutische und prognostische Entscheidung zu treffen muss der Patient oder die Patientin in einem Zustand ohne systemische Inflammation evaluiert werden. Diese Erkenntnis ist für weitere Testverfahren, die auf der Verstoffwechslung durch das Cytochrom-P450-1A2-System beruhen, wie beispielsweise der perioperativ etablierte LiMAX-Test, von Bedeutung.

(2) Die Intensität der Behandlung, gemessen durch den embolisierten Lebervolumenanteil, korreliert nur mit hepatozellulären Schadensmarkern wie AST.

(3) Für das Auftreten von Komplikationen spielte neben der Höhe des quantitativen Leberfunktionsabfalls das Ausmaß des embolisierten Lebervolumenanteils eine maßgebliche Rolle. Im Gegensatz dazu war der MELD-Score nur schwach mit dem klinischen Verlauf assoziiert. Im Hinblick auf den verstorbenen Studienteilnehmer ergibt sich die Schlussfolgerung, dass bei einem im Vorfeld bestehenden stark reduzierten ^{13}C -Methacetin-Metabolismus die Indikation zur Behandlung überdacht und streng gestellt werden sollte.

(4) Eine wesentliche neue Erkenntnis stellt die Annahme einer Reproduzierbarkeit des ^{13}C -MBT bei Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose dar – selbst nach Intervention – was bisher nur an Gesunden untersucht wurde. Nach wiederholten hochselektiven TACE-Behandlungen wurde die höchste Korrelation für dynamische Leberfunktionsparameter beobachtet, wohingegen die von MELD und Bilirubin nur mäßig ausfielen. Die Rückkehr zu den ^{13}C -MBT-Ausgangswerten unterstreicht das Konzept der Pathobiochemie, dass das HCC keine

5. Diskussion

signifikante CYP1A2-Aktivität aufweist. Die mittels ^{13}C -MBT bestimmte posttherapeutische Leberfunktion ist aufgrund einer inflammationsabhängigen Cytochrom-Downregulation reduziert, sodass die unter Kapitel 1.2 aufgeführte Hypothese (3) bestätigt werden kann.

Die Verwendung des ^{13}C -MBT als sensitive Testmethode zur Quantifizierung der Leberfunktion wird weiter unterstützt durch die klare Unterscheidung zwischen zirrhotischen und nicht zirrhotischen Patienten und Patientinnen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der ^{13}C -MBT überhaupt moduliert. Die Auswertung von 27 HCC-Patienten und -Patientinnen ergab, dass der primäre Studienendpunkt, der Nachweis eines signifikanten Effektes der TACE auf den ^{13}C -MBT-Parameter cPDR 60 min nach Substrateinnahme (cPDR_{60min}), erreicht wurde.

Neben dem optimalen Zeitpunkt einer repetitiven TACE sollte der Zeitpunkt für einen Therapiewechsel in der Behandlung des HCC in der Zukunft weiter untersucht werden. Der Switch von TACE auf eine systemische Therapie mit Sorafenib für nicht lokoregionär kontrollierbare hepatische Tumorherde bzw. Erkrankte mit Fernmetastasen stellt zumindest für Erkrankte im Stadium Child-Pugh A eine therapeutische Option dar. Laut S3-Leitlinie des HCC soll ab dem Stadium Child-Pugh B – aufgrund eines fehlenden Überlebensvorteils – keine Sorafenib-Therapie mehr durchgeführt werden (Leitlinienprogramm-Onkologie 2013). Da die Leitlinie mit Stand 2013 derzeit veraltet ist, bleibt abzuwarten, welche Empfehlungen in der neuen Version ausgesprochen werden. Unter Verwendung eines nichtinvasiven ^{13}C -Atemtests zur Messung der quantitativen Leberfunktion eröffnen sich neue Möglichkeiten für zukünftige Scoring-Systeme. Klinisch bedeutend ist die Tatsache, dass der ^{13}C -MBT die quantitative Leberfunktion sensitiv und zugleich schnell abzubilden vermag. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, eine eingeschränkte Leberfunktion mittels ^{13}C -MBT frühzeitig erkennen zu können, wenn routinemäßig bestimmte Leberfunktionsparameter noch unauffällig sind. In weiterführenden prospektiven Studien könnte der ^{13}C -MBT daher einen zusätzlichen Informationsgewinn beim Management des ACLF liefern und Anwendung in der frühen Identifizierung einer hepatischen Dysfunktion bei Patienten und Patientinnen mit chronischer Lebererkrankung finden. So könnte im Idealfall schneller

5. Diskussion

reagiert und protektive Maßnahmen zur Verbesserung der Leberfunktion könnten ermöglicht werden.

6. Zusammenfassung

Für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) ist neben der Tumorbelastung der Grad der Leberfunktionseinschränkung ein entscheidender Faktor. Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) stellt ein häufig angewandtes Verfahren bei nicht resezierbarem HCC im intermediären Stadium dar, birgt jedoch das Risiko einer hepatischen Dysfunktion. Statische Leberfunktionstests korrelieren in vielen Fällen nur unzureichend mit der metabolischen Leberfunktion. Unter den dynamischen Leberfunktionstests ist der ^{13}C -Methacetin-Atemtest (^{13}C -MBT) ein sensitiver nichtinvasiver Funktionstest zur Beurteilung der funktionellen Leberzellmasse. Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Auswirkung der TACE auf die hepatozelluläre Reserve, gemessen mittels ^{13}C -MBT, sowie auf statische Leberfunktionstests und hämatologische und entzündliche Parameter bewerten zu können.

Es wurden 27 Patienten und Patientinnen (26 M, 1 F, 46–86 Jahre) mit nicht resezierbarem HCC, davon $n = 21$ mit Leberzirrhose, alle im BCLC-Stadium B, die insgesamt 41 TACE-Sitzungen erhielten, untersucht. Jeder Teilnehmende erhielt nach nächtlicher Nahrungskarenz 75 mg ^{13}C -Methacetin gelöst in 100 ml Wasser vor (d0) sowie 24 (d1) und 72 Stunden (d3) nach konventioneller TACE. Zur Bestimmung des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Isotopenverhältnisses mittels nichtdispersivem isotopenselektivem Infrarotspektroskopie-Spektrometer (IRIS[®], Kibion) wurden die Atemgasproben über 60 min in 10-minütigen Abständen entnommen. Aus den ermittelten Delta-over-Baseline-Werten (DOB [%]) wurde das maximale $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis (DOB_{max} [%]) bestimmt und die prozentuale Wiederfindungsrate (PDR_{max} [%/h]) wurde berechnet. Neben dem ^{13}C -Methacetin-Metabolismus wurde der Einfluss der TACE auf statische Leberfunktionstests, entzündliche, hämatologische Parameter, MELD- und Child-Pugh-Score sowie klinische Parameter im Verlauf mit einem linear gemischten Modell analysiert. Zudem erfolgte eine Computertomografie-gestützte Volumetrie der gesamten Leber sowie der embolisierten Leberareale, ermöglicht durch die hyperdens erscheinenden Lipiodol[®]-Einlagerungen. Die weitere Datenanalyse erfolgte mittels t-Test, Korre-

6. Zusammenfassung

lationsanalyse und multipler Regressionsanalyse. Weiterhin wurden bei Patienten und Patientinnen mit repetitiver TACE Variationskoeffizienten berechnet.

