

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Evaluation eines neuartigen Algorithmus zur Reduktion von
Bewegungsartefakten bei Cone-Beam-Computertomographie
Untersuchungen der Leber zur Steuerung von
transarteriellen Interventionen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Lutz, Adrian

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Grözingen

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Bender

Tag der Disputation: 04.08.2026

Inhalt

0. Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Erkrankungen der Leber	9
1.1.1. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC)	9
1.1.2. Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC)	16
1.1.3. Das metastasierte kolorektale Karzinom	18
1.1.4. Das metastasierte Aderhautmelanom	19
1.1.5. Weitere extrahepatische Tumore mit hepatischer Metastasierung	20
1.2. Bildgebende Verfahren zur Eingriffssteuerung	21
1.2.1. Die Cone-Beam-Computertomographie (CB-CT)	21
1.2.2. Probleme bei der CB-CT	24
1.3. Zielsetzung	25
2. Material und Methoden	27
2.1. Auswahl der Datensätze	27
2.2. Demographische Daten	27
2.2.1. Patientinnen und Patienten	27
2.2.2. Diagnosen	28
2.2.3. Transarterielle Therapieverfahren	29
2.2.4. Vortherapie vor Indexprozedur	30
2.3. Bildanalyse	34
2.3.1. Datensatzvorbereitung	34
2.3.2. Datenverarbeitung mittels CAVAREC-Algorithmus	35
2.3.3. Subjektive Bildauswertung	35
2.3.4. Statistische Analyse	47
3. Ergebnisse	50
3.1. Interraterreliabilität (IRR)	50
3.2. Qualitative Bildauswertung (Reading)	50
3.3. Ermittlung der optimalen Verarbeitungsstufe	57
3.4. Fazit	64
4. Diskussion	66
4.1. Einfluss des CAVAREC-Algorithmus auf die Bildschärfe	66
4.2. Direkte Einflussnahme auf die Bildschärfe während der CB-CT	68
4.3. Die nachträgliche Korrektur von Bewegungsartefakten	69
4.4. Die Anwendung von Algorithmen	70

4.5.	Der CAVAREC-Algorithmus.....	72
4.6.	Schlussfolgerung.....	75
4.6.1.	Ausblick	76
5.	Zusammenfassung	80
6.	Anhang	82
7.	Literaturverzeichnis.....	88
8.	Erklärung zum Eigenanteil	100
9.	Danksagung.....	101

0. Abkürzungsverzeichnis

^{166}Ho	Holmium 166
^{90}Y	Yttrium-90
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CAVAREC	(Cardiac) Vasculature Reconstruction Programm <i>dt.: Programm zur Rekonstruktion des Gefäßsystems</i>
CB-CT	Cone-Beam-Computertomographie <i>dt.: Kegelstrahl-Computertomographie</i>
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CRLM	Kolorektale Lebermetastasen
CT	Computertomographie
c-TACE	Konventionelle transarterielle Chemoembolisation
dCCC	Distales Cholangiozelluläres Karzinom
DEB-TACE	Drug-eluting-beads-TACE <i>dt.: arzneimittelfreisetzende Mikrosphären</i>
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FOLFOX	Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
FOV	Field of View <i>dt.: Sichtfeld</i>
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
hCCC	Hiliäres Cholangiozelluläres Karzinom
iCCC	Interhiliäres Cholangiozelluläres Karzinom
IRR	Interraterreliabilität
It.	Iteration
It. ₀	Iterationsstufe 0, Ursprungsdatensatz
It. _{Max}	Datensatz bei Maximalwert
LR	Leberresektion
LTX	Lebertransplantation
MA	Motion Artifact <i>dt.: Bewegungsartefakt</i>

MACA	Motion artifact correction algorithm <i>dt.: Algorithmus zur Korrektur von Bewegungsartefakten</i>
MARS	Motion artifacts reduction software <i>dt.: Software zur Reduzierung von Bewegungsartefakten</i>
mHAP-II	Modified hepatoma arterial embolisation prognostic II <i>dt.: Modifizierte Hepatom-Arterienembolisation Prognose II</i>
MIP	Maximumintensitätsprojektion
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NCA	Newly Created Artifacts <i>dt.: Neu generierte Artefakte</i>
PBV	Parenchymales Blutvolumen
pCCC	Perihiliäres Cholangiozelluläres Karzinom
PS	Performance Status <i>dt.: Patientenstatus</i>
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	Region of interest <i>dt.: Interessengebiet</i>
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SMART	Streak metal artifact removal technique <i>dt.: Technik zur Entfernung von Metallstreifen-Artefakten</i>
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
TARE	Transarterielle Radioembolisation
TT	To Target <i>dt.: zur Zielregion</i>
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VD	Vessel Depiction <i>dt.: Gefäßdarstellung</i>
VT	Vessel Tree <i>dt.: Gefäßbaum</i>

1. Einleitung

Die Leber ist das größte zentrale Stoffwechselorgan des Gastrointestinaltraktes. Mit einem Gewicht von 1,4 kg bis 1,8 kg ist sie die größte Drüse des Menschen. Sie unterteilt sich in zwei Lappen und ist auf ihrer dorsalen Fläche mit der Gallenblase verwachsen. Zusammen mit den ableitenden Gallenwegen bilden Leber und Gallenblase das hepatobiliäre System. Die Leber hat eine weiche und leicht verformbare Konsistenz, wodurch sie sich an ihre Umgebung im rechten Oberbauch gut anpassen kann. Im oberen Bereich ist sie entlang der Area nuda mit dem Zwerchfell verwachsen. Dies ermöglicht ihre Atemverschieblichkeit. Entlang ihrer intrahepatischen Blutgefäße und Gallengänge wird die Leber in acht Segmente unterteilt, welche bei Befundung, Diagnostik und Therapie im Mittelpunkt stehen (Gerhard Aumüller, 2014).

Die gesamtheitliche Funktion der Leber wird durch ihre vier charakteristischen Eigenschaften ermöglicht:

- (1) ihre topographische Anatomie
- (2) ihre intrahepatische anatomische Aufteilung
- (3) ihren histologisch einzigartigen Aufbau
- (4) eine Vielzahl an biochemischen bzw. physiologischen Prozessen

(Molino, 1991)

Zu diesen Prozessen zählen der Stoffwechsel von Makronährstoffen sowie die Regulierung des Blutvolumens. Sie unterstützt das Immunsystem, übernimmt die endokrine Kontrolle von Wachstumssignalen und regelt die Lipid- und Cholesterinhomöostase. Dabei dient sie sowohl als Energieproduzent, als auch als Energiespeicher und ist maßgeblich am Protein- und Aminosäurestoffwechsel beteiligt. Des Weiteren findet in ihr der Abbau von körperfremden Stoffen wie bspw. Medikamenten statt. Zusätzlich regelt sie durch den Harnstoffstoffwechsel die Entsorgung von stickstoffhaltigen Abfallprodukten aus dem Proteinabbau (Trefts et al., 2017).

Die Leber erhält nährstoffreiches Blut aus der V. portae hepatis und sauerstoffreiches Blut aus der A. hepatica propria. Makroskopisch betrachtet

verlaufen diese beiden Blutgefäße zusammen mit dem Ductus hepaticus als sog. Trias. Diese enden in den acht Lebersegmenten, von denen aus das gefilterte Blut über die Äste der Vv. hepaticae in die V. cava Inferior zugeführt wird. Mikroskopisch betrachtet unterteilen bindegewebige Fasern das Leberparenchym in die funktionelle Einheit der Leber: den Lobulus hepatis mit zentral gelegener V. centralis. Randständig zum Lobulus, in den periportal Feldern, verlaufen die zuführenden Aa. und Vv. interlobulares aus A. hepatica propria und V. portae hepatis zusammen mit den ableitenden Gallenwegen. Aa. interlobulares, Vv. interlobulares und die ableitenden Gallenwege bilden zusammen die Glisson-Trias. Über diese gelangt das zugeführte, sauerstoffreiche arterielle und nährstoffreiche venöse Blut gesammelt in die Lebersinusoiden, in welchen der Kontakt mit Hepatozyten, Kupffer-Zellen, Pit-Zellen und Ito-Zellen hergestellt wird. Ein Sinusoid entspricht im Aufbau einer erweiterten Kapillare mit diskontinuierlicher Endothelauskleidung, in welcher das arterielle und venöse Blut miteinander vermischt werden. Dieser interlobuläre Blutfluss wird über die sich zentral im Lobulus hepatis befindende V. centralis abgeleitet und verlässt im weiteren Verlauf über die Vv. hepaticae die Leber (Gerhard Aumüller, 2014).

Hinter jeder funktionellen Einheit der Leber verbirgt sich ein komplexes System, bei welchem die Beseitigung von Giftstoffen, die Produktion von Proteinen und die Aufrechterhaltung der metabolischen Homöostase im Mittelpunkt steht (Cheng et al., 2021). Zudem werden durch das im gesamten menschlichen Körper zahlenmäßig größte Vorkommen von phagozytischen Zellen Krankheitserreger, Bakterien, Viren und fremde Makromoleküle phagozytiert (Kubes and Jenne, 2018).

Hierfür wird das in den Sinusoiden zusammengeführte antigenreiche Blut konstant von antigenpräsentierenden Zellen und angereicherten Lymphozyten überwacht, sodass bei Bedarf mit einer schnellen Immunreaktion gegen eingedrungene Krankheitserreger reagiert werden kann. Falls nötig, werden frei zirkulierende Lymphozyten rekrutiert. Dieser immunologische Vorgang macht die Leber einzigartig im menschlichen Körper (Racanelli and Rehmann, 2006).

1.1. Erkrankungen der Leber

Auch wenn die Leber unter geeigneten Bedingungen zu einer raschen Immunreaktion fähig ist, ist sie grundsätzlich immuntolerant bzw. entzündungshemmend veranlagt. Allerdings kann ein anhaltender Entzündungszustand zu intrahepatischen Gewebeschäden bzw. Umbauprozessen führen, weshalb eine chronische Infektion mit anhaltender Inflammation auch zu einer Leberzirrhose und letztlich zu einer tumorösen Erkrankung führen kann (Kubes and Jenne, 2018).

Ebenso nimmt psychosozialer Stress Einfluss auf die Entzündungsreaktion der Leber, wodurch die Wahrscheinlichkeit an einer chronischen Virushepatitis, Leberzirrhose oder an einem Leberzellkarzinom zu erkranken steigt (Vere et al., 2009).

Des Weiteren kann eine Beeinträchtigung der Lebergesundheit durch akute oder chronische Alkoholintoxikation ausgelöst werden. Hierbei reicht das klinisch-histologische Spektrum von einer Steatose über eine Zirrhose bis hin zu einem Karzinom auf Grundlage der Zirrhose (Dunn and Shah, 2016).

Die am häufigsten auftretenden malignen Lebererkrankungen sind das hepatozelluläre Karzinom (HCC), das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) und das in die Leber metastasierte kolorektale Karzinom (Kamohara and Kanematsu, 2000). Hierbei bezeichnet man das HCC und das CCC als die primären malignen Lebertumore wohingegen die Metastasierung von anderen Primärtumoren in die Leber als sekundäre Lebertumore bezeichnet wird (Soysal and Kollmar, 2021) (Giraud et al., 2021).

1.1.1. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC)

Beim HCC liegt eine maligne Entartung der Hepatozyten mit schlechter Prognose vor (Chidambaranathan-Reghupaty et al., 2021). Da das HCC klinisch häufig unauffällig verläuft, wird es oftmals erst im fortgeschrittenen Stadium

diagnostiziert (Dong et al., 2022). Als Hochrisikofaktor für das HCC gilt eine vorbestehende Zirrhose (Dong et al., 2022) (Akateh et al., 2019). Insbesondere für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sind die Behandlungsmöglichkeiten äußerst begrenzt (Li et al., 2015). Dementsprechend besteht die beste Chance zur Genesung des HCC darin, es frühestmöglich zu erkennen, idealerweise bei noch asymptomatischen Patienten mit möglichst guter Leberfunktion. (Ayuso et al., 2018).

Die aktuelle HCC-Diagnostikempfehlung ist in der S3-Leitlinie zum hepatozellulären Karzinom und den biliären Karzinomen des Leitlinienprogramms der Onkologie aufgeführt. Der darin empfohlene diagnostische Ablauf basiert in erster Linie darauf, die strukturellen Auffälligkeiten im Leberparenchym (Raumforderungen) mittels Bildgebung zu erfassen und zu vermessen. Hierbei soll zur initialen Risikoeinschätzung eine Sonographieuntersuchung angewendet werden. Neben der Möglichkeit der histologischen Sicherung kann das HCC auch anhand seiner charakteristischen Kontrastmitteldynamik, bestehend aus einer arteriellen Hypervaskularisation und dem Auswaschen in der portalvenösen bzw. spätvenösen Phase entweder im kontrastverstärkten MRT oder bei der Kontrastmittelsonographie, diagnostiziert werden. Bei einem unklaren MRT-Befund sollte ein triphasisches CT oder eine zusätzliche Kontrastmittelsonographie unterstützend zur Befundung herangezogen werden (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024).

Liegen Läsionen kleiner als 1,0 cm im Durchmesser vor, werden in Dreimonatsintervallen Verlaufskontrollen mittels kontrastverstärktem Schnittbildverfahren empfohlen. Bei Leberherden größer als 1,0 cm und untypischem Kontrastmittelverhalten erfolgt bei einer kurativen Behandlungsindikation eine weitere kontrastmittelverstärkte Bildgebung mittels CT und/ oder Kontrastmittelsonographie. Besteht hingegen kein kurativer Behandlungsansatz, sollte eine Biopsie erfolgen (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024).

In vielen Fällen reicht das entsprechende Kontrastmittelverhalten einer HCC-suspekten Läsion in der Bildgebung zur Diagnosestellung eines HCC. Die damit

einhergehende Stadieneinteilung (Staging) des HCC erfolgt sowohl mittels TNM-Klassifikation, als auch über die klinisch häufig verwendete Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Klassifikation (BCLC) (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024) (Reig et al., 2022b). Gegenüber der TNM-Klassifikation berücksichtigt die BCLC zusätzlich zur Tumorausbreitung den Allgemeinzustand des Patienten (Eastern Cooperative Oncology Group/ Performance Status (ECOG/ PS)) sowie die Child-Pugh Kriterien, welche die eingeschränkte Leberfunktion nach Schweregrad der Symptome klassifizieren (Reig et al., 2022b).

Der therapeutische Algorithmus ist mit dem BCLC-Stadium verknüpft und unterteilt sich in fünf Stadien:

- Stadium 0 (PS 0; Child-Pugh A)
- Frühstadium A (PS 0; Child-Pugh A)
- Intermediärstadium B (PS 0; Child-Pugh B)
- Fortgeschrittenes Stadium C (PS 1-2; Child-Pugh B)
- Terminales Stadium D (PS >2; Child-Pugh C)

(Reig et al., 2022b)

Bei allen fünf Stadien unterscheiden sich der jeweilige Therapieansatz und die damit einhergehende zu erwartende Überlebensrate. Bei kurativ zu therapierenden HCC-Läsionen wird in der Regel eine Lebertransplantation (LTX) angestrebt (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024).

Grundvoraussetzung für einen kurativen Therapieansatz sind fehlende extrahepatische Manifestationen (cN0M0) sowie keine makrovaskuläre Gefäßinvasion (cV0). Diese Kriterien legen individuell fest, ob eine LTX umgehend in Betracht gezogen wird (innerhalb der Kriterien) oder eine neoadjuvante Therapie bzw. ein Downstaging vorab erfolgen sollte (außerhalb der Kriterien) (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024) (Mazzaferro et al., 2011) (Mazzaferro et al., 2009) (Yao et al., 2001).

Stadium 0 (BCLC 0) wird definiert durch eine singuläre HCC-Läsion mit einem Durchmesser kleiner als 2,0 cm bei erhaltener Leberfunktion. Bei regelrechtem portalem Blutdruck wird eine R0-Leberresektion (LR) der singulären Läsion

angestrebt. Im Falle einer portalen Hypertension (z.B. bei einer vorliegenden Zirrhose) ist dann eine LTX zu empfehlen, wenn dieser keine Kontraindikation vorliegt. Falls eine Kontraindikation zur LTX vorliegt, wird neoadjuvant eine Ablationstherapie empfohlen. Die Ablationstherapie findet ebenso Anwendung, wenn im Stadium BCLC 0 insgesamt keine LTX möglich ist (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024) (Reig et al., 2022b).

BCLC A beinhaltet das Vorkommen einer Läsion kleiner 5,0 cm im Durchmesser oder maximal drei Läsionen, jeweils im Durchmesser kleiner als 3,0 cm bei erhaltener Leberfunktion. Die Therapieansätze von BCLC A folgen schematisch denen des Stadiums BCLC 0 und streben beim kurativ zu therapierenden HCC ebenso die LTX an. Bei Vorkommen einer singulären Läsion und bei Abwesenheit einer portalen Hypertonie wird neoadjuvant eine R0-LR empfohlen, wohingegen bei einer portalen Hypertension bei geltender Indikation primär eine LTX angestrebt werden soll. Bei Komorbiditäten, welche einer operativen Therapie im Wege stehen, wird eine Ablationstherapie empfohlen. Die Therapieansätze von BCLC A streben bei mehreren Läsionen – abhängig von Komorbiditäten – eine LTX bzw. eine Ablationstherapie an (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024) (Reig et al., 2022b).