Der ^{13}C -MBT zeigte im Verlauf eine anhaltende signifikante Verringerung (20–30 %) der mikrosomalen Leberfunktion nach TACE-Therapie über 24 (d1) und 72 Stunden (d3). Die TACE induzierte eine starke hepatische zytotoxische Reaktion, gemessen durch erhöhte Aspartat-Aminotransferase(AST)-, Alanin-Aminotransferase(ALT)- und Lactatdehydrogenase(LDH)-Aktivitäten und eine inflammatorische Reaktion, die sich in erhöhten Leukozyten(WBC)-Zahlen und C-reaktives-Protein(CRP)-Konzentrationen widerspiegelte. Statische Leberfunktions-tests, gemessen durch Bilirubin- und Albumin-Konzentrationen, erhöhten bzw. verringerten sich postinterventionell. Der International Normalized Ratio (INR) und die Kreatininwerte blieben stabil. Die Score-Systeme MELD-/MELD-Na und Child-Pugh stiegen signifikant an, jedoch erst an Zeitpunkt d3. Der beobachtete Zusammenhang zwischen der entzündlichen serologischen und zellulären Antwort (CRP, WBC, Thrombozyten (PLT)) und den Änderungen der Vitalparameter (Abfall des systolischen Blutdrucks, Körpertemperaturanstieg) steht im Einklang mit einer durch TACE ausgelösten systemischen Entzündungsreaktion.

Die Reduktion der mikrosomalen CYP1A2-Leberfunktion ist hauptsächlich durch die Inflammationsreaktion (CRP-Anstieg) und den hepatozellulären Schadensmarker AST und nur in geringem Maße durch den embolisierten Lebervolumenanteil zu erklären. Unter Berücksichtigung der Regressionsanalyse ist die Inflammationsreaktion, in Form des CRP-Anstiegs, der stärkste Prädiktor der postinterventionellen Leberfunktion nach TACE. Um eine therapeutische und prognostische Entscheidung zu treffen muss daher der Patient und die Patientin in einem Zustand ohne systemische Inflammation evaluiert werden. In der Gruppe der Re-TACE-Behandelten hatte sich die Baseline-CYP1A2-mikrosomale Leberfunktion nach einem mittleren Zeitintervall von 5.7 Monaten vollständig erholt. Dies unterstreicht das Konzept der Pathobiochemie, dass das HCC keine signifikante CYP1A2-Aktivität aufweist. Eine klinische Relevanz kann aus der beobachteten Assoziation der Therapieintensität, in Form des embolisierten Lebervolumens, bzw. des Abfalls im ^{13}C -Methacetin-Metabolismus, und

6. Zusammenfassung

der Dauer des stationären Aufenthalts sowie dem Auftreten von Komplikationen gezogen werden.

Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, dass der ^{13}C -MBT die quantitative Leberfunktion schnell abzubilden vermag und damit Anwendung in der frühen Identifizierung einer hepatischen Dysfunktion wie beispielsweise beim akut-auf-chronischen Leberversagen finden könnte.

7. Literaturverzeichnis

1. **Adamek, R.J., Goetze, O., Boedeker, C., Pfaffenbach, B., Luypaerts, A. & Geypens, B.**
¹³C-methacetin breath test: isotope-selective nondispersive infrared spectrometry in comparison to isotope ratio mass spectrometry in volunteers and patients with liver cirrhosis. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 37, 1139-1143 (1999)
2. **Afolabi, P., Wright, M., Wootton, S.A. & Jackson, A.A.**
Clinical Utility of ¹³C-Liver-Function Breath Tests for Assessment of Hepatic Function. *Digestive Diseases and Sciences* 58, 33-41 (2013)
3. **Aleksunes, L.M. & Klaassen, C.D.**
Coordinated regulation of hepatic phase I and II drug-metabolizing genes and transporters using AhR-, CAR-, PXR-, PPARalpha-, and Nrf2-null mice. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 40, 1366-1379 (2012)
4. **An, H.J., Jang, J.W., Bae, S.H., Choi, J.Y., Yoon, S.K., Lee, M.A., et al.**
Serum C-reactive protein is a useful biomarker for predicting outcomes after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 18, 1406-1414 (2012)
5. **Armuzzi, A., Candelli, M., Zocco, M.A., Andreoli, A., De Lorenzo, A., Nista, E.C., et al.**
Review article: breath testing for human liver function assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 16, 1977-1996 (2002)
6. **Aumüller, G., Aust, G., Doll, A., Engele, J., Kirsch, J., Mense, S., et al.**
Anatomie. Duale Reihe. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart (2010)
7. **Bajaj, J.S., Moreau, R., Kamath, P.S., Vargas, H.E., Arroyo, V., Reddy, K.R., et al.**
Acute-on-Chronic Liver Failure: Getting Ready for Prime Time? *Hepatology* 68, 1621-1632 (2018)
8. **Barstow, L. & Small, R.E.**
Liver function assessment by drug metabolism. *Pharmacotherapy* 10, 280-288 (1990)
9. **Barzakova, E.S., Schulze-Hagen, M., Zimmermann, M., Lurje, G., Bednarsch, J.,**

7. Literaturverzeichnis

- Pedersoli, F., et al.**
Monitoring Liver Function of Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization (TACE) by a ^{13}C Breath Test (LiMAX). *Cardiovascular and interventional radiology* 42, 1702-1708 (2019)
10. **Bell, A.**
in *Philosophical Magazine*, Vol. 11 (1881)
11. **Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U., Höfler, H., Kreipe, H. & Moch, H.**
Pathologie. Urban & Fischer Verlag, München (2012)
12. **Braden, B.**
Methods and functions: Breath tests. *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 23, 337-352 (2009)
13. **Braden, B., Faust, D., Sarrazin, U., Zeuzem, S., Dietrich, C.F., Caspary, W.F., et al.**
 ^{13}C -methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 21, 179-185 (2005)
14. **Braden, B., Haisch, M., Duan, L.P., Lembcke, B., Caspary, W.F. & Hering, P.**
Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price: analysis of $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -abundance in breath samples with a new isotope selective-nondispersive infrared spectrometer. *Z Gastroenterol* 32, 675-678 (1994)
15. **Braden, B., Lembcke, B., Kuker, W. & Caspary, W.F.**
 ^{13}C -breath tests: current state of the art and future directions. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 39, 795-805 (2007)
16. **Braden, B., Schafer, F., Caspary, W.F. & Lembcke, B.**
Nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy: a new analytical method for ^{13}C -urea breath tests. *Scand J Gastroenterol* 31, 442-445 (1996)
17. **Bruix, J. & Sherman, M.**
Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53, 1020-1022 (2011)
18. **Bruns, T. & Stallmach, A.**
Akut-auf-chronisches Leberversagen: Neue Definition eines komplexen Krankheitsbildes. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 141, 798-802 (2016)
19. **Burkhardt, H. & Wehling, M.**
Probleme bei der Pharmakotherapie älterer Patienten. *Der Internist* 51, 737-748