Die Gleichwertigkeit der Therapieergebnisse im Stadium BCLC 0/ BCLC A zwischen LR und Ablationstherapie hängt im Wesentlichen von der Tumoranzahl sowie der Größe und dem Grad der Leberfunktionsstörung ab (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024) (Cucchetti et al., 2014). Ebenso sind auch mittelgroße ($> 3,0 \text{ cm} < 5,0 \text{ cm}$) HCC-Läsionen, welche noch dem Stadium BCLC A unterliegen, effektiv mittels Ablationstherapie in Kombination mit einer transarteriellen Chemotherapie (TACE) als Bridging bzw. Downstaging therapierbar (Hoffmann et al., 2014). Die neuere Mikrowellenablationstherapie (MWA) bietet hierfür eine vielversprechende Alternativtherapie zur Radiofrequenzablationstherapie (RFA), da sie in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle bessere onkologische Ergebnisse erzielt (Spiliotis et al., 2021).

Betrachtet man im Stadium BCLC 0/ BCLC A die posttherapeutische rezidivfreie Überlebensrate, bringt die LR bessere Langzeitergebnisse mit sich als eine

lokale Ablationstherapie. Ein Unterschied im Gesamtüberleben (Overall survival) ergibt sich dabei allerdings nicht. Darüber hinaus erzeugt die alleinige LR auch ein besseres onkologisches Ergebnis als die Kombination aus Ablationstherapie und TACE (Shin et al., 2021).

Scheitern die kurativen Therapiekonzepte von BCLC 0 und BCLC A oder erbringen nicht den gewünschten Behandlungserfolg, können für einzelne HCC-Läsionen mit einem Durchmesser bis zu 8,0 cm transarterielle Verfahren durchgeführt werden. Bei erfolgreichem Downstaging des Primärtumors könnte anschließend eine LTX durchgeführt werden (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024) (Reig et al., 2022a).

Bei den transarteriellen Embolisatonstherapien werden verschiedene technische Ansätze unterschieden:

- (1) die transarterielle Embolisation (TAE)
- (2) die konventionelle transarterielle Chemoembolisation (c-TACE)
- (3) die TACE mit medikamentenfreisetzenden Mikrosphären (Beads) (DEB-TACE)
- (4) die transarterielle Radioembolisation (TARE) bzw. selektive interne Radiotherapie (SIRT)

(Gnutzmann et al., 2018) (Mouli and Goff, 2017)

Im Intermediärstadium B (BCLC B) tritt erstmalig die palliative Therapie in den Vordergrund. Definiert wird dieses Stadium durch ein nicht resektables, multinoduläres HCC bei noch erhaltener Leberfunktion und ohne tumorbedingte Symptome einer Gefäßinvasion oder extrahepatischen Ausbreitung (Raoul et al., 2019) (Sieghart et al., 2015) (Lammer et al., 2010) (Lo et al., 2002) (Llovet et al., 1999).

Auch im Stadium B kann eine LTX analog zu den Stadien BCLC 0 und BCLC A als Kurativtherapie erfolgen, wenn hierzu die entsprechenden Transplantationskriterien erfüllt sind. Andernfalls gelten transarterielle Therapiekonzepte als Mittel der Wahl. Diese Therapiekonzepte setzen jedoch eine erhaltene Leberfunktion voraus. (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024) (Golfieri et al., 2014).

Das gesamte transarterielle Therapiespektrum macht sich die Perfusion durch die Leberarterie zu Nutze (Gnutzmann et al., 2018). Aus dieser entnimmt das hypervaskularisierte HCC sein komplettes Versorgungsvolumen, während Hepatozyten vorwiegend über die Pfortader mit Blut versorgt werden (Tsochatzis et al., 2014).

Ziel der Embolisationsbehandlungen ist es, eine Tumorphoxie bzw. -ischämie mit anschließender Nekrose zu erzielen. Unter der TAE versteht man die selektive Embolisation tumorzuführender Gefäße. Wie alle transarteriellen Verfahren ist die TAE kathetergestützt. Hierbei soll durch Embolisation eine subtotale Stase im Gefäßbett des Tumors erzeugt werden um den antegraden Blutzufluss kontrolliert zu unterbrechen. Bei diesem Verfahren stehen verschiedene Embolisations-Partikel mit unterschiedlichen Eigenschaften (resorbierbar, nicht resorbierbar) und Größen (40-1200 µm) zur Verfügung (Mahnken, 2014).

Bei einer Chemoembolisation wird neben dem gefäßverschließenden Effekt zusätzlich noch ein zytotoxischer Effekt durch die lokale Abgabe eines additiven Chemotherapeutikums eingesetzt und somit noch wirkungsvoller gestaltet (Tsochatzis et al., 2014).

Bei der c-TACE wird die Technik der Embolisation mit einem ölhaltigen Kontrastmittel (z.B. Lipiodol®) mit der Verabreichung eines Chemotherapeutikums kombiniert, um eine zytotoxische und ischämische Wirkung (Nekrose) zu erzielen (Ghanaati et al., 2021) (Raoul et al., 2019) (Lencioni et al., 2016). Das Verfahren kann neben der Indikation im BCLC B Stadium bereits im Stadium BCLC A eingesetzt werden, wenn kurative Behandlungen nicht möglich sind oder eine Tumorverkleinerung vor einer Transplantation angestrebt wird (Chang et al., 2020).

Die DEB-TACE ist eine Weiterentwicklung der c-TACE mit dem Unterschied, dass das Chemotherapeutikum an Mikrosphären gebunden vorliegt (Melchiorre et al., 2018). Direkte Vergleichsstudien zwischen DEB-TACE und c-TACE zeigten keine eindeutigen Unterschiede, weshalb die DEB-TACE gegenüber der c-TACE als gleichwertiges Verfahren angesehen werden kann (Raoul et al., 2019) (Sieghart et al., 2015) (Golfieri et al., 2014) (Lammer et al., 2010). Die DEB-

TACE führt allerdings zur Verringerung der mit der c-TACE ausgelösten Toxizität (Sieghart et al., 2015). Die medikamentenfreisetzenden Mikrosphären setzen die Chemotherapeutika kontrollierter in der Zielläsion frei, wodurch von einer konstanteren Pharmakokinetik ausgegangen wird (Raoul et al., 2019) (Melchiorre et al., 2018). Im Vergleich zur c-TACE birgt sie jedoch ein erhöhtes Risiko für vaskuläre oder biliäre Komplikationen (Chang et al., 2020). Bei Patienten, die innerhalb von sechs Wochen zwei DEB-TACE Behandlungen bekommen, ist eine signifikant verbesserte Tumorschrumpfung zu beobachten, als bei einer einmaligen Behandlung (Syha et al., 2012). Hierbei sind bildgebende Verfahren bei der Fragestellung nach einer zeitnahen Re-Intervention hilfreich (Syha et al., 2016b). Um eine Aussage zur Überlebensrate von HCC-Patienten, die sich einer DEB-TACE unterzogen haben, treffen zu können, kann beispielsweise der modified hepatoma arterial embolisation prognostic II (mHAP-II) score herangezogen werden (Peisen et al., 2020).

Die TARE/ SIRT findet Anwendung bei inoperablen Lebertumoren sowie chemotherapierefraktären Lebermetastasen (Sangro et al., 2011) (Sato et al., 2008). Dabei handelt es sich um eine Kombination aus Embolisation und Strahlentherapie im transarteriellen Verfahren ohne dabei in der Regel eine komplette Stase zu erzeugen (Casadei Gardini et al., 2018). Die möglichen tumordestruierenden Wirkstoffe sind dabei die radioaktiven Isotope Yttrium-90 (^{90}Y) oder Holmium 166 (^{166}Ho), welche jeweils in Mikrosphären (Glasmatrix oder Harz) gebunden transarteriell in die Tumorkläsion eingebracht werden (Kühnel et al., 2024) (Sangro et al., 2011). Bei ^{90}Y handelt es sich um einen β -Strahler mit geringer Reichweite von wenigen Millimetern in Gewebe (Teichgräber and Gebauer, 2017) (Sato et al., 2008). Aufgrund der Behandlungserfolge unterliegt die Anwendung der TARE/ SIRT einer stetigen Zunahme (Thoduka et al., 2023).

Scheitern transarterielle Verfahren im Stadium BCLC B oder ist das Tumolvolumen zu ausgedehnt bzw. hat eine Invasion in die Pfortader stattgefunden, wird die palliative Systemtherapie analog zu Stadium C (BCLC C) empfohlen (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024). Die palliative Therapie sieht hierbei die systemische Therapie mit mehreren Substanzen bzw. Kombinationen

vor und ist in Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie gegliedert (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024) (Reig et al., 2022b) (Galle et al., 2017).

Im terminalen Stadium D (BCLC D) wird die Therapie aufgrund der schlechten Leberfunktion symptombezogen in palliativer Intention individuell angepasst (Reig et al., 2022b).

1.1.2. Das cholangiozelluläre Karzinom (CCC)

Der zweithäufigste, primär maligne Lebertumor ist das CCC. Bei ihm liegt die Entartung der gemeinsamen Vorläuferzellen von Hepatozyten und Cholangiozyten vor (Moazzami et al., 2020). Die Prognose des CCC ist insgesamt schlecht. Es ist schwierig zu therapieren und rezidiert häufig (Hrudka et al., 2019) (Harder and Blum, 2002).

Das CCC ist ein Sammelbegriff für eine Vielzahl maligner Krankheitsbilder. Die Typisierung erfolgt nach der anatomischen Lokalisation und gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation in das intrahepatische CCC (iCCC), den Klatskin-Tumor/perihiliäre CCC (pCCC), das distale CCC (dCCC) und das Gallenblasenkarzinom. Das iCCC wird zusätzlich in small duct type und large duct type unterschieden (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024) (Hrudka et al., 2019) (Harder and Blum, 2002).

Die aktuelle CCC-Diagnostikempfehlung ist in der S3-Leitlinie zum hepatozellulären Karzinom und den biliären Karzinomen des Leitlinienprogramms der Onkologie aufgeführt. Zur initialen Einschätzung genügt die sonographische Untersuchung. Bestätigt sich hierbei der Verdacht eines CCC, wird mittels mehrphasigem kontrastverstärktem Staging-CT die kurative oder palliative Behandlungsindikation festgelegt. Die kurative Therapie sieht nach bildgebender Diagnosesicherung durch ein kontrastverstärktes MRT und der histologischen Diagnosesicherung die operative Therapie des CCC vor. Im Falle einer palliativen Behandlungsindikation soll die eigentliche Therapie

ebenfalls nach histologischer Diagnosesicherung erfolgen (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024).

Der einzige kurative Therapieansatz für das CCC ist die komplette chirurgische Resektion des Tumors im Gesunden. Insofern sollte nach Möglichkeit eine vollständige Resektion des Tumors im Gesunden angestrebt werden. Allerdings ist dies aufgrund der Lagebeziehung sowie der Invasion des Tumors im Bereich des Leberhilus technisch oft nicht möglich. Die operative Technik hierzu ist abhängig von der Lage des Tumors im Gallenwegsystem und erfordert gegebenenfalls eine relativ extensive LR (z.B. erweiterte Hemihepatektomie rechtsseitig) (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024) (Dondossola et al., 2020) (Heinrich and Lang, 2015).

Im Verhältnis gesehen tritt das iCCC häufiger auf als die extrahepatischen CCC. Da beim iCCC kaum klinische Symptome oder offensichtliche Risikofaktoren vorliegen, wird es meistens erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, weshalb eine kurative chirurgische Resektion oft nicht mehr möglich ist (Kloeckner et al., 2014).

Die kombinierte Gabe von Durvalumab, Gemcitabin und Cisplatin ist derzeit die einzige zugelassene systemische Palliativtherapie bei einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCC, wodurch die durchschnittliche Überlebenszeit auf 12 Monate ansteigen kann (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2024) (Jödicke et al., 2020).

In diesen Fällen können lokoregionale Embolisationskonzepte wie TAE, TACE oder TARE/SIRT mit dem Ziel das Tumorwachstum zu verzögern um schließlich die Gesamtüberlebenszeit zu verlängern, durchgeführt werden (Morawitz et al., 2023). Zudem kann die Ablationstherapie insbesondere für das inoperable iCCC eine gleichwertige Alternative zur Embolisierungstherapie darstellen (Izzo et al., 2019) (Mönkemüller et al., 2014).

1.1.3. Das metastasierte kolorektale Karzinom

Das kolorektale Karzinom ist eine der am häufigsten verbreiteten malignen Erkrankungen weltweit. Sein klinischer Verlauf wird im Wesentlichen über das Stadium des Primärtumors und das Vorhandensein von Fernmetastasen definiert, welche bevorzugt in der Leber entstehen (Baghdadi et al., 2022) (Hatoum et al., 2011) (Haddad et al., 2005).

Die Klassifikation des Primärtumors und seiner Metastasen erfolgt gemäß der TNM-Klassifikation und wird anhand der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in fünf Stadien zusammengefasst (0-IV). Fernmetastasen sind im Stadium IV vorhanden (Keck et al., 2022).

Nach wie vor ist die chirurgische Therapie von malignen Tumoren oder Metastasen der Leber maßgeblich für einen kurativen Behandlungsansatz. Neue Therapiekonzepte umfassen mitunter eine Vielzahl an neoadjuvanten und adjuvanten Strategien um die Überlebensrate zu erhöhen bzw. eine Resektion von Lebermetastasen zu ermöglichen (Krul et al., 2022) (Petrowsky et al., 2020) (Primrose, 2010).

Die Therapiestruktur im Stadium IV unterteilt sich in primär resektable Metastasen und nicht primär resektable Metastasen. Liegen Metastasen vor, welche primär resektabel sind, wird eine Resektion umgehend durchgeführt. Sind Metastasen nicht primär resektabel kann eine Resektion nach erfolgreicher dreimonatiger FOLFOX-Konversionstherapie (Chemotherapie-Schema aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin) angestrebt werden (Hernandez Dominguez et al., 2023) (Hofheinz and Stintzing, 2020).

Bei Auftreten einer Fernmetastasierung liegt in 19% eine hepatische Metastasierung vor (Leitlinienprogramm-Onkologie, 2025).

Bei fehlender Möglichkeit einer Resektion der Lebermetastasen bzw. bei palliativer Therapie spielen leberspezifische transarterielle Verfahren eine Rolle: Ziel ist dabei eine lokale Tumorkontrolle mit Reduktion der Tumorlast ohne Nebenwirkungen einer systemischen Chemotherapie zu erzeugen und über

einen Wechselrhythmus von Induktions- bzw. Erhaltungstherapie und Therapiepausen die Überlebensrate bei bestmöglicher Lebensqualität zu steigern (Hofheinz and Stintzing, 2020).

Die TACE und TARE/SIRT kann bei leberdominierenden kolorektalen Lebermetastasen (CRLM) oder nach operativem Versagen bzw. nach systemischer Chemotherapie angewendet werden (White et al., 2019) (Townsend et al., 2016) (Massmann et al., 2015). Patienten mit CRLM können von einer TARE/ SIRT insbesondere bei guter Leberfunktion und der Anwendung des Partitionsmodells zur Dosiskalkulation profitieren (Schaefer et al., 2022).

Die Anwendbarkeit der TARE/ SIRT in Kombination mit der Erstlinienchemotherapie (FOLFOX) wurde in der Vergangenheit ausgiebig im Rahmen der randomisierten Studien FOXFIRE, SIRFLOX und FOXFIRE-Global untersucht und die Ergebnisse denen aus einer alleinigen FOLFOX-Therapie gegenübergestellt. Übereinstimmend kamen die Studien zu dem Ergebnis, dass bei der Erstlinientherapie von CRLM die Ergänzung um eine TARE/ SIRT keine Verbesserung in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit erreicht. Die TARE/ SIRT wird deshalb nicht als Erstlinientherapie empfohlen (Wolstenholme et al., 2020) (Wasan et al., 2017).

1.1.4. Das metastasierte Aderhautmelanom

Das Aderhautmelanom ist die häufigste maligne Erkrankung des Auges. Je nach Primärtumorgroße bzw. Mutationsstatus entwickeln 20 % bis 50 % der an einem Aderhautmelanom erkrankten Menschen im Verlauf zusätzlich eine Metastasierung in die Leber. Die Leber ist hierbei das prognoseführende Organ. Abhängig von der Ausdehnung der hepatischen Metastasierung liegt die mittlere Überlebenszeit nach Entdeckung der Lebermetastasen bei circa 15 Monaten, weshalb leberdirektionale Therapien eine große Rolle spielen (Mathis et al., 2018).

Da systemische Chemotherapien überwiegend ein schlechtes Ansprechen zeigen, haben lokoregionale transarterielle Therapiealternativen wie die TACE oder die TARE/ SIRT einen hohen Stellenwert (Rowcroft et al., 2020) (Ho and McCormack, 2018).

Eine wirksame Therapie zur Behandlung von hepatischen metastasierten Aderhautmelanomen ist neben der SIRT die Chemosaturation mittels perkutaner hepatischer Perfusion mit Melphalanflufenamid (Melphalan). Hierbei können durchschnittliche Gesamtüberlebensraten von ca. 20 Monaten erreicht werden (Meijer et al., 2021) (Artzner et al., 2019).

1.1.5. Weitere extrahepatische Tumore mit hepatischer Metastasierung

Neben den oben genannten Tumoren mit Metastasierung in die Leber gibt es weitere extrahepatische Primärtumore, welche Lebermetastasen aufweisen können.