7. Literaturverzeichnis

- (2010)
20. **But, D.Y., Lai, C.L. & Yuen, M.F.**
Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma.
World journal of gastroenterology 14, 1652-1656 (2008)
21. **Candelli, M., Armuzzi, A., Nista, E.C., Fini, L., Gasbarrini, G. & Gasbarrini, A.**
¹³C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation.
Aliment Pharmacol Ther 19, 243 (2004)
22. **Caturelli, E., Siena, D.A., Fusilli, S., Villani, M.R., Schiavone, G., Nardella, M., et al.**
Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: evaluation of damage to nontumorous liver tissue-long-term prospective study.
Radiology 215, 123-128 (2000)
23. **Cervoni, J.P., Thevenot, T., Weil, D., Muel, E., Barbot, O., Sheppard, F., et al.**
C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis.
J Hepatol 56, 1299-1304 (2012)
24. **Chan, A.O., Yuen, M.F., Hui, C.K., Tso, W.K. & Lai, C.L.**
A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma.
Cancer 94, 1747-1752 (2002)
25. **Chen, H., Shen, Z.-Y., Xu, W., Fan, T.-Y., Li, J., Lu, Y.-F., et al.**
Expression of P450 and nuclear receptors in normal and end-stage Chinese livers.
World journal of gastroenterology 20, 8681-8690 (2014)
26. **Chen, X., Zhang, H.B., Li, Z.Q., Yu, X.F., Yang, M.F., Wang, H.H., et al.**
Indocyanine green clearance in evaluating the recovery of liver reserve function after superselective transarterial chemoembolization.
Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT 12, 656-660 (2013)
27. **Ciccocioppo, R., Candelli, M., Di Francesco, D., Ciocca, F., Taglieri, G., Armuzzi, A., et al.**
Study of liver function in healthy elderly subjects using the ¹³C-methacetin breath test.
Aliment Pharmacol Ther 17, 271-277 (2003)
28. **Crawford, J.H., Yang, S., Zhou, M., Simms, H.H. & Wang, P.**
Down-regulation of hepatic CYP1A2 plays an important role in inflammatory responses in sepsis.
Critical Care Medicine 32, 502-

7. Literaturverzeichnis

- 508 (2004)
29. **D'Amico, G., Garcia-Tsao, G. & Pagliaro, L.**
Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies.
Journal of Hepatology 44, 217-231 (2006)
30. **Dancygier, H.**
Medikamentöse/toxische Leberschäden und alkoholische Leberkrankheiten. in *Therapie von Leber- und Gallekrankheiten*, Vol. 2. Auflage (eds. Caspary, W.F., Leuschner, U. & Zeuzem, S.) 147-164
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (2001)
31. **de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., et al.**
Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis.
The Lancet. Oncology 13, 607-615 (2012)
32. **Degre, D., Bourgeois, N., Boon, N., Le Moine, O., Louis, H., Donckier, V., et al.**
Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child-Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation.
Transplant International 17, 31-38 (2004)
33. **Di Campli, C., Angelini, G., Armuzzi, A., Nardo, B., Zocco, M.A., Candelli, M., et al.**
Quantitative evaluation of liver function by the methionine and aminopyrine breath tests in the early stages of liver transplantation.
European journal of gastroenterology & hepatology 15, 727-732 (2003)
34. **Dietrich, C.G., Gotze, O. & Geier, A.**
Molecular changes in hepatic metabolism and transport in cirrhosis and their functional importance.
World journal of gastroenterology 22, 72-88 (2016)
35. **Dinesen, L., Caspary, W.F., Chapman, R.W., Dietrich, C.F., Sarrazin, C. & Braden, B.**
¹³C-methacetin-breath test compared to also noninvasive biochemical blood tests in predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C.
Digestive and Liver Disease 40, 743-748 (2008)
36. **Dörner, K.**
Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2013)
37. **Drenckhahn, D. & Waschke, J.**
Taschenbuch Anatomie. Urban & Fischer Verlag, München (2008)
38. **Durand, F. & Valla, D.**
Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus

7. Literaturverzeichnis

- MELD.
Journal of hepatology 42
Suppl, 100-107 (2005)
39. **EASL & EORTC.**
EASL-EORTC Clinical Practice
Guidelines: Management of
hepatocellular carcinoma.
Journal of Hepatology 56, 908-
943 (2012)
40. **Ecochard, M., Boillot, O.,
Guillaud, O., Roman, S.,
Adham, M., Mion, F., et al.**
Could metabolic liver function
tests predict mortality on
waiting list for liver
transplantation? A study on
560 patients.
Clinical transplantation 25,
755-765 (2011)
41. **El-Serag, H.B. & Rudolph,
K.L.**
Hepatocellular Carcinoma:
Epidemiology and Molecular
Carcinogenesis.
Gastroenterology 132, 2557-
2576 (2007)
42. **El Fouly, A., Best, J.,
Lauenstein, T., Bockisch, A.,
Müller, S., Gerken, G., et al.**
C-reaktives Protein ist ein
Prädiktor des
Gesamtüberlebens nach
intraarterieller Radiotherapie
hepatozellulärer Karzinome.
Z Gastroenterol 53, KG237
(2015)
43. **European Liver Transplant
Registry**
Abgerufen am 16.02.2017, von
<http://www.eltr.org/>
44. **Euroisotop**
Methacetin-(methoxy-13C)
- 99% 13C - Safety Data Sheet.
Abgerufen am 09.02.2017, von
<http://www.eurisotop.com/>
45. **Fabinski, W. & Weyrauch, T.**
¹³CO₂/¹²CO₂ Messung von
Atemgas in der
Medizintechnik. in
*Gasmesstechnik in Theorie
und Praxis. Messgeräte,
Sensoren, Anwendungen.* (ed.
Wiegleb, G.) 1159-1173
Springer Fachmedien,
Wiesbaden (2016)
46. **Ferlay, J., Soerjomataram, I.,
Dikshit, R., Eser, S., Mathers,
C., Rebelo, M., et al.**
Cancer incidence and mortality
worldwide: Sources, methods
and major patterns in
GLOBOCAN 2012.
International Journal of Cancer
136, E359-E386 (2015)
47. **Festi, D., Capodicasa, S.,
Sandri, L., Colaiocco-
Ferrante, L., Staniscia, T.,
Vitacolonna, E., et al.**
Measurement of hepatic
functional mass by means of
(¹³C)-methacetin and (¹³C)-
phenylalanine breath tests in
chronic liver disease:
Comparison with Child-Pugh
score and serum bile acid
levels.
*World Journal of
Gastroenterology : WJG* 11,
142-148 (2005)
48. **Fierbinteanu-Braticevici, C.,
Papacocea, R., Tribus, L. &
Cristian, B.**
Role of ¹³C methacetin breath
test for non invasive staging of
liver fibrosis in patients with