Betrachtet man die Überlebensraten von Patienten mit anderweitig lokalisierten Primärtumoren (u.a. Speiseröhre, Magen, Dünndarm, Haut, Blase, Lunge, Pankreas oder Dickdarm) mit zeitgleicher Metastasierung in die Leber, ist diese signifikant verringert gegenüber den Patienten mit Primärtumor ohne Lebermetastasen (Horn et al., 2020).

Auch bei diesen Lebermetastasen können leberspezifische transarterielle Therapieverfahren angewendet werden. Die Datenlage hierzu beschränkt sich aber größtenteils auf retrospektiven Studien, sowie Daten aus Registerstudien (Kiszka and Karczmarek-Borowska, 2017) (de Mestier et al., 2017) (Gruber-Rouh et al., 2016) (Vogl et al., 2015).

1.2. Bildgebende Verfahren zur Eingriffssteuerung

Für die Bildgebung der Leber wird die duale Blutversorgung bestehend aus Blutversorgung aus der V. portae hepatis und der A. hepatica genutzt, um Läsionen zu charakterisieren und identifizieren zu können (Ariff et al., 2009).

Dabei sind die am häufigsten eingesetzten Bildgebungstechnologien die Magnetresonanztomographie (MRT) in Kombination mit Kontrastmittelgabe, sowie die mehrphasige Computertomographie (CT). Bei beiden Verfahren kann auf eine zusätzliche Biopsie der Leber häufig verzichtet werden, wenn das radiologische und klinische Bild charakteristisch für die jeweilige Erkrankung ist. Dies trifft insbesondere auf das HCC zu. Bei diesem ist ein charakteristischer arterieller Wash-In bzw. venöser Wash-Out zu beobachten (Soysal and Kollmar, 2021).

Zur Durchführung der transarteriellen Verfahren werden klassischerweise Angiographieanlagen mit digitaler Subtraktionsangiographie (DSA)-Funktion verwendet.

1.2.1. Die Cone-Beam-Computertomographie (CB-CT)

Für die Steuerung von transarteriellen Embolisationsverfahren zur Behandlung von Lebertumoren gewinnt neben der DSA zunehmend die CB-CT an Bedeutung. Diese ist mit gängigen Schnittbildverfahren vergleichbar und kann bei perkutanen transarteriellen Interventionen direkt am Angiographiegerät erstellt werden (Schraml et al., 2015).

Die CB-CT ermöglicht durch ihre genaue dreidimensionale Darstellung sowohl der Gefäßstrukturen als auch der Tumorläsionen eine Verbesserung der Befunderhebung, der Diagnosestellung und dadurch einen erhöhten technischen Erfolg bei Interventionen. Davon profitiert insbesondere die Eingriffssteuerung bei der TACE oder TARE/ SIRT (Bapst et al., 2016) (Syha et al., 2015) (Angle, 2013).

1.2.1.1. Technische Grundlagen der CB-CT

Die CB-CT ist ein bildgebendes Verfahren zur Generierung von dreidimensionalen Schnittbildern. Geräte zur CB-CT Bildgebung sind in der Regel modifizierte Angiographieanlagen. Sie bestehen aus einem C-Bogen mit Röntgenröhre als Strahlenquelle und einem gegenüberliegenden Flachdetektor (Tacher et al., 2015).

Durch die Rotation der Strahlenquelle mit dem gegenüberliegenden Flachdetektor um die Region of Interest (ROI) werden zweidimensionale Datensätze aus vielen verschiedenen Angulationen erzeugt, aus denen ein dreidimensionaler Datensatz berechnet wird (Bapst et al., 2016). Durch den modifizierten Flachdetektor wird eine höhere Bildrate mit besserer Auflösung bei einem höheren Dynamikbereich und verbesserter Linearität erreicht als bei Detektoren herkömmlicher CTs (Ning et al., 2000).

Der hierfür benötigte Rotationswinkel des C-Bogens beträgt $\geq 200^\circ$, dauert fünf bis 20 Sekunden und liefert 30 bis 60 Bilder pro Sekunde aus denen ein Field of View (FOV) von bis zu 30 cm x 40 cm bei einer isotropen Auflösung von 150 μm x 150 μm generiert wird. Durch die rekonstruierten Schnittbilder liefert die CB-CT mehr Informationen als die herkömmliche zweidimensionale DSA. Die CB-CT Bilder dienen sowohl der Befunderhebung als auch der Eingriffssteuerung bei verschiedenen Verfahren der interventionellen Radiologie (Tacher et al., 2015).

Ähnlich wie bei klassischen Schnittbildverfahren wie der CT oder der MRT, kann bei der CB-CT Untersuchung intraarteriell oder intravenös Kontrastmittel appliziert werden, um durch eine unterschiedliche Kontrastmittelaufnahme den Gewebekontrast zu erhöhen (Tacher et al., 2015). Dies geschieht häufig über einen direkten Katheterzugang ins Zielgefäß (Leberarterie) (Bapst et al., 2016). Hierbei wird für eine CB-CT Aufnahme ein verdünnter Kontrastmittelbolus von bis zu 15 ml verabreicht. Die resultierende Strahlenexposition liegt dabei zwischen 3 mSv und 10 mSv (Floridi et al., 2014). Das bei einer tumorösen Läsion der Leber typische Muster entsteht durch das in der arteriellen Kontrastmittelfase

vermehrte Aufnahmen von Kontrastmittel (Wash-In) ins Tumorgewebe verglichen mit dem umgebenden gesunden Lebergewebe. (Ayuso et al., 2018).

Beim Patienten werden in der Regel während der Bildakquise die Arme über dem Kopf gelagert. Zudem erfolgt die Akquise unter Atemstopp, wobei der Patient gebeten wird für einen Zeitraum von bis zu 15 Sekunden die Luft anzuhalten. Währenddessen wird das Kontrastmittel über einen 4F- oder 5F-Angiographiekatheter mit bis zu 4 ml/s appliziert (Lucatelli et al., 2015).

Wird ein CB-CT Datensatz ohne Kontrastmittel (Nativechnik) und ein Datensatz nach intraarterieller Kontrastmittelapplikation aufgenommen, so können daraus funktionelle Parameter errechnet werden: Das parenchymale Blutvolumen (PBV) wird errechnet mittels des Vergleichs eines nicht kontrastierten Maskenlaufs und eines kontrastverstärkten Füllungslaufs nach arterieller Kontrastmittelfase. Die Auswertung erfolgt über eine Post-Processing-Workstation. PBV-Karten liefern dabei zusätzlich zu anatomischen auch funktionelle Informationen zur Perfusion von Leberläsionen im untersuchten FOV (Rathmann et al., 2017).

1.2.1.2. Anwendungsgebiete der CB-CT

Bei transarteriellen Embolisationsverfahren mit oder ohne Medikamentenapplikation (TAE, c-TACE und DEB-TACE) kann die Anwendung der CB-CT bereits vor dem eigentlichen therapeutischen Schritt der Intervention hilfreich sein, um Läsionen präzise zu erkennen und zu charakterisieren (Floridi et al., 2014). So kann die Anzahl und Lage von Tumorfeeder-Gefäßen genau erfasst und eine darauf stützende Eingriffsplanung gestaltet werden (Lucatelli et al., 2015). Ebenso kann bei der periinterventionellen Kontrolle Resttumorgewebe präzise erkannt werden, wodurch sich die Möglichkeit der umgehenden Reintervention noch in der gleichen Behandlungssitzung ergibt (Angle, 2013).

Durch den zusätzlichen Einsatz des PBV-CB-CT lassen sich mehr Tumore wiedererkennen als mit der herkömmlichen DSA bei gleichzeitiger erheblicher Steigerung der Behandlungseffizienz (Peisen et al., 2021). PBV-CB-CT

ermöglichen neben dem eigentlichen Bilddatensatz Aussagen bezüglich der Tumorperfusion und des mittelfristigen Tumoransprechens. Bei residualer Tumorperfusion nach Embolisation zeigt sich im mittelfristigen Intervall (bis 3 Monate) ein schlechteres Tumoransprechen. Dies kann zur zeitnahen Planung einer Reintervention berücksichtigt werden (Ruff et al., 2021) (Syha et al., 2016a) (Syha et al., 2016b). Durch PBV-Messungen direkt nach transarteriellen Embolisationsverfahren konnte eine merklich reduzierte Tumorperfusion festgestellt werden, wodurch der posttherapeutische Behandlungserfolg objektiv beurteilt werden kann (Vogl et al., 2016).

Als ebenso vorteilhaft erweist sich der Einsatz der CB-CT bei der TARE/ SIRT. Dabei ist die CB-CT bei der angiographischen Bestimmung der Gefäßversorgung bestimmter Segmente der alleinigen Zuordnung mittels DSA überlegen und kann in Kombination mit PBV-Karten das jeweilige Zielvolumen innerhalb der Leber auf verschiedene Katheterpositionen genau bestimmen bzw. aufteilen (Zitzelsberger et al., 2018) (Grözinger et al., 2016).

PBV-Karten während der TARE/ SIRT verbessern die Erkennbarkeit kleinerer intrahepatischer Läsionen und erlauben eine Vorhersage der posttherapeutischen Verteilung von ^{90}Y -Mikrosphären (Weissinger et al., 2020).

1.2.2. Probleme bei der CB-CT

Wie bei grundsätzlich allen bildgebenden Verfahren können auch bei der CB-CT Bildartefakte auftreten. Diese können während der einige Sekunden dauernden Bildakquise auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden:

- (1) aktive Bewegungen mit und ohne Repositionierung
- (2) Atemverschieblichkeit der Leber bei mangelnder Atemkontrolle
- (3) Fremdkörper
- (4) Technische Gründe (z.B. elektronisches Rauschen)

Die entstehenden Artefakte können bei entsprechender Lage in den für die Befundung wichtigen Bildanteilen die Befundung und Diagnosestellung negativ beeinträchtigen, wodurch unter Umständen die therapeutische Verwendbarkeit der Bilder erheblich reduziert wird.

1.3. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll mit Hilfe des (Cardiac) Vasculature Reconstruction Programms (CAVAREC, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) untersucht werden, ob Bewegungsartefakte der CB-CT-Aufnahmen der Leber mit Hilfe von CAVAREC reduziert und so der diagnostische Wert der Bilder verbessert werden kann. Dieser vaskuläre Rekonstruktionsalgorithmus wurde von der Firma Siemens entwickelt und soll eine tomographische Bildrekonstruktion von bewegten Objekten ermöglichen. Dabei erkennt/ schätzt CAVAREC automatisch die Objektbewegung aus den aufgenommenen Projektionsbildern, welche für die 3D-Bildrekonstruktion kompensiert werden soll. Der Rekonstruktionsalgorithmus findet Anwendung bei Objekten mit hohem Kontrast wie Gefäßen, die direkt mittels Kontrastmittel dargestellt werden. Ursprünglich wurde CAVAREC zur Kompensation von Bewegungsartefakten bei 3D-Herzbildgebungsstudien entwickelt (Schultz et al., 2015) (Rohkohl et al., 2010) (Rohkohl et al., 2009).

Die subjektive Veränderung der Bildschärfe vor und nach Anwendung des Algorithmus bei CB-CT Untersuchungen der Leber wird durch fachkundiges Personal der Interventionellen Radiologie evaluiert und anhand mehrerer visueller Kriterien graduell bewertet. Ziel ist die Beurteilung einer möglichen Verbesserung des Bildeindrucks, sowie die mögliche Feststellung einer subjektiven Erhöhung der diagnostischen Sicherheit zur Darstellung von intrahepatischen Gefäßen bzw. zur Identifikation von Tumorerkrankungen.

Ferner soll begleitend zu diesen visuellen Kriterien die Entstehung neuer Artefakte durch den Algorithmus untersucht und ebenfalls graduell bewertet

werden. Diese neu entstehenden Artefakte können dem diagnostischen Mehrwert durch den Algorithmus entgegenlaufen und sind deshalb wichtig für den visuellen Gesamteindruck.

2. Material und Methoden

Die Durchführung der vorliegenden Dissertationsschrift wurde am 20.10.2020 durch die Ethik-Kommission unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. Karl Jaschonek bedenkenlos genehmigt. Das Aktenzeichen lautet: 820/2020BO2.

2.1. Auswahl der Datensätze

In der vorliegenden Dissertationsschrift wurden die CB-CT Datensätze von 70 Patienten untersucht. Alle Patienten hatten die klinische Indikation zur transarteriellen Therapie (c-TACE, DEB-TACE oder TARE/ SIRT) von Lebertumoren bzw. Lebermetastasen und wurden von der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen untersucht bzw. behandelt.

Die Rohdatensätze wurden zum Zeitpunkt der transarteriellen Interventionen zwischen August 2018 und Januar 2021 generiert und dienten als Grundlage für die Anwendung des CAVAREC-Algorithmus.

Die Auswahl der Datensätze erfolgte zufällig und wurde unabhängig von Geschlecht, Alter oder Diagnose getroffen. Patienten mit röntgendichten Implantaten (bspw. Coils oder Plugs) wurden aufgrund der dadurch entstehenden Metallartefakte von der Analyse ausgeschlossen.

2.2. Demographische Daten

2.2.1. Patientinnen und Patienten

Die Auswertung der Geschlechteraufteilung ergab, dass 75,70 % der Daten von Männern im Alter zwischen 30 Jahren und 85 Jahren (Median 70 Jahre) und 24,30 % der Daten von Frauen im Alter zwischen 53 Jahren und 81 Jahren (Median 70 Jahre) stammten.

2.2.2. Diagnosen

Bei den Hauptdiagnosen (siehe Tabelle 1) handelte es sich in 45 von 70 Fällen um primäre Lebertumore (HCC und CCC). Bei den übrigen 25 von 70 Fällen lag eine hepatische Metastasierung unterschiedlicher Malignome vor. Das mediane Alter bei Diagnoseerhalt betrug bei den weiblichen Patienten 66 Jahre und bei den männlichen Patienten 68 Jahre.

Tabelle 1: Hauptdiagnosen

Hauptdiagnose	Gesamt	Geschlecht	Anzahl Fälle	Anteil in %
HCC	42/70	♀	3/70	4,29
		♂	39/70	55,71
CCC	3/70	♀	0/70	-
		♂	3/70	4,29
Melanom der Aderhaut	14/70	♀	8/70	11,43
		♂	6/70	8,57
Neuroendokrine Tumore	5/70	♀	3/70	4,29
		♂	2/70	2,85
Melanom der Haut	3/70	♀	2/70	2,85
		♂	1/70	1,43
Bronchuskarzinom	1/70	♀	1/70	1,43
		♂	0/70	-
Rektumkarzinom	1/70	♀	0/70	-
		♂	1/70	1,43
Merkelzellkarzinom	1/70	♀	0/70	-
		♂	1/70	1,43
Summe:	70/70		70/70	100,00

Bei allen HCC-Patienten, entwickelte sich das Karzinom auf Grundlage einer Leberzirrhose. Die Genese dieser Zirrhosen sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

<i>Tabelle 2: Genese Leberzirrhose bei HCC</i>		
Genese	Anzahl Fälle	Anteil in %
Alkohol	20/70	47,62
HEP B	6/70	14,29
HEP C	7/70	16,67
M. Wilson	2/70	4,76
Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)	1/70	2,38
Nicht näher beschrieben	6/70	14,29
Summe	42/70	100,00

2.2.3. Transarterielle Therapieverfahren

Aufgrund des primären Lebertumors bzw. einer leberdominanten Metastasierung war bei allen untersuchten Patienten die Indikation zur transarteriellen Therapie (siehe Tabelle 3 und 4) der Leber gegeben. Diese wurde von verschiedenen interdisziplinären Tumorboards gestellt. Die eingeschlossenen CB-CT Rohdatensätze wurden hierbei im Rahmen der klinisch indizierten transarteriellen Verfahren akquiriert.

<i>Tabelle 3: Durchführung TACE*</i>			
	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
HCC	42/70	40/70	57,14
CCC	3/70	2/70	2,86
Metastasen d. Melanome**	17/70	9/70	12,86
Metastasen d. neuroendokrinen Tumore	5/70	4/70	5,71
Metastaden d. extrahepatischen Tumore***	3/70	1/70	1,43
Summe	70/70	56/70	80,00
* Zusammengefasst: c-TACE und DEB-TACE			
** Zusammengefasst: Aderhautmelanome und Hautmelanome			
*** Zusammengefasst: Bronchus-, Rektum- und Merkelzellkarzinom			

<i>Tabelle 4: Durchführung TARE/ SIRT</i>			
	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
HCC	42/70	2/70	2,86
CCC	3/70	1/70	1,43
Metastasen d. Melanome*	17/70	8/70	11,43
Metastasen d. neuroendokrinen Tumore	5/70	1/70	1,43
Metastaden d. extrahepatischen Tumore**	3/70	2/70	2,86
Summe	70/70	14/70	20,00
* Zusammengefasst: Aderhautmelanome und Hautmelanome			
** Zusammengefasst: Bronchus-, Rektum- und Merkelzellkarzinom			

2.2.4. Vorthherapie vor Indexprozedur

Viele Patienten hatten vor der transarteriellen Therapie unterschiedliche Vorthérapien im Sinne von neoadjuvanten Maßnahmen, Bridging oder Downstaging. Diese Therapiekonzepte sind der Tabelle 5 und 6 zu entnehmen.