7. Literaturverzeichnis

- chronic hepatitis C.
The Indian journal of medical research 140, 123-129 (2014)
49. **Filmus, J. & Capurro, M.**
Glypican-3 and
alphafetoprotein as diagnostic
tests for hepatocellular
carcinoma.
*Molecular diagnosis : a journal
devoted to the understanding
of human disease through the
clinical application of molecular
biology* 8, 207-212 (2004)
50. **Flockhart, D. A.**
Drug Interactions: Cytochrome
P450 Drug Interaction Table.
Abgerufen am 22.01.2017, von
[http://www.medicine.iupui.edu/
clinpharm/ddis/clinical-table/](http://www.medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table/)
51. **Fornier, A., Llovet, J.M. &
Bruix, J.**
Hepatocellular carcinoma.
Lancet (London, England) 379,
1245-1255 (2012)
52. **Fricker, G., Langguth, P. &
Wunderli-Allenspach, P.**
Biopharmazie.
Wiley-VCH Verlag, Weinheim
(2004)
53. **Fruehauf, H., Goetze, O.,
Steingoetter, A., Kwiatek, M.,
Boesiger, P., Thumshirn, M.,
et al.**
Intersubject and intrasubject
variability of gastric volumes in
response to isocaloric liquid
meals in functional dyspepsia
and health.
*Neurogastroenterology and
motility : the official journal of
the European Gastrointestinal
Motility Society* 19, 553-561
(2007)
54. **Galizzi, J., Long, R.G.,
Billing, B.H. & Sherlock, S.**
Assessment of the (¹⁴C)
aminopyrine breath test in liver
disease.
Gut 19, 40-45 (1978)
55. **George, J., Murray, M., Byth,
K. & Farrell, G.C.**
Differential alterations of
cytochrome P450 proteins in
livers from patients with severe
chronic liver disease.
Hepatology 21, 120-128
(1995)
56. **Geowissenschaften**
Abgerufen am 26.02.2019, von
[https://www.spektrum.de/lexiko
n/geowissenschaften/peedee-
belemnit-standard/12012](https://www.spektrum.de/lexikon/geowissenschaften/peedee-belemnit-standard/12012)
57. **Globocan 2018**
International Agency for
Research on Cancer, World
Health Organization. Cancer
today. Abgerufen am
13.12.2019, von
<http://gco.iarc.fr/today/home>
58. **Goetze, O.**
Validierung des ¹³C-
Methacetin-Atemtestes zur
quantitativen Beurteilung der
Leberfunktion - prospektive
Untersuchung mit der
isotopenselektiven nicht-
dispersiven
Infrarotspektroskopie.
Dissertation. Ruhr-Universität
Bochum (1998)
59. **Goetze, O., Selzner, N.,
Fruehauf, H., Fried, M.,
Gerlach, T. & Mullhaupt, B.**
¹³C-methacetin breath test as

7. Literaturverzeichnis

- a quantitative liver function test in patients with chronic hepatitis C infection: continuous automatic molecular correlation spectroscopy compared to isotopic ratio mass spectrometry.
Aliment Pharmacol Ther 26, 305-311 (2007)
60. **Gonnert, F., Bauer, M. & Kortgen, A.**
Current aspects of diagnostics of hepatic dysfunction in critically ill.
Deutsche medizinische Wochenschrift 137, 2212-2216 (2012)
61. **Gregg, C.T.**
Some application of stable isotopes in clinical pharmacology.
Eur J Clin Pharmacol 7, 315-319 (1974)
62. **Gregg, C.T., Hutson, J.Y., Prine, J.R., Ott, D.G. & Furchner, J.E.**
Substantial replacement of mammalian body carbon with carbon-13.
Life Sci 13, 775-782 (1973)
63. **Guengerich, F.P.**
Human Cytochrome P450 Enzymes. in *Cytochrome P450. Structure, Mechanism, and Biochemistry*, Vol. 3rd edition (ed. Ortiz de Montellano, P.R.) Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York (2005)
64. **Guengerich, F.P. & Turvy, C.G.**
Comparison of levels of several human microsomal cytochrome P-450 enzymes and epoxide hydrolase in normal and disease states using immunochemical analysis of surgical liver samples.
The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 256, 1189-1194 (1991)
65. **Hagan, R.D., Diaz, F.J. & Horvath, S.M.**
Plasma volume changes with movement to supine and standing positions.
J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 45, 414-417 (1978)
66. **Haisch, M., Hering, P., Fabinski, W. & Zöchbauer, M.**
Isotopenselektive Konzentrationsmessungen an Atemgasen mit einem NDIR-Spektrometer.
Technisches Messen 63, 322 (1996)
67. **Haisch, M., Hering, P., Fuss, W. & Fabinski, W.**
A Sensitive Isotope Selective Nondispersive Infrared Spectrometer for $^{13}\text{CO}_2$ and $^{12}\text{CO}_2$ Concentration Measurements in Breath Samples.
Isotopes in environmental and health studies 30, 247-251 (1994)
68. **Haycock, G.B., Schwartz, G.J. & Wisotsky, D.H.**
Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children,

7. Literaturverzeichnis

- and adults.
The Journal of pediatrics 93, 62-66 (1978)
69. **Heinrich, P.C., Müller, M. & Graeve, L.**
Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (2014)
70. **Hepner, G.W. & Vesell, E.S.**
Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of (¹⁴C)aminopyrine.
Annals of internal medicine 83, 632-638 (1975)
71. **Herber, S.C., Otto, G., Woerns, M., Moench, C., Kanzler, S., Junginger, T., et al.**
Sequentielle transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms (HCC) - Erfahrungsbericht eines einzelnen Zentrums über 5 Jahre.
Fortschr Röntgenstr 179, 289-299 (2007)
72. **Hernaez, R., Solà, E., Moreau, R. & Ginès, P.**
Acute-on-chronic liver failure: an update.
Gut 66, 541-553 (2017)
73. **Herold, G.**
Innere Medizin. Köln (2018)
74. **Holstege, A., Pausch, J. & Rösch, W.**
Leber, Galle, Pankreas. in *Innere Medizin. Duale Reihe*, Vol. 3. Auflage Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart (2013)
75. **Huang, Y.S., Chiang, J.H., Wu, J.C., Chang, F.Y. & Lee, S.D.**
Risk of hepatic failure after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: predictive value of the monoethylglycinexylidide test.
The American journal of gastroenterology 97, 1223-1227 (2002)
76. **Imamura, H., Sano, K., Sugawara, Y., Kokudo, N. & Makuuchi, M.**
Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test.
Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery 12, 16-22 (2005)
77. **Jalan, R., Yurdaydin, C. & Bajaj, J.S.**
Toward an improved definition of acute-on-chronic liver Failure.
Gastroenterology 147, 4-10 (2014)
78. **Jordi Bruix, M.S.**
Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update.
AASLD PRACTICE GUIDELINE, 38 (2010)
79. **Kamath, P.S. & Kim, W.R.**
The model for end-stage liver disease (MELD).
Hepatology 45, 797-805