Tabelle 5: neoadjuvante/adjuvante Therapie vor TACE*

Systemtherapie	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
HCC	40/70	4/40	10,00
CCC	2/70	1/2	50,00
Metastasen d. Melanome**	9/70	2/9	22,22
Metastasen d. neuroendokrinen Tumore	4/70	3/4	75,00
Metastaden d. extrahepatischen Tumore***	1/70	1/1	100,00
RFA	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
HCC	40/70	5/40	12,50
CCC	2/70	1/2	50,00
Metastasen d. Melanome**	9/70	2/9	22,22
Metastaden d. extrahepatischen Tumore***	1/70	1/1	100,00
Operation	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
HCC	40/70	6/40	15,00
Metastasen d. Melanome**	9/70	2/9	22,22
Metastasen d. neuroendokrinen Tumore	4/70	1/4	25,00
Chemosaturation	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
Metastasen d. Melanome**	9/70	4/9	44,44
Radiopeptidtherapie	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
Metastasen d. neuroendokrinen Tumore	4/70	1/4	25,00
MWA	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
HCC	40/70	1/40	2,50
Stereotaktische Bestrahlung	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
HCC	40/70	1/40	2,50
* Zusammengefasst: c-TACE und DEB-TACE			
** Zusammengefasst: Aderhautmelanome und Hautmelanome			
*** Zusammengefasst: Bronchus-, Rektum- und Merkelzellkarzinom			

<i>Tabelle 6: neoadjuvante/adjuvante Therapie vor TARE/ SIRT</i>			
Systemtherapie	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
CCC	1/70	1/1	100,00
Metastasen d. Melanome*	8/70	4/8	50,00
Metastasen d. extrahepatischen Tumore**	2/70	1/2	50,00
Operation	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
Metastasen d. Melanome*	8/70	2/8	25,00
Chemosaturation	Anzahl gesamt	Anzahl Fälle	Anteil in %
Metastasen d. Melanome*	8/70	2/8	25,00
* Zusammengefasst: Aderhautmelanome und Hautmelanome			
** Zusammengefasst: Bronchus-, Rektum- und Merkelzellkarzinom			

2.2.4.1. Intervention zur CB-CT Bildgebung

Die Durchführung einer transarteriellen Intervention erfordert vorab die erfolgreiche Sondierung des Zielgefäßes. Der hierfür benötigte arterielle Zugang erfolgt durch Punktion der rechten oder linken A. femoralis communis mit einer 19-G-Nadel. Anschließend folgt die Einlage einer 4-French-Schleuse in Seldinger-Technik, woraufhin eine Aortographie vorgenommen wird, um die Anzahl und Ursprünge der Viszeralgefäße sowie arterieller Varianten in der Leberversorgung darzustellen. Es folgt eine selektive Angiographie mittels eines 4-French-Katheter (Cobra (C2) oder Sidewinder (SIM1, Cordis)) am Truncus coeliacus. Die eigentliche selektive Katheterisierung der Leberarterien erfolgt mittels koaxial eingebrachtem 2,7 French-Mikrokatheter (Progreat, Terumo).

Die Kontrastierung des Gefäßbaums bzw. des Parenchyms im Zielorgan ist abhängig von der Position des Mikrokatheters zum Zeitpunkt der Kontrastmittelapplikation. So wird bei einer Katheterpositionierung und Kontrastmittelapplikation in der A. hepatica propria das gesamte Parenchym der Leber kontrastiert, wohingegen bei selektiver Lage in der A. hepatica dextra bzw. sinistra jeweils die rechtsseitigen oder linksseitigen Lebersegmente kontrastiert dargestellt werden können. Dadurch kann die gezielte Darstellung eines einzelnen Segments, die Hervorhebung der linken oder rechten Leberhälfte oder

eine Visualisierung beider Leberlappen bedarfsgemäß erfolgen (siehe Tabelle 7).
(Peisen et al., 2021)

<i>Tabelle 7: Kontrastierte Leberanteile</i>								
ROI	[1] Anzahl Fälle	Anteil in % aus [1]	Diagnose	[2] Anzahl Fälle aus [1]	Anteil in % aus [2]	Indikation	[3] Anzahl Fälle aus [2]	Anteil in % aus [3]
Gesamte Leber	36/70	51,43	HCC	28/70	40,00	TACE	28/70	40,00
						TARE	0/70	-
			CCC	1/70	1,43	TACE	1/70	1,43
						TARE	0/70	-
			Meta- stasen	7/70	10,00	TACE	2/70	2,86
						TARE	5/70	7,13
Linker Lappen	20/70	28,57	HCC	7/70	10,00	TACE	5/70	7,13
						TARE	2/70	2,86
			CCC	1/70	1,43	TACE	1/70	1,43
						TARE	0/70	-
			Meta- stasen	12/70	17,14	TACE	8/70	11,43
						TARE	4/70	5,72
Rechter Lappen	13/70	18,57	HCC	7/70	10,00	TACE	7/70	10,00
						TARE	0/70	-
			CCC	1/70	1,43	TACE	0/70	-
						TARE	1/70	1,43
			Meta- stasen	5/70	7,14	TACE	3/70	4,29
						TARE	2/70	2,86
Einzelnes Segment	1/70	1,43	Meta- stasen	1/70	1,43	TACE	1/70	1,43
						TARE	0/70	-
Summe	70/70	100,00		70/70	100,00		70/70	100,00

2.3. Bildanalyse

2.3.1. Datensatzvorbereitung

Für die Auswertung wurden die CB-CT Rohdatensätze aller 70 Patienten an einer speziellen Workstation vorbereitet. Dies beinhaltete im ersten Schritt die Segmentierung des zu untersuchenden Lebergewebes mit Parenchymenthancement vom umliegenden Gewebe entlang der drei Volumenachsen X, Y und Z. Dazu wurde das Zielvolumen mittels ROI markiert. Nach erfolgter Segmentierung reduzierte der CAVAREC-Algorithmus selbstständig den Datensatz um das umliegende Volumen außerhalb der Markierung. Der daraus resultierende Datensatz beinhaltete somit ausschließlich das Lebergewebe mit Kontrastmittel-Enhancement.

Der volumenreduzierte Datensatz wurden im nächsten Schritt für die eigentlichen Untersuchungsreihen mit dem CAVAREC-Algorithmus vorbereitet. Zur möglichst optimalen Darstellung der Gefäße wurden standardisierte Bildparameter gewählt (siehe Tabelle 8).

<i>Tabelle 8: Bildparameter für die Rekonstruktion der CB-CT Datensätze</i>	
Schichtdicke	10 mm
Fensterwerte	Individuell
Visualisierungsmodus	Maximumintensitätsprojektion (MIP)

Es folgte die Sicherung der reduzierten und vorbereiteten Datensätze mittels anonymisierter ID und individueller Kennzeichnung. Diese Datensätze dienten als Ausgangsdatsätze für die weitere Nachverarbeitung durch den CAVAREC-Korrekturalgorithmus.

2.3.2. Datenverarbeitung mittels CAVAREC-Algorithmus

Die weitere Untersuchung der vorbereiteten Ausgangsdatensätze erfolgte mit dem CAVAREC-Korrekturalgorithmus. Mittels diesem wurden basierend auf den Ausgangsdatensätzen weitere Datensätze in ansteigenden Iterationsstufen (It.) generiert. Die neu generierten Datensätze wurden jeweils in Schritten zu 100 It. vom Algorithmus erzeugt und bis zu einer maximalen Iterationsstufe von 1000 It. fortgeführt.

Falls im zunehmenden Verlauf der neu generierten Iterationsstufen visuell keine weitere Verbesserung der Gefäßdarstellung mehr festgestellt werden konnte bzw. eine deutliche Verschlechterung des visuellen Eindrucks entstand, wurde der Vorgang mit der jeweils erreichten Iterationsstufe abgeschlossen.

Somit lagen nach Abschluss der Rechenzyklen durch den Korrekturalgorithmus zu jedem Patienten neben dem Grunddatensatz (It. 0000) bis zu zehn weitere Datensätze vor. Diese neu generierten Datensätze wurden jeweils separat gesichert und zur Evaluation bereitgestellt.

2.3.3. Subjektive Bildauswertung

Die qualitative Bildauswertung erfolgte anhand der neu generierten Datensätze unabhängig voneinander durch drei Fachärzte für Radiologie. Diese waren nicht in die primäre Behandlung der Patienten und die Bildakquise involviert und bezüglich der Diagnosen sowie der Anzahl der Iterationsstufen verblindet. Jeder Facharzt begutachtete die jeweilige Untersuchungsreihe eines Patienten nur ein Mal.

Im Fokus der Begutachtung stand die Bewertung der vorhandenen Bewegungsartefakte (Motion Artifact = MA) und die gleichzeitige subjektive Schärfeveränderung der Gefäßdarstellung (Vessel Depiction = VD). Zur Beurteilung dieser Kriterien wurde für jeden Parameter eine Likert-Skala herangezogen (siehe Tabelle 9 und Abbildung 1 bis 10).

Tabelle 9: Bewertung von MA und VD (Likert-Skala)

Punktwert	Bedeutung
1	Schlechte Schärfequalität
2	Grenzwertige Schärfequalität
3	Akzeptable Schärfequalität
4	Gute Schärfequalität
5	Exzellente Schärfequalität

Eine Bewertung ≤ 2 auf der Likert-Skala bei den Parametern MA und VD wurde als nicht hinreichend für eine klinisch ausreichende Beurteilbarkeit definiert.

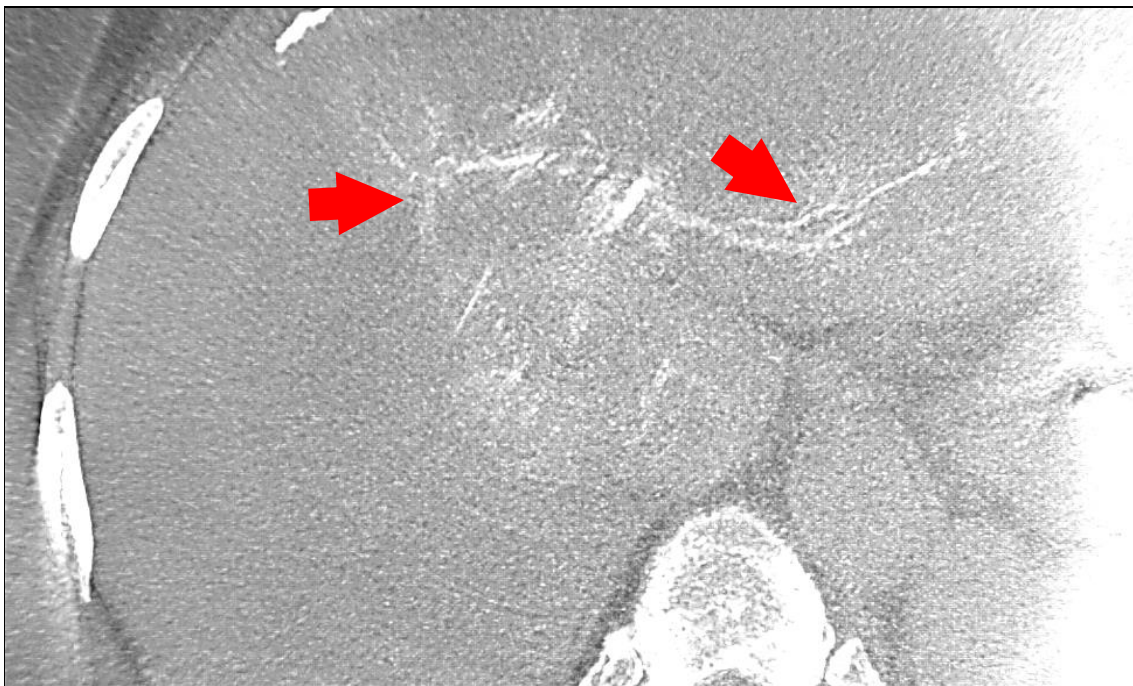


Abbildung 1: Bewertung von MA – schlechte Schärfequalität

Pat.-ID: 46; lt. 0000

Kontrastierte Gefäßverläufe mit rotem Pfeil dargestellt

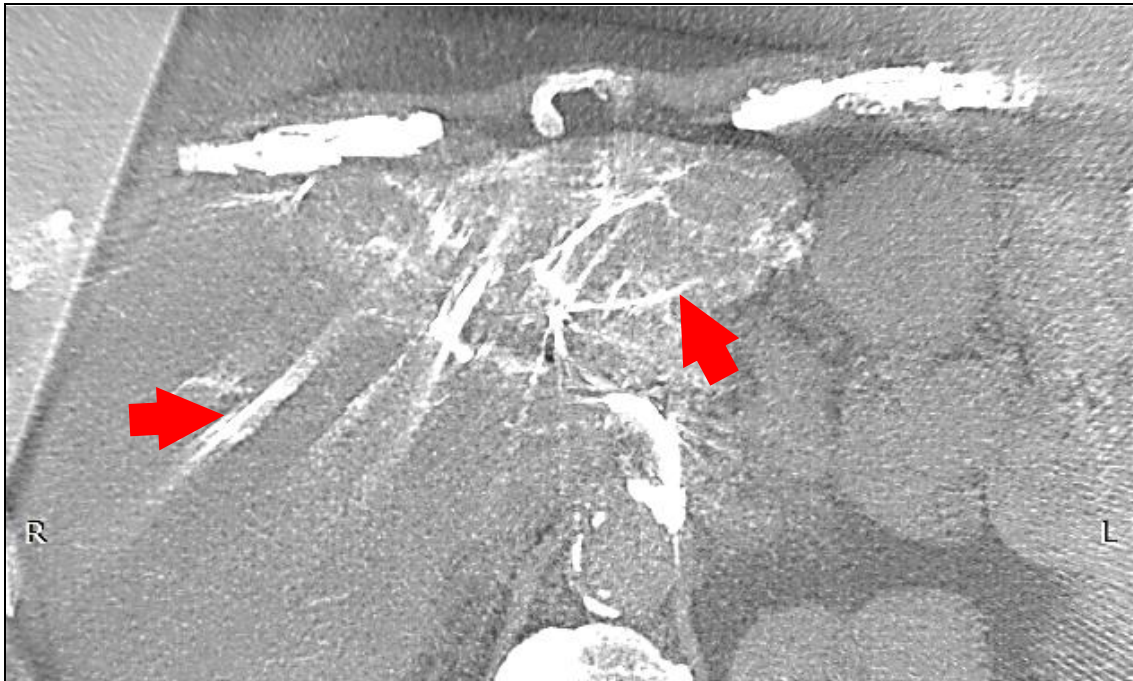


Abbildung 2: Bewertung von MA – grenzwertige Schärfequalität
 Pat.-ID: 40; It. 0000

Kontrastierte Gefäßverläufe mit rotem Pfeil dargestellt

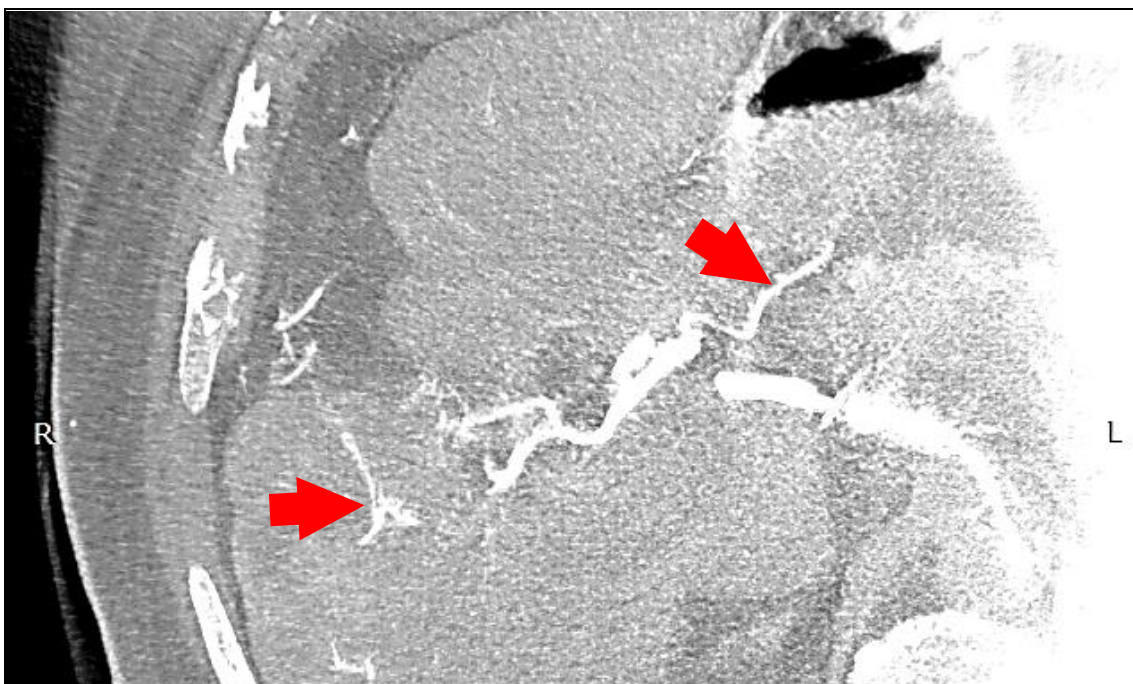


Abbildung 3: Bewertung von MA – akzeptable Schärfequalität
 Pat.-ID: 14; It. 0200

Kontrastierte Gefäßverläufe mit rotem Pfeil dargestellt



Abbildung 4: Bewertung von MA – gute Schärfequalität
 Pat.-ID: 45; lt. 0200
 Kontrastierte Gefäßverläufe mit rotem Pfeil dargestellt