7. Literaturverzeichnis

- (2007)
80. **Kamath, P.S., Wiesner, R.H., Malinchoc, M., Kremers, W., Therneau, T.M., Kosberg, C.L., et al.**
A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.
Hepatology 33, 464-470 (2001)
81. **Kasicka-Jonderko, A., Loska, D., Jonderko, K., Kaminska, M. & Blonska-Fajfrowska, B.**
Interference of acute cigarette smoking with ¹³C-methacetin breath test.
Isotopes in environmental and health studies 47, 34-41 (2011a)
82. **Kasicka-Jonderko, A., Nita, A., Jonderko, K., Kaminska, M. & Blonska-Fajfrowska, B.**
C-methacetin breath test reproducibility study reveals persistent CYP1A2 stimulation on repeat examinations.
World journal of gastroenterology 17, 4979-4986 (2011b)
83. **Katz, A.**
Aminopyrine, Dipyrone and Agranulocytosis.
Canadian Medical Association Journal 91, 1229-1230 (1964)
84. **Kibion**
Abgerufen am 05.04.2017, von www.kibion.com
85. **Kim, G.Y., Bae, K.S., Noh, G.J. & Min, W.K.**
Estimation of indocyanine green elimination rate constant k and retention rate at 15 min using patient age, weight, bilirubin, and albumin.
Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery 16, 521-528 (2009)
86. **Kim, T.H., Lee, S.H. & Lee, S.M.**
Role of Kupffer cells in pathogenesis of sepsis-induced drug metabolizing dysfunction.
Febs j 278, 2307-2317 (2011)
87. **Klatt, S., Taut, C., Mayer, D., Adler, G. & Beckh, K.**
Evaluation of the ¹³C-methacetin breath test for quantitative liver function testing.
Z Gastroenterol 35, 609-614 (1997)
88. **Klein, P.D. & Klein, E.R.**
Stable isotopes: origins and safety.
Journal of clinical pharmacology 26, 378-382 (1986)
89. **Koletzko, B., Demmelmair, H., Hartl, W., Kindermann, A., Koletzko, S., Sauerwald, T., et al.**
The use of stable isotope techniques for nutritional and metabolic research in paediatrics.
Early human development 53 Suppl, S77-97 (1998)
90. **Koletzko, S., Haisch, M., Seeboth, I., Braden, B., Hengels, K., Koletzko, B., et al.**
Isotope-selective non-dispersive infrared

7. Literaturverzeichnis

- spectrometry for detection of *Helicobacter pylori* infection with ¹³C-urea breath test. *Lancet (London, England)* 345, 961-962 (1995)
91. **Kortgen, A., Paxian, M., Werth, M., Recknagel, P., Rauchfuss, F., Lupp, A., et al.**
Prospective assessment of hepatic function and mechanisms of dysfunction in the critically ill. *Shock (Augusta, Ga.)* 32, 358-365 (2009)
92. **Köttgen, E. & Tauber, R.**
Klinisch-chemische Untersuchungen. in *Hepatology*, Vol. 2. Auflage (eds. Gerok, W. & Blum, H.E.) 125-145
Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore (1995)
93. **Kupffer, K.W.**
Über Sternzellen der Leber. Vol. 12 353–358
Arch Mikroskop Anat. (1876)
94. **Laennec, R.-T.-H.**
Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du coeur. Paris: Chaudé (1819)
95. **Lalazar, G., Pappo, O., Hershcovici, T., Hadjaj, T., Shubi, M., Ohana, H., et al.**
A continuous ¹³C methacetin breath test for noninvasive assessment of intrahepatic inflammation and fibrosis in patients with chronic HCV infection and normal ALT. *Journal of viral hepatitis* 15, 716-728 (2008)
96. **Lanza, E., Donadon, M., Poretti, D., Pedicini, V., Tramarin, M., Roncalli, M., et al.**
Transarterial Therapies for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 6, 27-33 (2017)
97. **Layer, P. & Rosien, U.**
Praktische Gastroenterologie. Urban & Fischer Verlag, München (2011)
98. **Leevy, C.M., Smith, F., Longueville, J., Paumgartner, G. & Howard, M.M.**
Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry. *Jama* 200, 236-240 (1967)
99. **Leitlinienprogramm-Onkologie**
Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL (2013)
<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
100. **Leung, D.A., Goin, J.E., Sickles, C., Raskay, B.J. & Soulen, M.C.**
Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*

7. Literaturverzeichnis

- 12, 321-326 (2001)
101. **Llovet, J.M., Bru, C. & Bruix, J.**
Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.
Seminars in liver disease 19, 329-338 (1999)
102. **Llovet, J.M., Bruix, J., Fuster, J., Castells, A., Garcia-Valdecasas, J.C., Grande, L., et al.**
Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: The tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power.
Hepatology 27, 1572-1577 (1998)
103. **Llovet, J.M., Real, M.I., Montana, X., Planas, R., Coll, S., Aponte, J., et al.**
Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial.
Lancet (London, England) 359, 1734-1739 (2002)
104. **Lo, C.M., Ngan, H., Tso, W.K., Liu, C.L., Lam, C.M., Poon, R.T., et al.**
Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma.
Hepatology 35, 1164-1171 (2002)
105. **Lock, J.F., Taheri, P., Bauer, S., Holzhütter, H.G., Malinowski, M., Neuhaus, P., et al.**
Interpretation of non-invasive breath tests using (¹³C)-labeled substrates - a preliminary report with (¹³C)-methacetin.
European Journal of Medical Research 14, 547-550 (2009)
106. **London, W.T. & McGlynn, K.A.**
Liver cancer. in *Cancer Epidemiology and Prevention*, Vol. 3rd edition (eds. Schottenfeld, D. & Fraumeni, J.F.) Oxford University Press, New York (2006)
107. **Lüllmann-Rauch, R.**
Histologie.
Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart (2009)
108. **Malagari, K., Pomoni, M., Kelekis, A., Pomoni, A., Dourakis, S., Spyridopoulos, T., et al.**
Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma.
Cardiovascular and interventional radiology 33, 541-551 (2010)
109. **Malinchoc, M., Kamath, P.S., Gordon, F.D., Peine, C.J., Rank, J. & ter Borg, P.C.**
A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts.
Hepatology 31, 864-871

7. Literaturverzeichnis

- (2000)
110. **Manns, M.P. & Schneidewind, S.**
Praxis der Hepatologie.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (2016)
111. **Marelli, L., Stigliano, R., Triantos, C., Senzolo, M., Cholongitas, E., Davies, N., et al.**
Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies.
Cardiovascular and interventional radiology 30, 6-25 (2007)
112. **Matsumoto, K., Suehiro, M., Iio, M., Kawabe, T., Shiratori, Y., Okano, K., et al.**
[¹³C]methacetin breath test for evaluation of liver damage.
Dig Dis Sci 32, 344-348 (1987)
113. **MDCalc - Medical calculators, equations, algorithms, and scores**
Abgerufen am 03.04.2017, von <http://www.mdcalc.com>
114. **Mettler Toledo - Waagen für Labor, Industrie & Einzelhandel**
Abgerufen am 13.03.2017, von <http://www.mt.com/at/de/home.html>
115. **Miele, L., Marrone, G., Cefalo, C., D'Achille, S., Rapaccini, G.L., Gasbarrini, A., et al.**
Potential use of liver function breath tests in the clinical practice.
European review for medical and pharmacological sciences 17 Suppl 2, 82-89 (2013)
116. **Mion, F., Rousseau, M., Scoazec, J.Y., Berger, F. & Minaire, Y.**
[¹³C]-Galactose breath test: correlation with liver fibrosis in chronic hepatitis C.
European journal of clinical investigation 29, 624-629 (1999)
117. **Mitchell, J.R., Jollow, D.J., Potter, W.Z., Davis, D.C., Gillette, J.R. & Brodie, B.B.**
Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism.
The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 187, 185-194 (1973)
118. **Moll, K.J. & Moll, M.**
Anatomie.
Urban & Fischer Verlag, München (2006)
119. **Moll, R. & Schindler, G.**
Komplikationen und Nebenwirkungen bei der TACE des HCC.
Fortschr Röntgenstr 181, VO406_406 (2009)
120. **Morgan, E.T.**
Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection.
Drug metabolism reviews 29, 1129-1188 (1997)
121. **Nakashima, T. & Kojiro, M.**
Pathologic characteristics of hepatocellular carcinoma.
Seminars in liver disease 6,