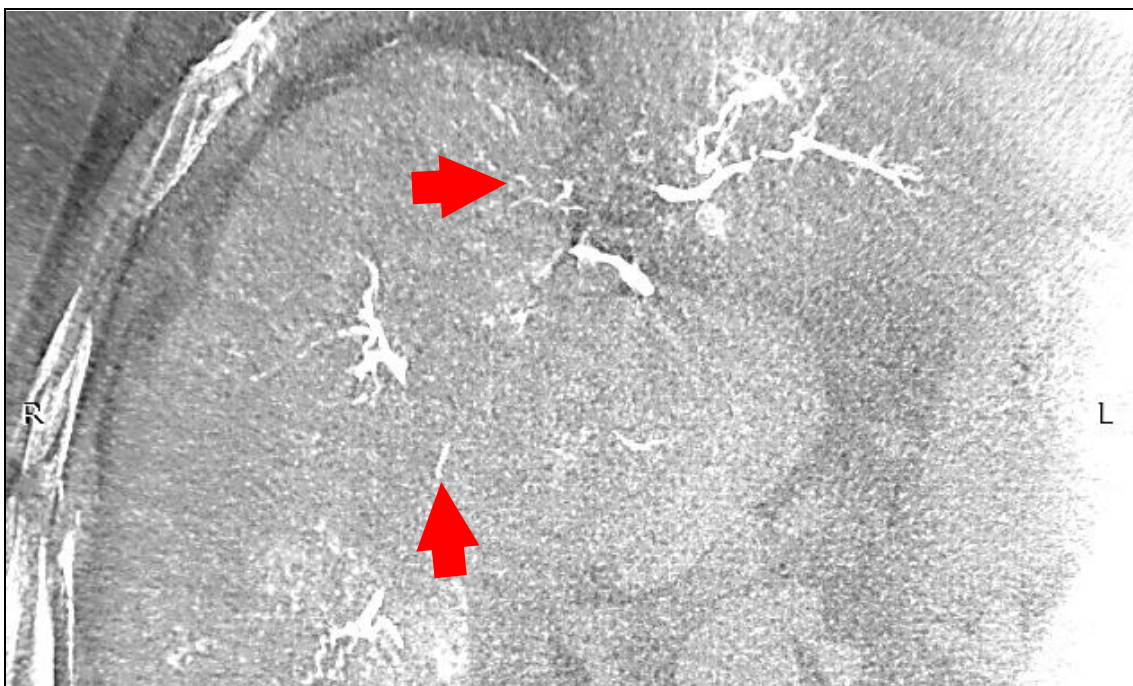


Abbildung 5: Bewertung von MA – exzellente Schärfequalität
 Pat.-ID: 07; lt. 0200
 Kontrastierte Gefäßverläufe mit rotem Pfeil dargestellt

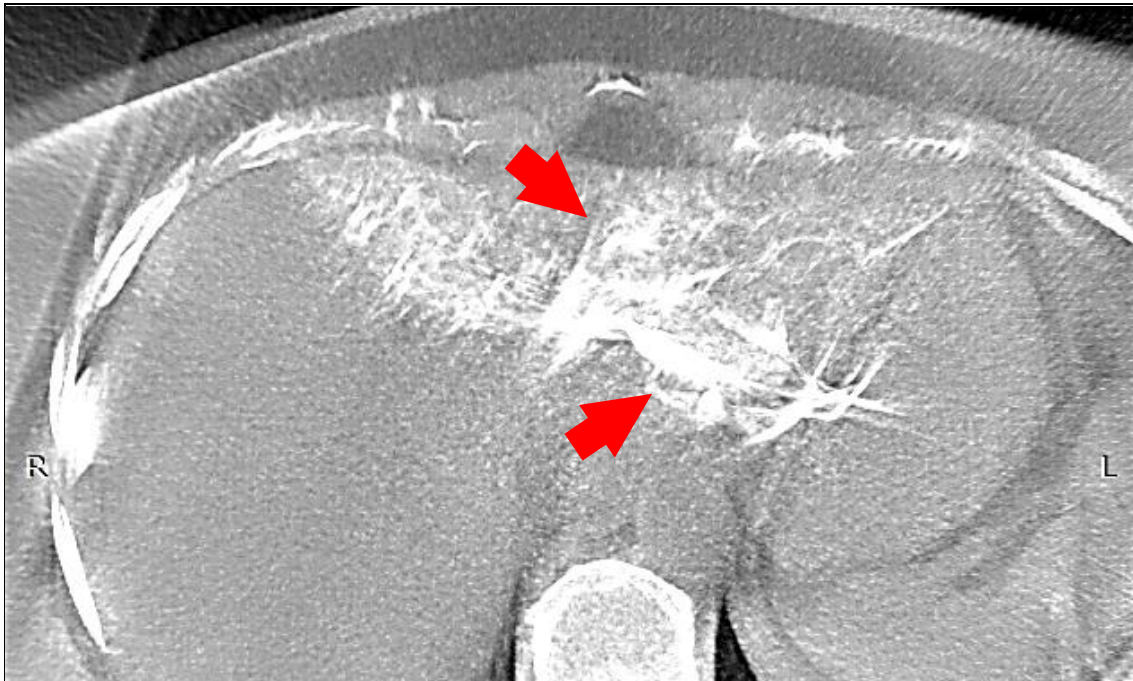


Abbildung 6: Bewertung von VD – schlechte Schärfequalität

Pat.-ID: 02; lt. 0100

Kontrastierte Gefäßverläufe mit rotem Pfeil dargestellt

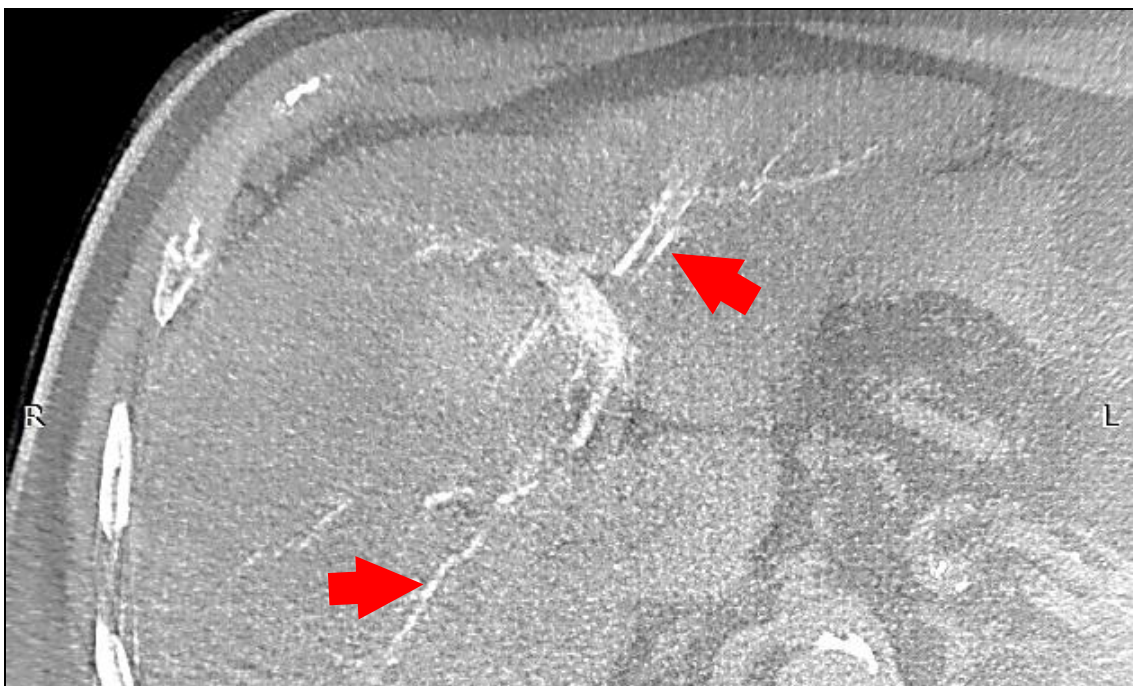


Abbildung 7: Bewertung von VD – grenzwertige Schärfequalität

Pat.-ID: 10; lt. 0600

Kontrastierte Gefäßverläufe mit rotem Pfeil dargestellt

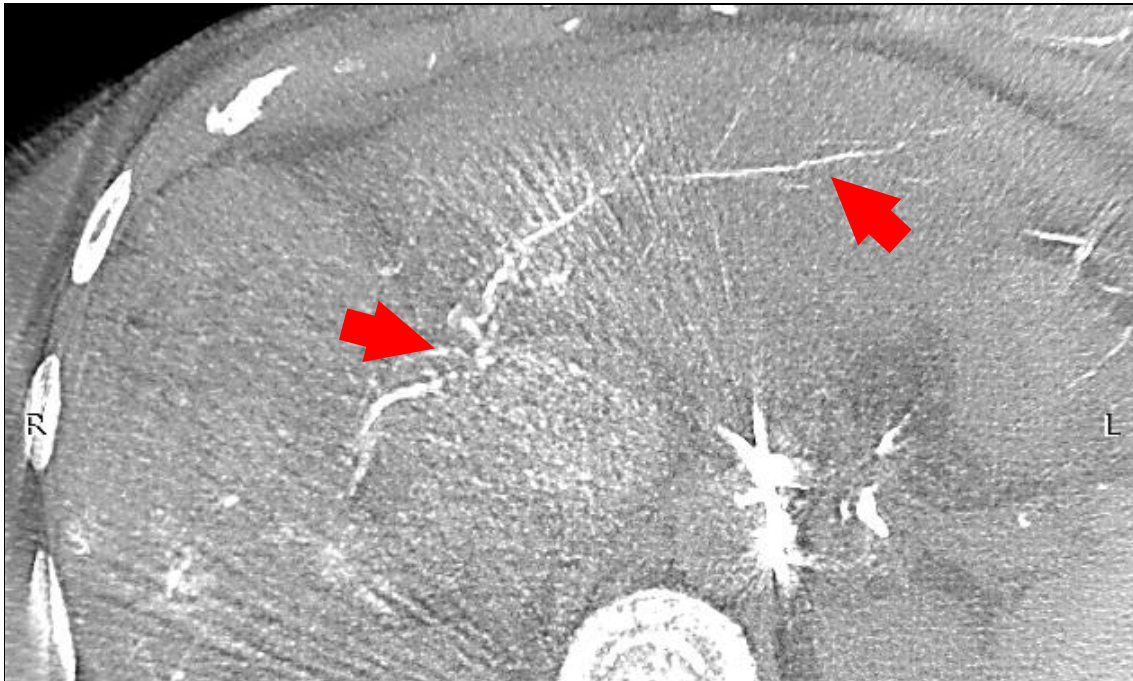


Abbildung 8: Bewertung von VD – akzeptable Schärfequalität
 Pat.-ID: 27; lt. 0500

Kontrastierte Gefäßverläufe mit rotem Pfeil dargestellt

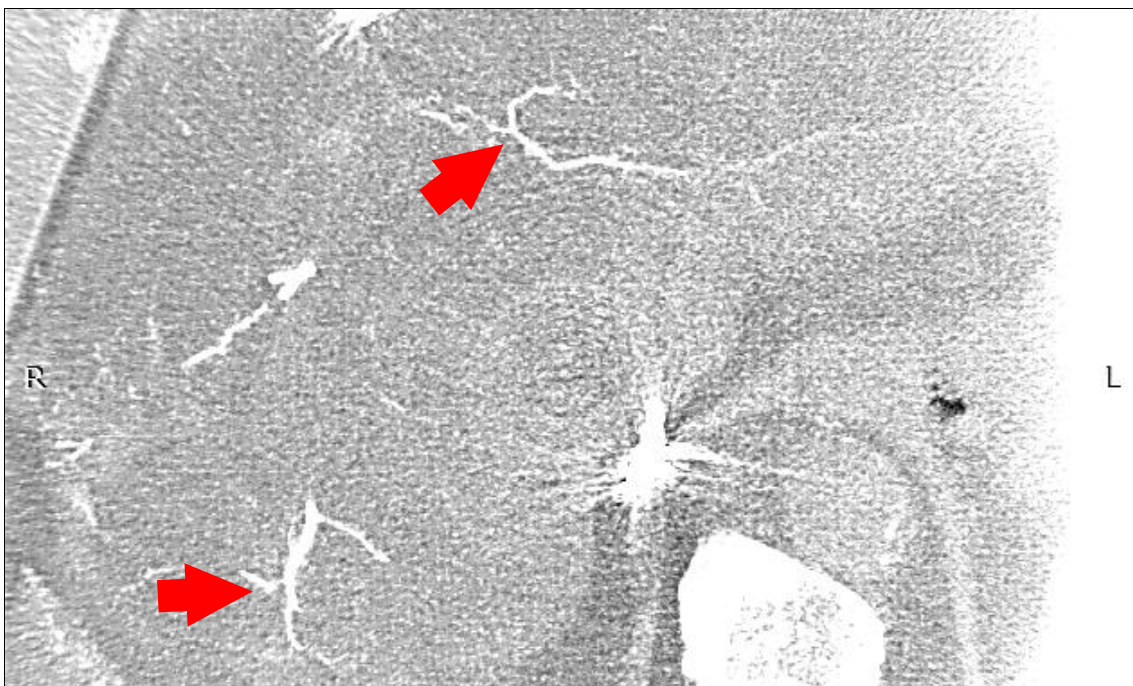
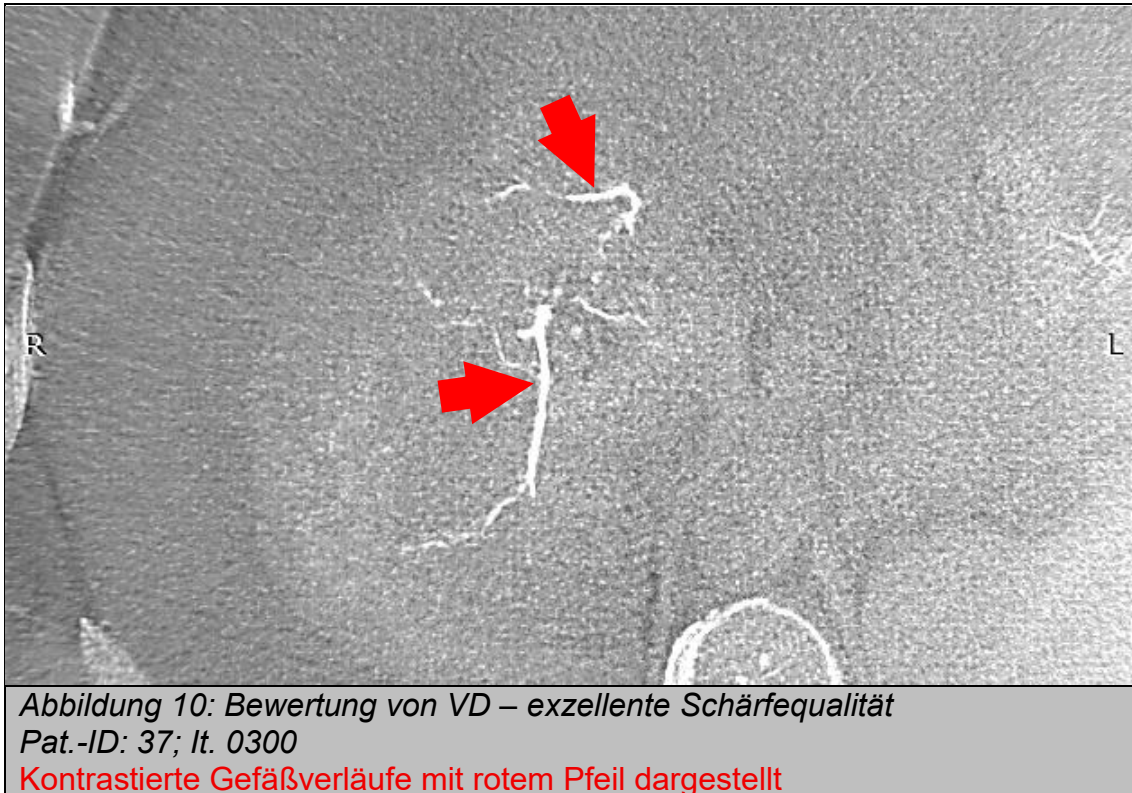


Abbildung 9: Bewertung von VD – gute Schärfequalität
 Pat.-ID: 29; lt. 0400

Kontrastierte Gefäßverläufe mit rotem Pfeil dargestellt



Des Weiteren erfolgte die Beurteilung des therapeutischen Zielbereichs (Tumorherde). Hierfür wurden die generelle Erkennbarkeit des Gefäßbaumes (Vessel Tree = VT) sowie der Gefäßanschluss an den Tumor (To Target = TT) begutachtet und binär mittels „JA“ oder „NEIN“ bewertet (siehe Abbildung 11 bis 14).