7. Literaturverzeichnis

- 259-266 (1986)
122. **Nebert, D.W., Adesnik, M., Coon, M.J., Estabrook, R.W., Gonzalez, F.J., Guengerich, F.P., et al.**
The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA (Mary Ann Liebert, Inc.)* 6, 1-11 (1987)
123. **Nelson - The Cytochrome P450 Homepage**
Abgerufen am 08.02.2017, von <http://drnelson.uthsc.edu/CytochromeP450.html>
124. **Nelson, D.R., Koymans, L., Kamataki, T., Stegeman, J.J., Feyereisen, R., Waxman, D.J., et al.**
P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 6, 1-42 (1996)
125. **Nista, E.C., Fini, L., Armuzzi, A., Candelli, M., Zocco, M.A., Cazzato, I.A., et al.**
¹³C-breath tests in the study of microsomal liver function. *European review for medical and pharmacological sciences* 8, 33-46 (2004)
126. **Nusrat, S., Khan, M.S., Fazili, J. & Madhoun, M.F.**
Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World journal of gastroenterology* 20, 5442-5460 (2014)
127. **Oinonen, T. & Lindros, K.O.**
Zonation of hepatic cytochrome P-450 expression and regulation. *The Biochemical journal* 329 (Pt 1), 17-35 (1998)
128. **Oliveri, R.S., Wetterslev, J. & Glud, C.**
Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *The Cochrane database of systematic reviews*, Cd004787 (2011)
129. **Organ Procurement and Transplantation Network. MELD serum sodium policy changes**
Abgerufen am 15.02.2017, von <http://optn.transplant.hrsa.gov>
130. **Ott, J.J., Stevens, G.A., Groeger, J. & Wiersma, S.T.**
Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 30, 2212-2219 (2012)
131. **Palmer, C.N., Coates, P.J., Davies, S.E., Shephard, E.A. & Phillips, I.R.**
Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival material. *Hepatology* 16, 682-687 (1992)
132. **Palmieri, V.O., Grattagliano, I., Minerva, F., Pollice, S., Palasciano, G. & Portincasa, P.**
Liver function as assessed by breath tests in patients with

7. Literaturverzeichnis

- hepatocellular carcinoma.
The Journal of surgical research 157, 199-207 (2009)
133. **Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J. & Pisani, P.**
Global cancer statistics, 2002.
CA Cancer J Clin 55, 74-108 (2005)
134. **Pfaffenbach, B., Goetze, O., Szymanski, C., Hagemann, D. & Adamek, R.J.**
The ¹³C-methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis.
Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 123, 1467-1471 (1998)
135. **Pijls, K.E., de Vries, H., Nikkessen, S., Bast, A., Wodzig, W.K. & Koek, G.H.**
Critical appraisal of ¹³C breath tests for microsomal liver function: aminopyrine revisited.
Liver International 34, 487-494 (2014)
136. **Pinheiro, J. & Bates, D.**
Mixed-Effects Models in S and S-PLUS.
Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg (2000)
137. **Pomposelli, J.J., Tongyoo, A., Wald, C. & Pomfret, E.A.**
Variability of standard liver volume estimation versus software-assisted total liver volume measurement.
Liver Transplantation 18, 1083-1092 (2012)
138. **Pugh, R.N., Murray-Lyon, I.M., Dawson, J.L., Pietroni, M.C. & Williams, R.**
Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.
The British journal of surgery 60, 646-649 (1973)
139. **Raoul, J.L., Sangro, B., Forner, A., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Bolondi, L., et al.**
Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization.
Cancer treatment reviews 37, 212-220 (2011)
140. **Rappaport, A.M.**
Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation.
International review of physiology 21, 1-63 (1980)
141. **Reau, N. & Poordad, F.F.**
Primary Liver Cancer. Surveillance, Diagnosis and Treatment.
Humana Press, New York, Heidelberg, Dordrecht, London (2012)
142. **Rekik, S., Guyot, E., Bhais, M., Ajavon, Y., Grando, V., Bourcier, V., et al.**
The CRP level and STATE score predict survival in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial embolization.
Digestive and liver disease : official journal of the Italian

7. Literaturverzeichnis

- Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 48, 1088-1092 (2016)
143. **Ren, J., Chen, G.G., Liu, Y., Su, X., Hu, B., Leung, B.C.S., et al.**
Cytochrome P450 1A2 Metabolizes 17 β -Estradiol to Suppress Hepatocellular Carcinoma.
PloS one 11, e0153863-e0153863 (2016)
144. **Rendic, S.**
Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data.
Drug metabolism reviews 34, 83-448 (2002)
145. **Riecke, B., Neuhaus, P. & Stockmann, M.**
Major influence of oxygen supply on $^{13}\text{CO}_2$: $^{12}\text{CO}_2$ ratio measurement by nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy.
Helicobacter 10, 620-622 (2005)
146. **Röntgen, W.**
in *Philosophical Magazine*, Vol. 11 (1881)
147. **Sakka, S.G.**
Assessing liver function.
Current opinion in critical care 13, 207-214 (2007)
148. **Schoeller, D.A., Klein, P.D., Watkins, J.B., Heim, T. & MacLean, W.C.**
 ^{13}C abundances of nutrients and the effect of variations in ^{13}C isotopic abundances of test meals formulated for $^{13}\text{CO}_2$ breath tests.
The American Journal of Clinical Nutrition 33, 2375-2385 (1980)
149. **Schoeller, D.A., Schneider, J.F., Solomons, N.W., Watkins, J.B. & Klein, P.D.**
Clinical diagnosis with the stable isotope ^{13}C in CO_2 breath tests: methodology and fundamental considerations.
The Journal of laboratory and clinical medicine 90, 412-421 (1977)
150. **Schultheiss, M. & Maruschke, L.**
How to do: transarterial chemoembolization (TACE).
Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 140, 418-421 (2015)
151. **Schuppan, D. & Afdhal, N.H.**
Liver cirrhosis.
The Lancet 371, 838-851 (2008)
152. **Schütte, K., Seidensticker, R., Milbradt, O., Bornschein, J., Kandulski, A., Pech, M., et al.**
Assessment and monitoring of liver function by (1)(3)C-aminopyrine breath test after selective transarterial chemoembolisation of hepatocellular carcinoma.
Z Gastroenterol 53, 21-27 (2015)
153. **Shalimar, Jain, S., Gamanagatti, S.R., Kedia, S., Thakur, B., Nayak, B., et al.**
Role of Indocyanine Green in Predicting Post-Transarterial