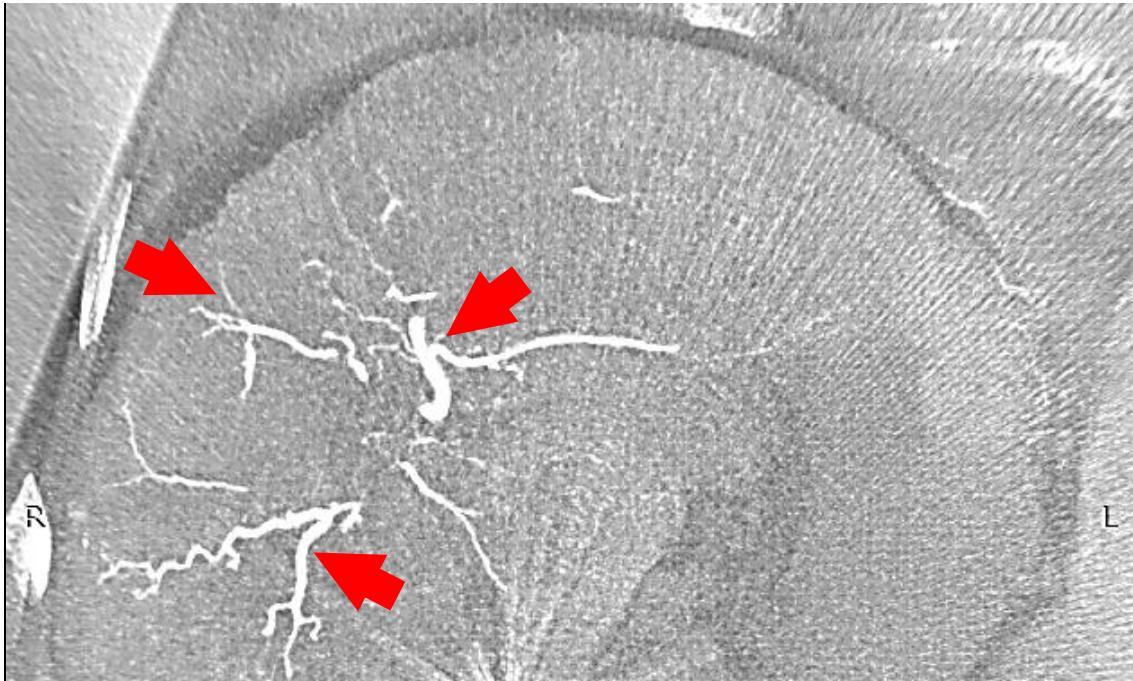


Abbildung 11: Bewertung von VT – JA

Pat.-ID: 60; lt. 0200

Kontrastierter Gefäßbaum mit rotem Pfeil dargestellt

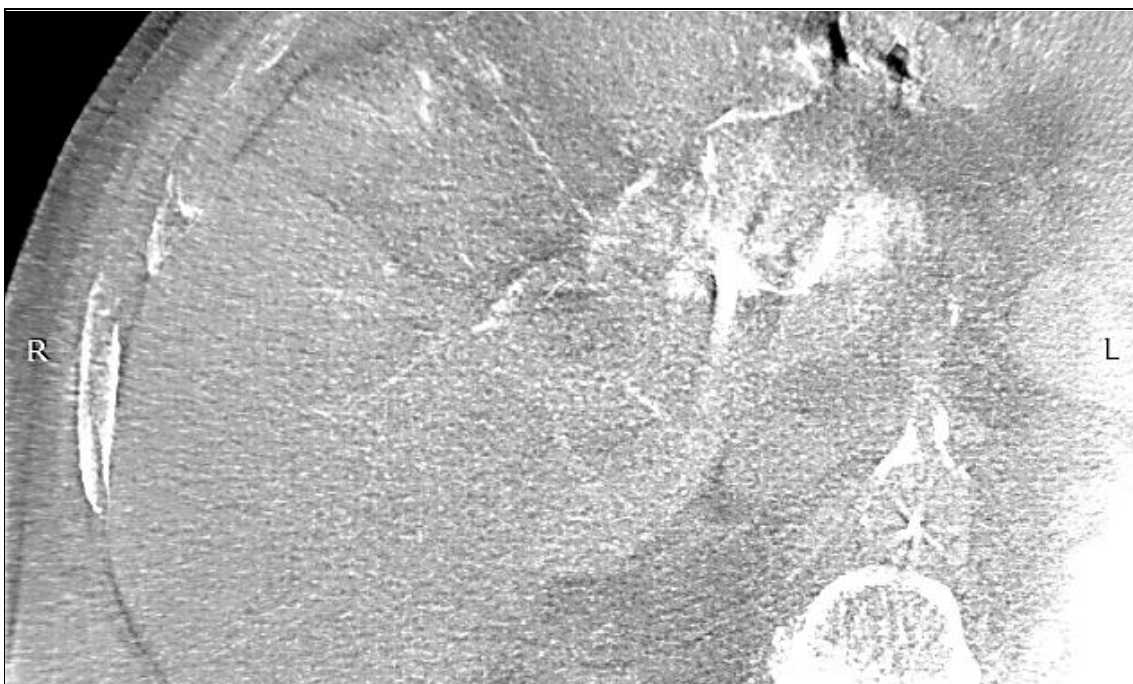


Abbildung 12: Bewertung von VT – NEIN

Pat.-ID: 70; lt. 0300

Kein Gefäßbaum erkennbar



Abbildung 13: Bewertung und TT – JA

Pat.-ID: 48; lt. 0500

Kontrastierter Tumor (Kreis) mit Feeder-Gefäßen (Pfeile) dargestellt

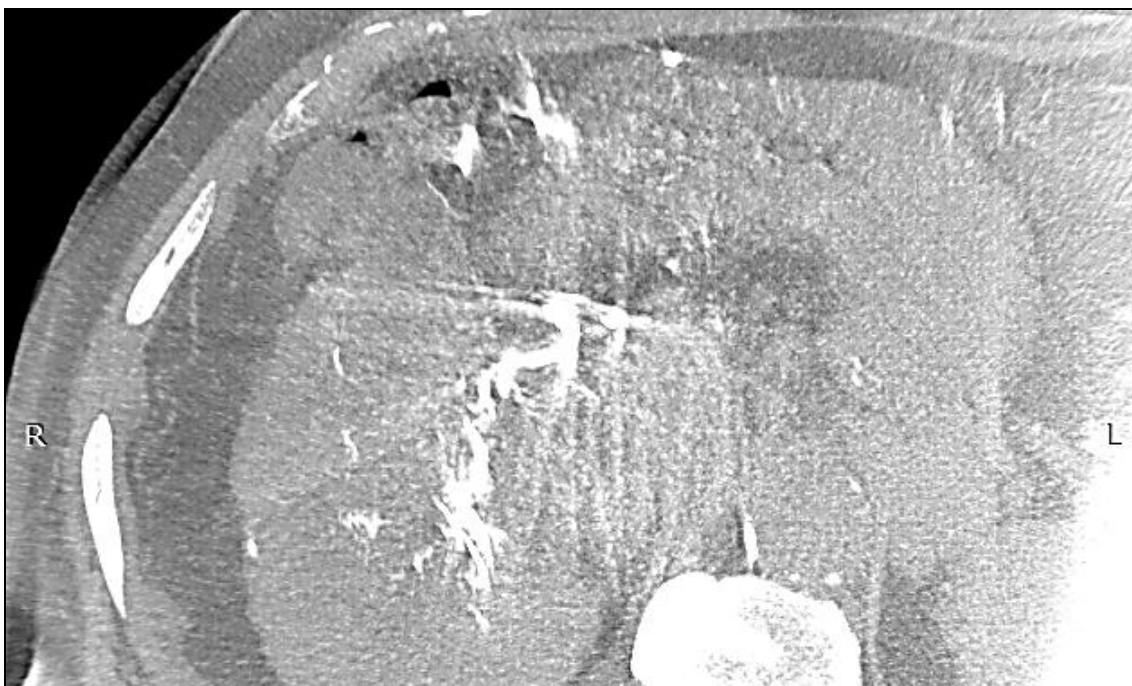


Abbildung 14: Bewertung und TT – NEIN

Pat.-ID: 23; lt. 0400

Kein kontrastiertes Areal erkennbar

Ergänzend wurde die Entwicklung neu entstandener Artefakte (Newly Created Artifacts = NCA) mittels einer Likert-Skala von 0 bis 5 beschrieben (siehe Tabelle 10 und Abbildung 15 – 20). Diese traten oftmals bei höheren Iterationsstufen auf. Die durch den Korrekturalgorithmus erschaffenen NCAs können mit MA und VD ggf. interferieren. Darauf basierend wurden NCAs mit einer Bewertung ≥ 3 für eine suffizienten Befundung als nicht hinreichend definiert.

Tabelle 10: Bewertung von NCA (Likert-Skala)

Punktwert	Bedeutung
0	Keine Artefakte vorhanden
1	Leichte Artefakte
2	Akzeptable Artefakte
3	Mäßige Artefakte
4	Viele Artefakte
5	Extreme Artefakte



Abbildung 15: Bewertung von NCA – Keine Artefakte vorhanden

Pat.-ID: 31; It. 0000

Keine Artefakte erkennbar



Abbildung 16: Bewertung von NCA – Leichte Artefakte
 Pat.-ID: 26; It. 0200
 Kontrastreiche Artefakte mit rotem Pfeil dargestellt

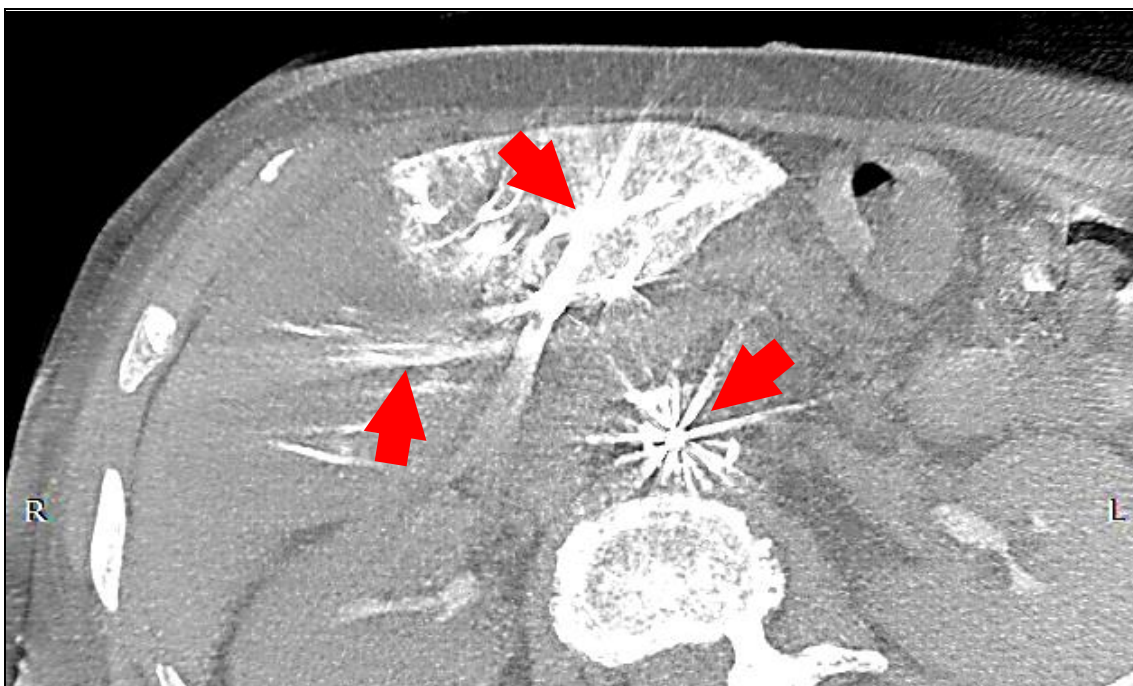


Abbildung 17: Bewertung von NCA – Akzeptable Artefakte
 Pat.-ID: 51; It. 0300
 Kontrastreiche Artefakte mit rotem Pfeil dargestellt



Abbildung 18: Bewertung von NCA – Mäßige Artefakte
 Pat.-ID: 13; lt. 0000 und lt. 0500
 Kontrastreiche Artefakte mit rotem Pfeil dargestellt

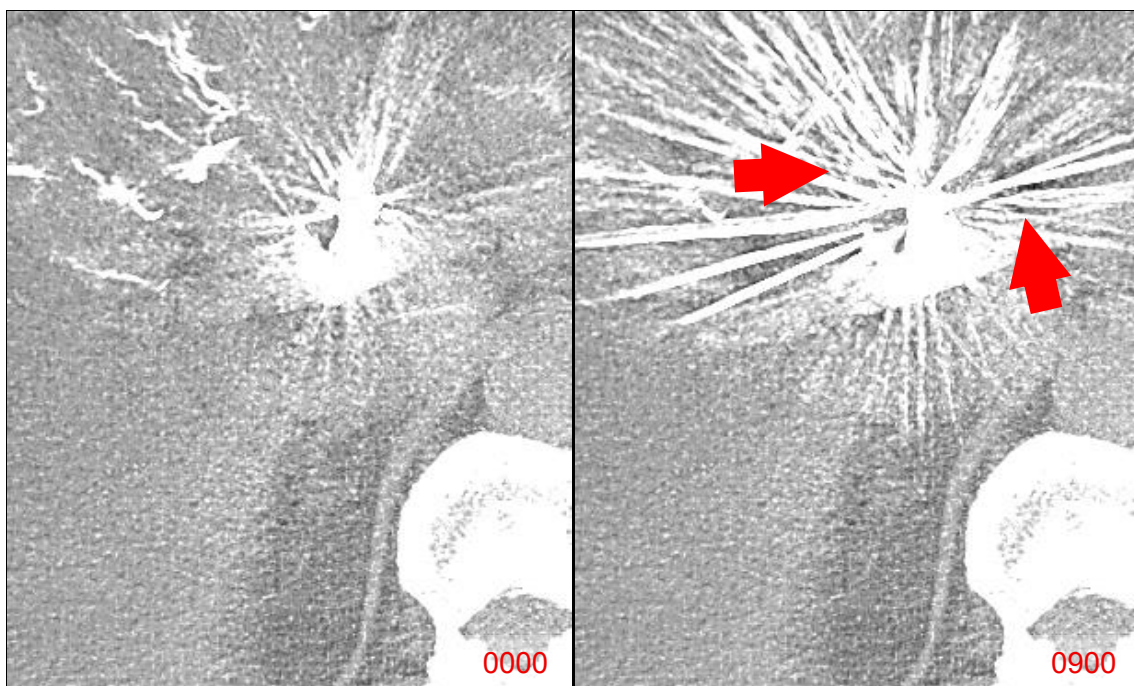


Abbildung 19: Bewertung von NCA – Viele Artefakte
 Pat.-ID: 52; lt. 0000 und lt. 0900
 Kontrastreiche Artefakte mit rotem Pfeil dargestellt

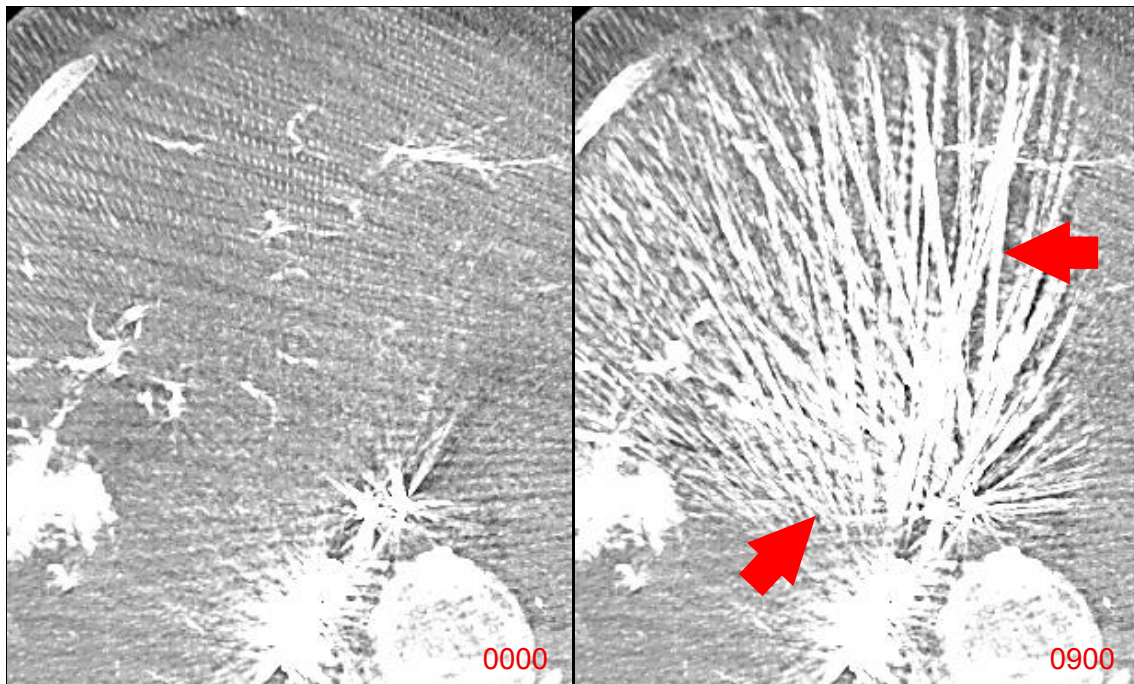


Abbildung 20: Bewertung von NCA – Extreme Artefakte

Pat.-ID: 32; It. 0000 und It. 0900

Kontrastreiche Artefakte mit rotem Pfeil dargestellt

2.3.4. Statistische Analyse

Die Auswertung der generierten Ergebnisse fand in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie (Silcherstraße 5, 72076 Tübingen) statt.

2.3.4.1. Interraterreliabilität (IRR)

Um vorab eine Aussage bezüglich der Verlässlichkeit der durchgeführten Auswertung treffen zu können, wurde die IRR bestimmt. Diese überprüft die Vollständigkeit der vorhandenen Datensätze (Voraussetzung für die Validität der IRR) sowie die Übereinstimmung der Rater untereinander (eigentliche IRR). Im Idealfall stimmen alle Rater in ihren Ergebnissen exakt überein.

Die IRR wird mit dem Fleiss' Kappa-Koeffizienten ausgedrückt (siehe Tabelle 11). Dieser gibt das Maß an Übereinstimmung als Zahlenwert an. Er variiert zwischen 0 (alle Rater unterscheiden sich) und 1 (alle Rater stimmen exakt überein). Der Fleiss' Kappa-Koeffizient ist sowohl bei polytomen als auch bei dichotomen Urteilsvariablen anwendbar.

Tabelle 11: Fleiss' Kappa Bedeutung

Punktwert	Bedeutung
1,00 – 0,81	Fast perfekte Übereinstimmung
0,80 – 0,61	Erhebliche Übereinstimmung
0,60 – 0,41	Mäßige Übereinstimmung
0,40 – 0,21	Angemessene Übereinstimmung
0,20 – 0,00	Geringe Übereinstimmung
<0	Schlechte Übereinstimmung oder keine Übereinstimmung

(Nichols et al., 2010)

2.3.4.2. Auswertung der Variablen MA, VD und NCA

Die Variablen MA, VD und NCA sind nach Likert mit einer fünfstufigen (1 bis 5 für MA und VD) bzw. sechsstufigen (0 bis 5 für NCA) Ratingskala erhoben worden, um einen Verlauf der Bildqualität entlang der Iterationsstufen darstellen zu können.

Die Auswertung dieser Verläufe erfolgte durch ein Regressionsmodell. Bei diesem wurde berücksichtigt, dass manche Originalbilder niedrigere oder höhere Bewertungen haben konnten. So sollen Rückschlüsse auf die genaue Iterationsstufe gebildet werden können, bei welcher das qualitativ beste Bild zu erwarten ist.

2.3.4.3. Auswertung der dichotomen Variablen TT und VT

Um die optimale(n) Verarbeitungsstufe(n) für die dichotomen Bildmerkmale TT und VT bestimmen zu können, wurden ebenfalls mit einem logistischen Regressionsmodell gearbeitet. Für jede Iterationsstufe sollte so ausgedrückt werden können, ob ein Gefäßpfad zum Ziel (Tumorherd) erkennbar ist (JA) oder ein Pfad nicht erkennbar ist (NEIN).

2.3.4.4. Die Bestimmung der optimalen Verarbeitungsstufe

Die Bestimmung der optimalen Verarbeitungsstufe wurde mittels polynomialer Regression bestimmt. Bei dieser wurde neben dem eigentlichen Prädiktor (Rater-Urteil) auch deren Wert im Quadrat berücksichtigt, da bei der Auswertung der Urteile eine parabelförmige Kurve zu erwarten ist.

Eine polynomiale Regression errechnet die optimale Verarbeitungsstufe und gibt diese als Zahlenwert wieder. Diese kann sich somit auch zwischen den generierten Iterationsstufen (100er Schritten) befinden.

2.3.4.5. Vergleich einzelner Iterationsstufen

Der paarweise Vergleich einzelner Iterationsstufen erfolgte jeweils unter Anwendung des Wilcoxon-Rangsummentests. Es wurde einerseits überprüft, ob und wie sich die jeweilige Iterationsstufe (It_x) gegenüber der Ursprungsstufe (It_0) verhält. Andererseits wurde der Trend von Iterationsstufe (It_x) zu den darauffolgenden Iterationsstufe (It_{x+1}) genauer betrachtet.

Da für den Wilcoxon-Rangsummentest die Vollständigkeit aller Messergebnisse bis zur $It. 1000$ Voraussetzung ist, wurden die fehlenden Raterurteile individuell mit dem niedrigsten Zahlenwert in der jeweiligen Untersuchungsreihe bis zur $It. 1000$ ergänzt.

3. Ergebnisse

Betrachtet man die einzelnen Iterationsstufen und deren Vorhandensein von Datensätzen [%], ergibt sich für It. 0000 bis einschließlich It. 0200 eine Vollständigkeit von 98 %, It. 0300 von 96 %, It. 0400 von 87 %, It. 0500 von 78 %, It. 0600 von 64 %, It. 0700 von 48 %, It. 0800 von 31 %, It. 0900 von 17 % und für It. 1000 von 11 %.

3.1. Interraterreliabilität (IRR)

Die IRR wird durch den Fleiss'-Kappa-Koeffizienten ausgedrückt. Insgesamt betrachtet liegt zwischen den Ratern eine „angemessene Übereinstimmung“ bis hin zur „erheblichen Übereinstimmung“ vor. Dabei stimmt die Beurteilung der dichotomen Urteilsvariablen (TT, VT) häufiger überein als die der polytomen Urteilsvariablen (MA, VD, NCA) (siehe Tabelle 12).

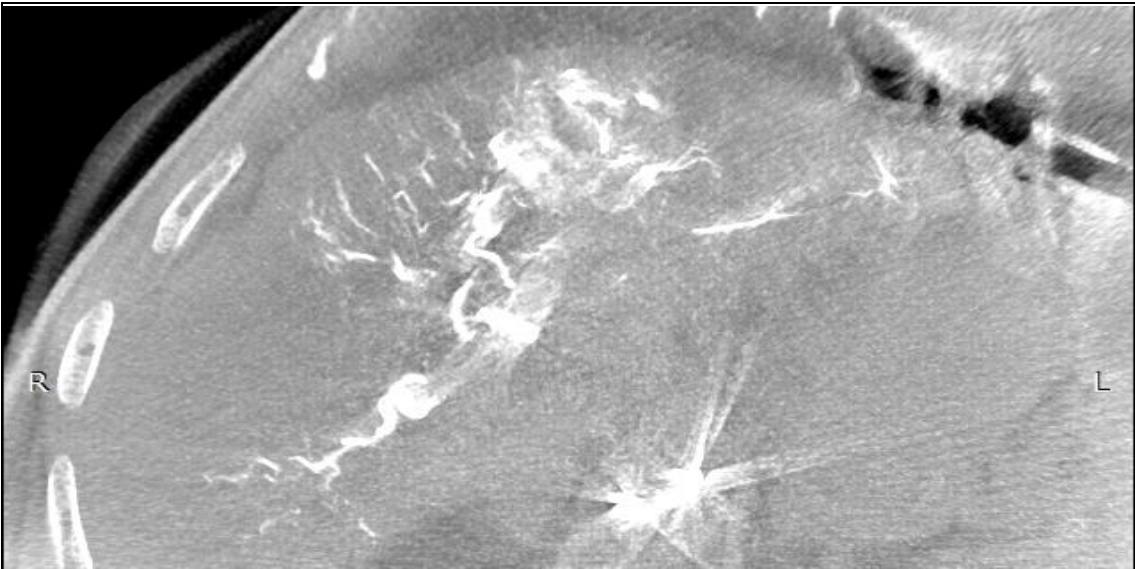
Tabelle 12: IRR It. 0000 bis It. 1000

Variable	Fleiss.Kappa	Bewertung
MA	0.42	angemessene Übereinstimmung
VD	0.46	angemessene Übereinstimmung
TT	0.65	erheblichen Übereinstimmung
VT	0.69	erheblichen Übereinstimmung
NCA	0.49	angemessene Übereinstimmung

3.2. Qualitative Bildauswertung (Reading)

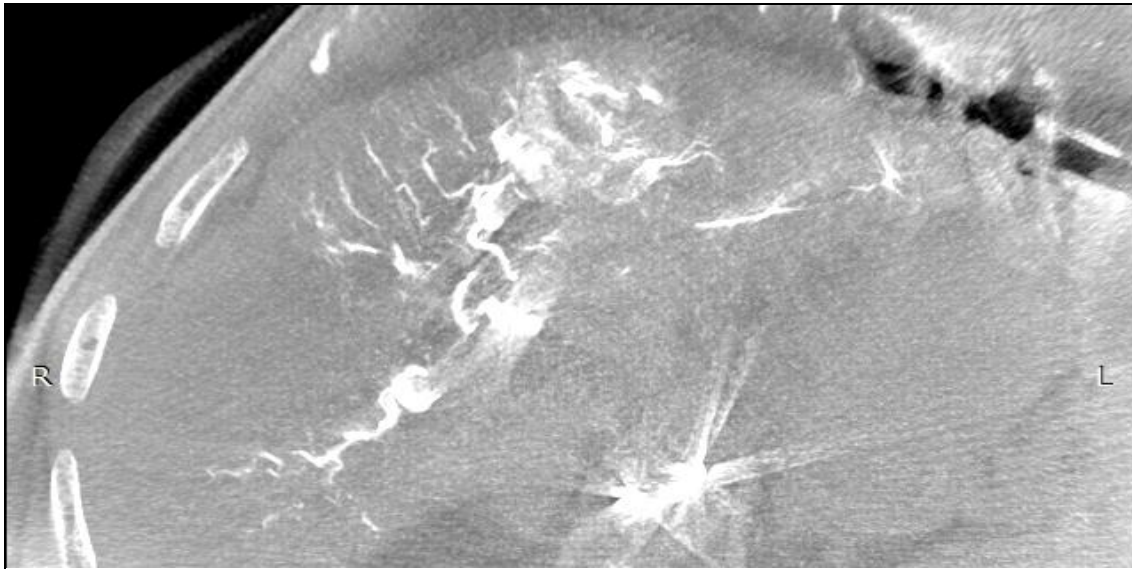
Zur Erläuterung der Beurteilung durch die drei Rater ist im Folgenden eine erzeugte Datensatzreihe (siehe Abbildung 21 bis 28) beispielhaft aufgeführt. Anhand dieser kann die individuelle Entscheidung des jeweiligen Raters entnommen werden. Die Ausgangssituation bildet das Originalbild (siehe

Abbildung 21), also ohne vorherige Bearbeitung durch den CAVAREC Algorithmus.

					
	MA	VD	TT	VT	NCA
Rater 1	4	3	Ja	Ja	0
Rater 2	3	3	Ja	Ja	0
Rater 3	3	3	Ja	Ja	0
Abbildung 21: Iteration 0000 – Originalbild Pat.-ID: 20					

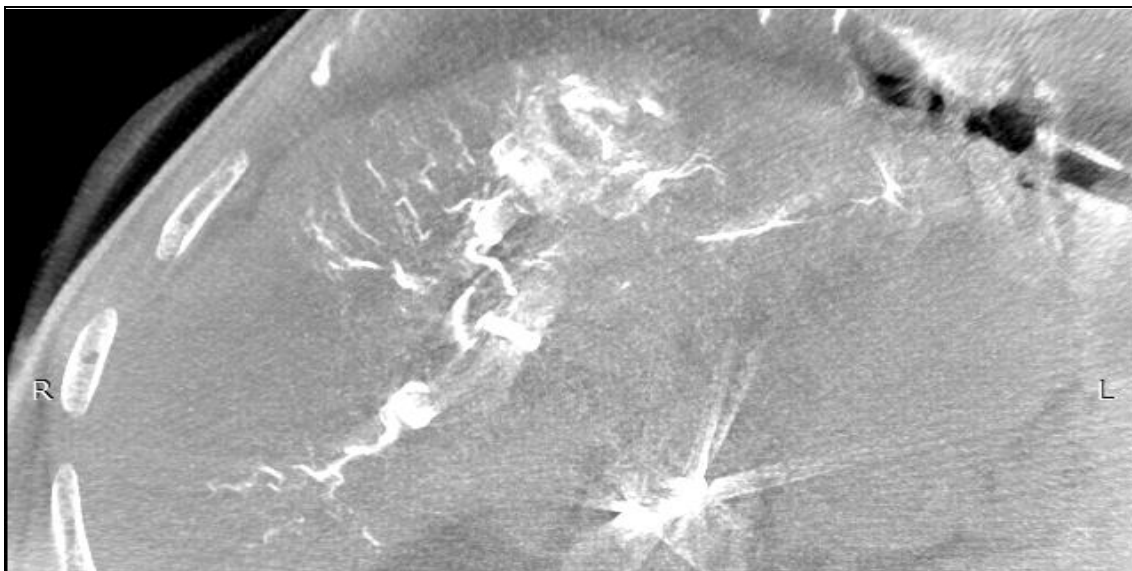
Es folgen die neu generierten Datensätze (siehe Abbildung 22 – 28) welche durch den CAVAREC Algorithmus bearbeitet wurden. Betrachtet wurde sowohl die Veränderung zur Originalaufnahme als auch der Vergleich mit den Iterationsstufen darunter oder darüber.

Im folgenden Beispiel erfolgt die Darstellung und Auswertung der Einfachheit halber bis zur letzten erhobenen Iterationsstufe. In diesem Fall bis einschließlich der It. 0700.



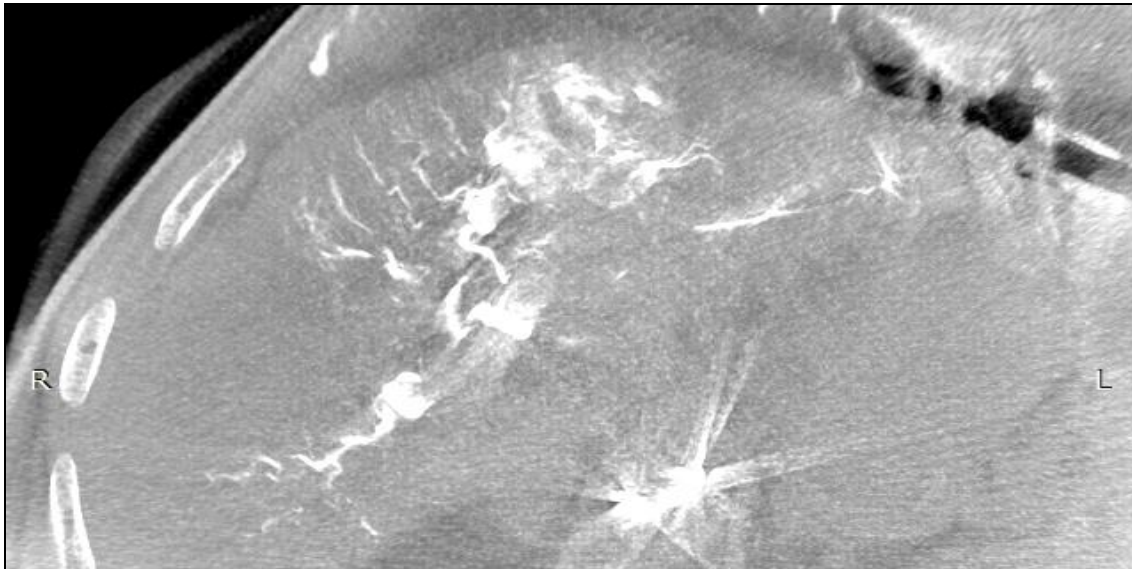
	MA	VD	TT	VT	NCA
Rater 1	4	4	Ja	Ja	0
Rater 2	4	4	Ja	Ja	0
Rater 3	4	4	Ja	Ja	0

Abbildung 22: Iteration 0100
Pat.-ID: 20



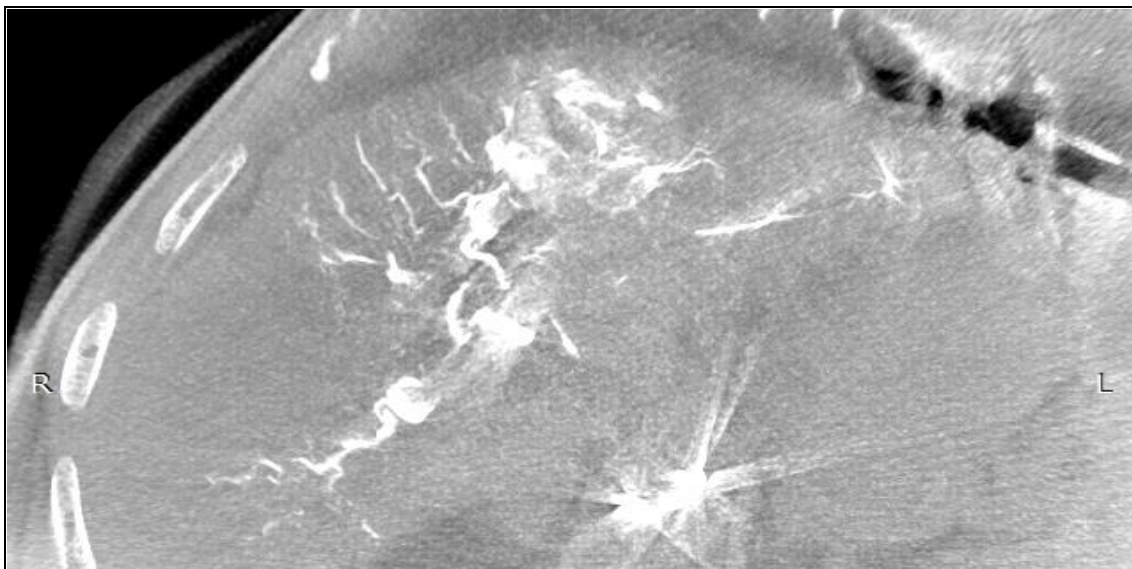
	MA	VD	TT	VT	NCA
Rater 1	5	4	Ja	Ja	1
Rater 2	4	4	Ja	Ja	0
Rater 3	4	4	Ja	Ja	1