7. Literaturverzeichnis

- Chemoembolization Liver Failure in Hepatocellular Carcinoma.
Journal of clinical and experimental hepatology 8, 28-34 (2018)
154. **Sieghart, W., Hucke, F., Pinter, M., Graziadei, I., Vogel, W., Muller, C., et al.**
The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma.
Hepatology 57, 2261-2273 (2013)
155. **Siewert, E., Bort, R., Kluge, R., Heinrich, P.C., Castell, J. & Jover, R.**
Hepatic cytochrome P450 down-regulation during aseptic inflammation in the mouse is interleukin 6 dependent.
Hepatology 32, 49-55 (2000)
156. **Stein, J.**
Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie.
Springer Verlag, Heidelberg (2006)
157. **Stein, J. & Braden, B.**
Prüfung der Syntheseleistung und metabolischen Kapazität. in *Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie*, Vol. 2. Auflage (ed. Wehrmann, T.) 180-189
Springer Verlag, Heidelberg (2006)
158. **Stockmann, M., Lock, J.F., Malinowski, M., Niehues, S.M., Seehofer, D. & Neuhaus, P.**
The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery.
HPB (Oxford) 12, 139-146 (2010)
159. **Stravitz, R.T., Reuben, A., Mizrahi, M., Lalazar, G., Brown, K., Gordon, S.C., et al.**
Use of the methacetin breath test to classify the risk of cirrhotic complications and mortality in patients evaluated/listed for liver transplantation.
J Hepatol 63, 1345-1351 (2015)
160. **Takayasu, K., Aarii, S., Ikai, I., Omata, M., Okita, K., Ichida, T., et al.**
Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients.
Gastroenterology 131, 461-469 (2006)
161. **Tyndall, J.**
in *Proceedings of the Royal Society of London*, Vol. 31
The Royal Society (1880)
162. **Untersteiner, H.**
Statistik - Datenauswertung mit Excel und SPSS für Naturwissenschaftler und Mediziner.
Facultas.wuv, Wien (2007)
163. **Villanueva, A.**
Hepatocellular Carcinoma.
New England Journal of Medicine 380, 1450-1462 (2019)
164. **Wehling, M., Diener, H.-C.,**

7. Literaturverzeichnis

- Frölich, J.C., Goerdts, S. & Jonas, J.B.**
Klinische Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag,
Stuttgart, New York (2005)
165. **Wuensch, T., Heucke, N., Wizenty, J., Quint, J., Sinn, B., Arsenic, R., et al.**
Hepatic CYP1A2 activity in liver tumors and the implications for preoperative volume-function analysis.
American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 316, G608-G614 (2019)
166. **Wuensch, T., Heucke, N., Wizenty, J., Quint, J., Sinn, B., Arsenic, R., et al.**
Untersuchung der hepatischen CYP1A2-Aktivität im gesunden und krankhaft veränderten Lebergewebe.
Z Gastroenterol 56, KV 157 (2018)
167. **Xu, L., Peng, Z.W., Chen, M.S., Shi, M., Zhang, Y.J., Guo, R.P., et al.**
Prognostic nomogram for patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization.
J Hepatol 63, 122-130 (2015)
168. **Yan, T., Lu, L., Xie, C., Chen, J., Peng, X., Zhu, L., et al.**
Severely Impaired and Dysregulated Cytochrome P450 Expression and Activities in Hepatocellular Carcinoma: Implications for Personalized Treatment in Patients.
Molecular cancer therapeutics 14, 2874-2886 (2015)
169. **Yu, H., Shao, H., Wu, Q., Sun, X., Li, L., Li, K., et al.**
Altered gene expression of hepatic cytochrome P450 in a rat model of intermittent hypoxia with emphysema.
Mol Med Rep 16, 881-886 (2017)
170. **Zentrum für Krebsregisterdaten. Robert Koch-Institut**
Abgerufen am 28.06.2020, von https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html

8. Abbildungsverzeichnis

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Funktionsprinzip des ^{13}C -Atemtests, eigene Grafik	22
Abb. 2: Strukturformel von ^{13}C -Methacetin, erstellt mit ChemDraw [®] 16	24
Abb. 3: Schematische Übersicht über den stationären Studienablauf	28
Abb. 4: Schematischer Aufbau des IRIS[®] , Screenshot von IRIS [®] Software-Version 3.2.....	33
Abb. 5: Infrarot-Isotopen-Analysegerät IRIS[®]-3 („Wagner Analysen Technik GmbH“)	35
Abb. 6: Child-Pugh-Stadium und -Punkte, MELD-Score sowie klinisches Zirrhosestadium bei Patienten und Patientinnen mit Leberzirrhose, n = 21.....	53
Abb. 7: Ätiologie der chronischen Lebererkrankung und Häufigkeit der Ursachen in %, n = 27	54
Abb. 8: Einzelergebnisse mit Mittelwert der Computertomografie-Volumetrie, n = 27.....	55
Abb. 9: Die Beispiel-Nativ-Computertomografie zeigt das Vorgehen der Volumetrie.....	55
Abb. 10: Individuelle Ergebnisse der mittleren prozentualen Wiederfindungsrate (PDR) des ^{13}C -Methacetin-Atemtests von 27 HCC-Patienten und -Patientinnen der drei Studientage (d0, d1, d3) mit Patientenidentifikationsnummer	57
Abb. 11: Mittlere prozentuale Wiederfindungsrate (PDR) der drei Studientage, n = 27.....	58
Abb. 12: Mittlere kumulative prozentuale Wiederfindungsrate (cPDR) der drei Studientage, n = 27.....	58
Abb. 13: Atemtestparameter Delta-over-Baseline-Maximalwert (DOB_{max}) und prozentuale maximale Wiederfindungsrate (PDR_{max}) der drei Studientage, dargestellt als Einzelergebnisse mit Mittelwert, n = 27 ..	61
Abb. 14: Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf statische Leberfunktionstests, n = 27.....	62
Abb. 15: Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf Child-Pugh- und MELD-Score, n = 27	63
Abb. 16: Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation auf Inflammation und Hämatologie, n = 27.....	64
Abb. 17: Korrelationsanalyse zwischen der Änderung in der kumulativen prozentualen Wiederfindungsrate 60 min nach Substrateinnahme ($\text{cPDR}_{60\text{min}}$) und ausgewählten Laborparametern, n = 27	68
Abb. 18: Intraindividuelle PDR-Ergebnisse des ^{13}C -Methacetin-Atemtests von 10 Re-TACE-Behandelten (I-X)	74

8. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 19:** Boxplots der Lipiodol®-Distributionsvolumina und der Änderung im ¹³C-Methacetin-Metabolismus an Studientag 1 (d1), getrennt zwischen Patienten und Patientinnen mit und ohne Minor-Komplikationen..... 81
- Abb. 20:** Einfluss der TACE auf die Vitalparameter ‚maximale Körpertemperatur im Tagesverlauf‘ und ‚systolischer‘/‚diastolischer Blutdruck‘ 82
- Abb. 21:** Antibiotische Therapiedauer nach TACE in Tagen, relative Häufigkeit in % der Patienten und Patientinnen, n = 11 83
- Abb. 22:** Dauer des stationären Aufenthalts nach TACE, relative Häufigkeit in % der Patienten und Patientinnen, n = 27 84
- Abb. 23:** Serum-AFP-Konzentration von 24 Patienten und Patientinnen im Therapieverlauf. Dargestellt ist der Log₁₀(AFP) für jeweils zwei Zeitpunkte (vor und 3 Monate nach TACE-Therapie), nummeriert nach den Patientenidentifikationsnummern 85

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Beispiele humaner Cytochrom-P450-Isoformen mit einer Auswahl von Pharmaka, Inhibitoren, Induktoren und deren Genetik (Flockhart 2007, Rendic 2002)	9
Tab. 2: Ätiologie der Leberzirrhose (Holstege et al. 2013)	12
Tab. 3: Risikofaktoren für das hepatozelluläre Karzinom	14
Tab. 4: BCLC-Klassifikation (in Anlehnung an Llovet et al 1999)	16
Tab. 5: Child-Pugh-Klassifikation (Pugh et al. 1973)	19
Tab. 6: Formel MELD-Score (Kamath et al. 2001, OPTN 2016)	20
Tab. 7: Auswahl ¹³ C-markierter Substrate zur Quantifizierung der Leberfunktion (Armuzzi et al. 2002)	23
Tab. 8: Beim ¹³ C-Methacetin-Atemtest gemessene und berechnete Parameter (in Anlehnung an Braden et al. 2007)	35
Tab. 9: Erhobene Charakteristika der Patienten und Patientinnen und Vitalparameter	40
Tab. 10: Erhobene Laborparameter	42
Tab. 11: Berechnung des De-Ritis-Quotienten und APRI-Scores (Herold 2018)	43
Tab. 12: Analysierte Atemtestparameter	43
Tab. 13: Parameter der Computertomografie-Volumetrie	44
Tab. 14: Klinische Stadien der Leberzirrhose (D'Amico et al. 2006)	44
Tab. 15: Charakteristika der Patienten und Patientinnen in der Übersicht	52
Tab. 16: Einfluss der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) auf die dynamische Leberfunktion mittels ¹³ C-Methacetin-Metabolismus nach 24 (d1) und 72 Stunden (d3) von 27 HCC-Patienten und -Patientinnen	60
Tab. 17: Auswirkungen der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) auf statische Leberfunktionstests, entzündliche, hämatologische Parameter, Child-Pugh- und MELD-Score sowie Vitalparametern	65
Tab. 18: Korrelationsmatrix von logarithmisch transformierten Lipiodol®-Distributionsvolumina, Änderungen im ¹³ C-Methacetin-Metabolismus und in Laborparametern nach 24 h (d1) und 72 h (d3) im Vergleich zu den Ausgangswerten (d0)	67
Tab. 19: Multiple Regressionsanalyse zur Beurteilung des relativen Beitrags von FC2, CRP, AST und APRI-Score zur beobachteten Änderung des ¹³ C-Methacetin-Metabolismus über 24 und 72 Stunden nach TACE-Therapie bei 27 HCC-Patienten und -Patientinnen	69

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 20: Assoziation der Labor- und Vitalparameter untereinander anhand der Änderungen der skalierten Messparameter über 24 (d0 versus d1) und 72 Stunden (d0 versus d3).....	72
Tab. 21: Intraindividuelle Analyse der Leberfunktion und des Lebergesamtvolumens zwischen erster und zweiter Studienteilnahme der 10 Re-TACE-Patienten und -Patientinnen an Studientag 1 (d0) mittels gepaartem t-Test	75
Tab. 22: Intra- und intersubjektive Schwankungen in Lebergesamt- und Lipiodol®-Distributionsvolumen, Atemtestparametern und ausgewählten Laborparametern in % von 10 Re-TACE-Patienten und -Patientinnen an den 3 Studientagen (d0, d1, d3)	77
Tab. 23: Binäre logistische Regressionsanalyse zur Beurteilung des Zusammenhangs von FC1 und Δ cPDR _{60min} (d0, d1) bzw. (d0, d3) und dem Auftreten von Minor-Komplikationen bei 27 HCC-Patienten und -Patientinnen mit insgesamt 41 TACE-Sitzungen	79
Tab. 24: Vergleich der Behandelten mit und ohne Komplikationen mittels Mann-Whitney-U-Test bei insgesamt 41 TACE-Sitzungen	80

Die Ergebnisse dieser Studie wurden veröffentlicht als:

Wissenschaftliche Abstracts:

1. **O. Goetze, S. Kleinbach, J. Kunz, Th. Bley, R. Kickuth, A. Geier:** Short term effect of transarterial chemoembolization (TACE) on microsomal liver function by means of ^{13}C -methacetin breath test (MBT) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *Z. Gastroenterologie*, 54(08) (2016)
2. **J. Kunz, O. Goetze, S. Kleinbach, A. Geier, S. Herz, Th. Bley, R. Kickuth:** Evaluation des Einflusses einer TACE auf die quantitative Leberfunktion mittels ^{13}C -Methacetin-Atemtest (MBT) in Patienten mit HCC. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der R* 189(S 01): S1-S124 (2017)

Und auf folgenden Tagungen präsentiert:

1. **O. Goetze, S. Kleinbach, J. Kunz, Th. Bley, R. Kickuth, A. Geier:** Short term effect of transarterial chemoembolization (TACE) on microsomal liver function by means of ^{13}C -methacetin breath test (MBT) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)
44. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern, Straubing, 15. – 17. Juni 2016
2. **O. Goetze, S. Kleinbach, J. Kunz, Th. Bley, R. Kickuth, A. Geier:** Short term effect of transarterial chemoembolization (TACE) on microsomal liver function by means of ^{13}C -methacetin breath test (MBT) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)
71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie, Hamburg, 21. – 24. September 2016
3. **O. Goetze, S. Kleinbach, J. Kunz, Th. Bley, R. Kickuth, A. Geier:** Short term effect of transarterial chemoembolization (TACE) on microsomal liver function by means of ^{13}C -methacetin breath test (MBT) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)
Jahrestagung der amerikanischen Lebergesellschaft (AASLD, The Liver Meeting), Boston, 11. – 15. November 2016
4. **O. Goetze, S. Kleinbach, J. Kunz, Th. Bley, R. Kickuth, A. Geier:** Short term effect of transarterial chemoembolization (TACE) on microsomal liver function by means of ^{13}C -methacetin breath test (MBT) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)
33. Jahrestagung der deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (GASL), Essen, 20. – 21. Januar 2017

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen und mich unterstützt haben.

Für die Möglichkeit meine Dissertation in der Hepatologie des Universitätsklinikums Würzburg anfertigen zu dürfen, möchte ich Herrn Prof. Andreas Geier und Herrn Priv.-Doz. Dr. Oliver Götze herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt dabei meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. Oliver Götze für die intensive Betreuung und die zahlreichen Erklärungen trotz seines ausgefüllten klinischen Alltags. Danke, für die Idee zur Arbeit, die Bereitschaft, diese zu betreuen, die Unterstützung und Ermutigungen auch in schweren Phasen, die im Verlauf dieser Arbeit aufgetreten sind.

Herrn Dr. Julian Kunz danke ich für die gesamte Durchführung der zeitintensiven CT-Volumetrie. Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Monika Wosar für ihre tatkräftige und herzliche Unterstützung bei der Durchführung der Atemtests auf der hepatologischen Station bedanken. Frau Heike Lichtlein danke ich für die freundliche Atmosphäre im gastroenterologischen Funktionslabor.

Mein Respekt und Dank gebührt der Leistung der Patienten und Patientinnen, deren Teilnahme und Vertrauen diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Es liegt mir besonders am Herzen mich bei meiner Familie und meinem Mann zu bedanken. Ein großes Dankeschön gilt meinen Eltern Sabine und Klaus Kleinbach, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und mir während des gesamten Studiums immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen. Meinem Mann Jonas Klabouch danke ich von ganzem Herzen für seine unermüdliche Geduld, seine Liebe und sein Verständnis.

Für die finanzielle Unterstützung danken wir der Firma ‚Kibion AB‘.