Abbildung 23: Iteration 0200
Pat.-ID: 20



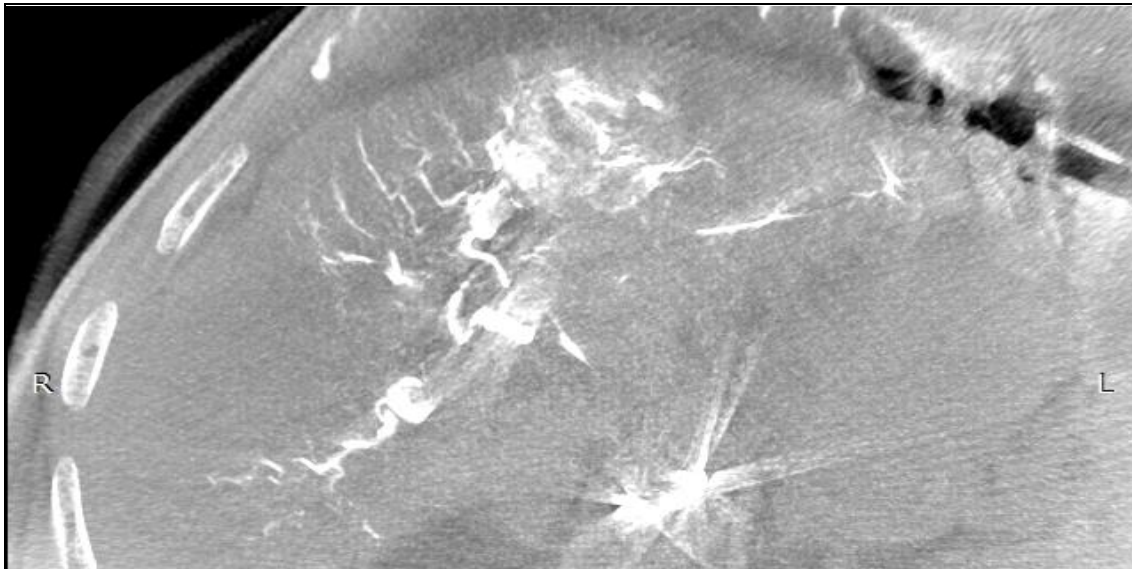
	MA	VD	TT	VT	NCA
Rater 1	5	4	Ja	Ja	1
Rater 2	3	3	Ja	Ja	0
Rater 3	5	5	Ja	Ja	1

Abbildung 24: Iteration 0300
Pat.-ID: 20



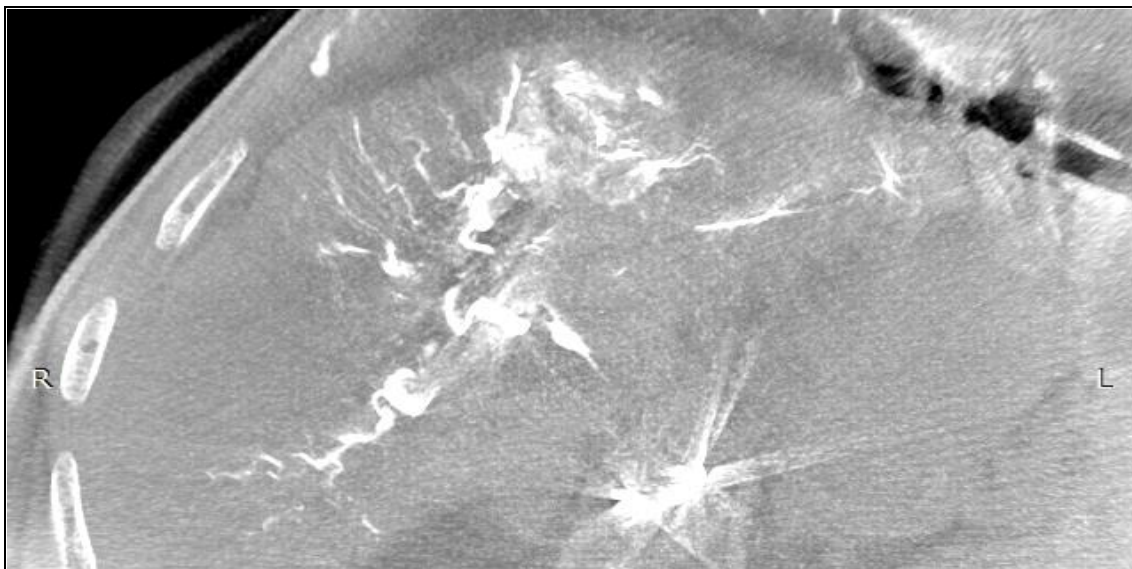
	MA	VD	TT	VT	NCA
Rater 1	4	4	Ja	Ja	2
Rater 2	3	3	Ja	Ja	2
Rater 3	4	4	Ja	Ja	1

Abbildung 25: Iteration 0400
Pat.-ID: 20



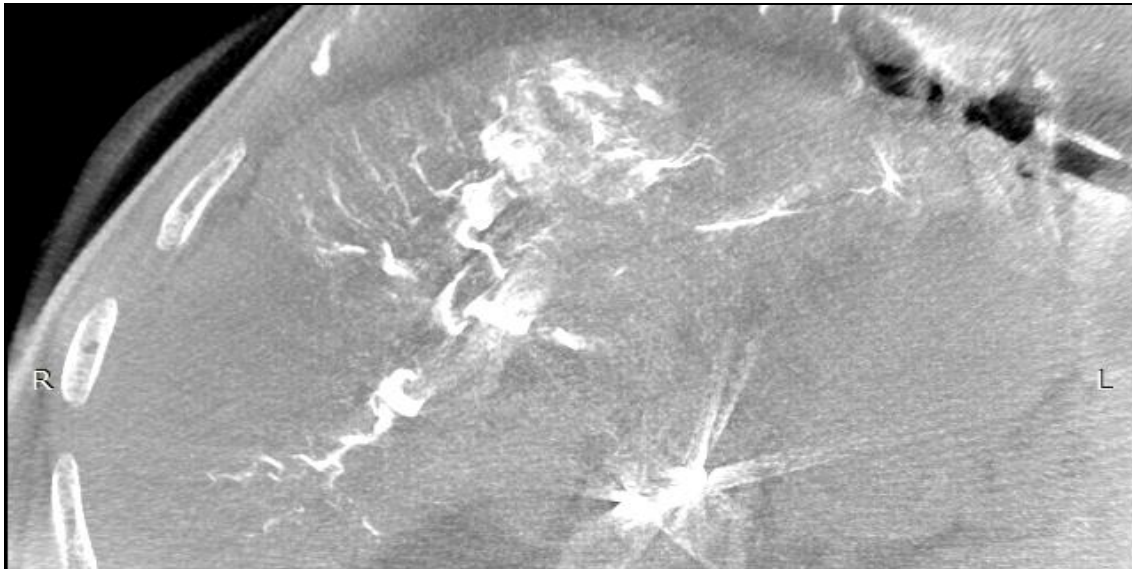
	MA	VD	TT	VT	NCA
Rater 1	4	4	Ja	Ja	2
Rater 2	3	3	Ja	Ja	2
Rater 3	4	4	Ja	Ja	2

Abbildung 26: Iteration 0500
Pat.-ID: 20



	MA	VD	TT	VT	NCA
Rater 1	4	4	Ja	Ja	4
Rater 2	3	3	Ja	Ja	2
Rater 3	4	4	Ja	Ja	4

Abbildung 27: Iteration 0600
Pat.-ID: 20



	MA	VD	TT	VT	NCA
Rater 1	3	3	Nein	Nein	4
Rater 2	2	2	Nein	Nein	4
Rater 3	3	3	Nein	Nein	5

Abbildung 28: Iteration 0700
Pat.-ID: 20

Im Anschluss werden alle erhobenen Werte der drei Rater in eine beispielhafte Grafik eingetragen (siehe Abbildung 29 bis 33). Der hierbei ersichtliche Trend einer anfänglichen Steigung der Graphen mit einem darauffolgenden Abfall der Kurven wird im Folgenden dargestellt.

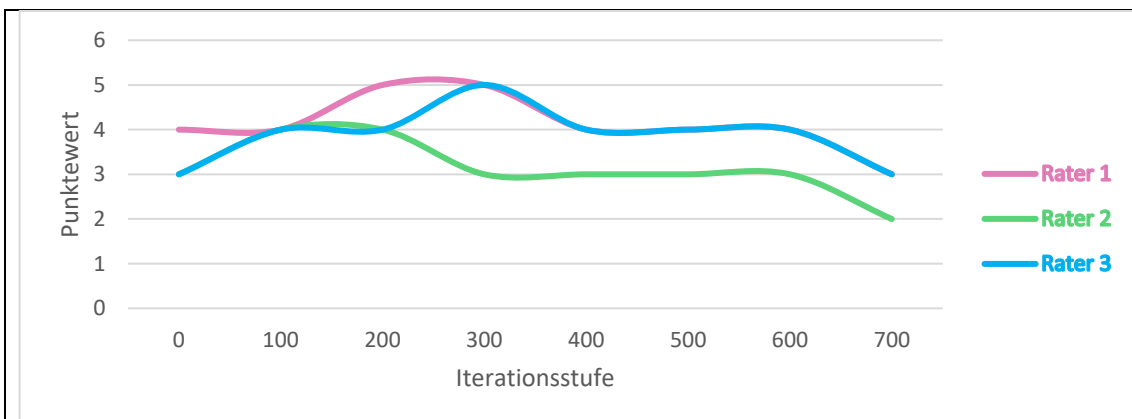


Abbildung 29: Übersichtsgrafik aller drei Rater zu Motion Artifakt (MA)

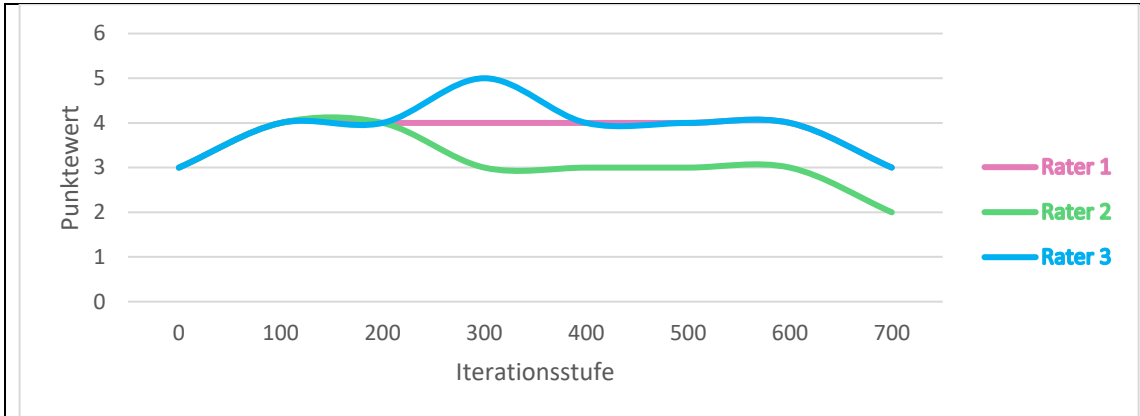


Abbildung 30: Übersichtsgrafik aller drei Rater zu Vessel Depiction (VD)

	It. 0000	It. 0100	It. 0200	It. 0300	It. 0400	It. 0500	It. 0600	It. 0700
Rater 1	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN
Rater 2	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN
Rater 3	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN

Abbildung 31: Übersichtsgrafik aller drei Rater zu To Target (TT)

	It. 0000	It. 0100	It. 0200	It. 0300	It. 0400	It. 0500	It. 0600	It. 0700
Rater 1	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN
Rater 2	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN
Rater 3	JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA	NEIN

Abbildung 32: Übersichtsgrafik aller drei Rater zu Vessel Tree (VT)

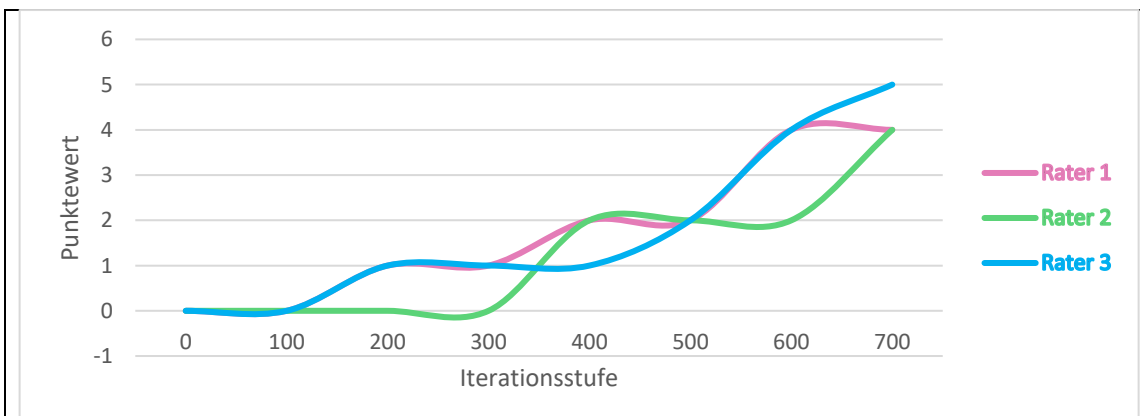


Abbildung 33: Übersichtsgrafik aller drei Rater zu New Created Artifact (NCA)

3.3. Ermittlung der optimalen Verarbeitungsstufe

In den folgenden Grafiken (siehe Abbildung 34 bis 35) werden die polytomen Urteilsvariablen MA, VD und NCA aufgeführt. Die über die Rater gemittelten Verläufe der 70 Patienten der jeweils pro Iterationsstufe eingeschätzten Bildqualität sind als Punkte dargestellt. Die Kurven sind aus einer polynomialen Regression geschätzt (siehe Kapitel 2.3.4.2.).

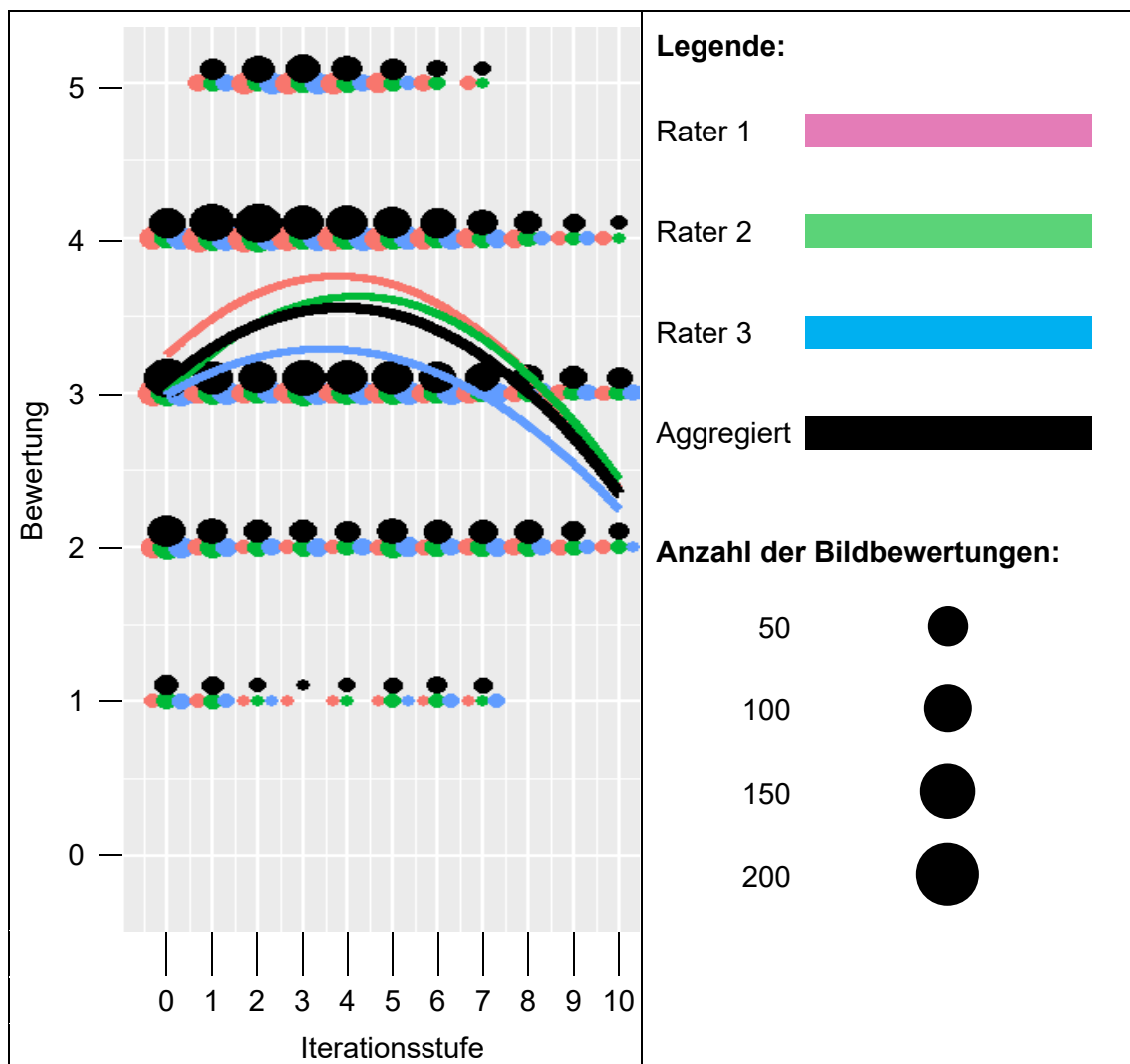
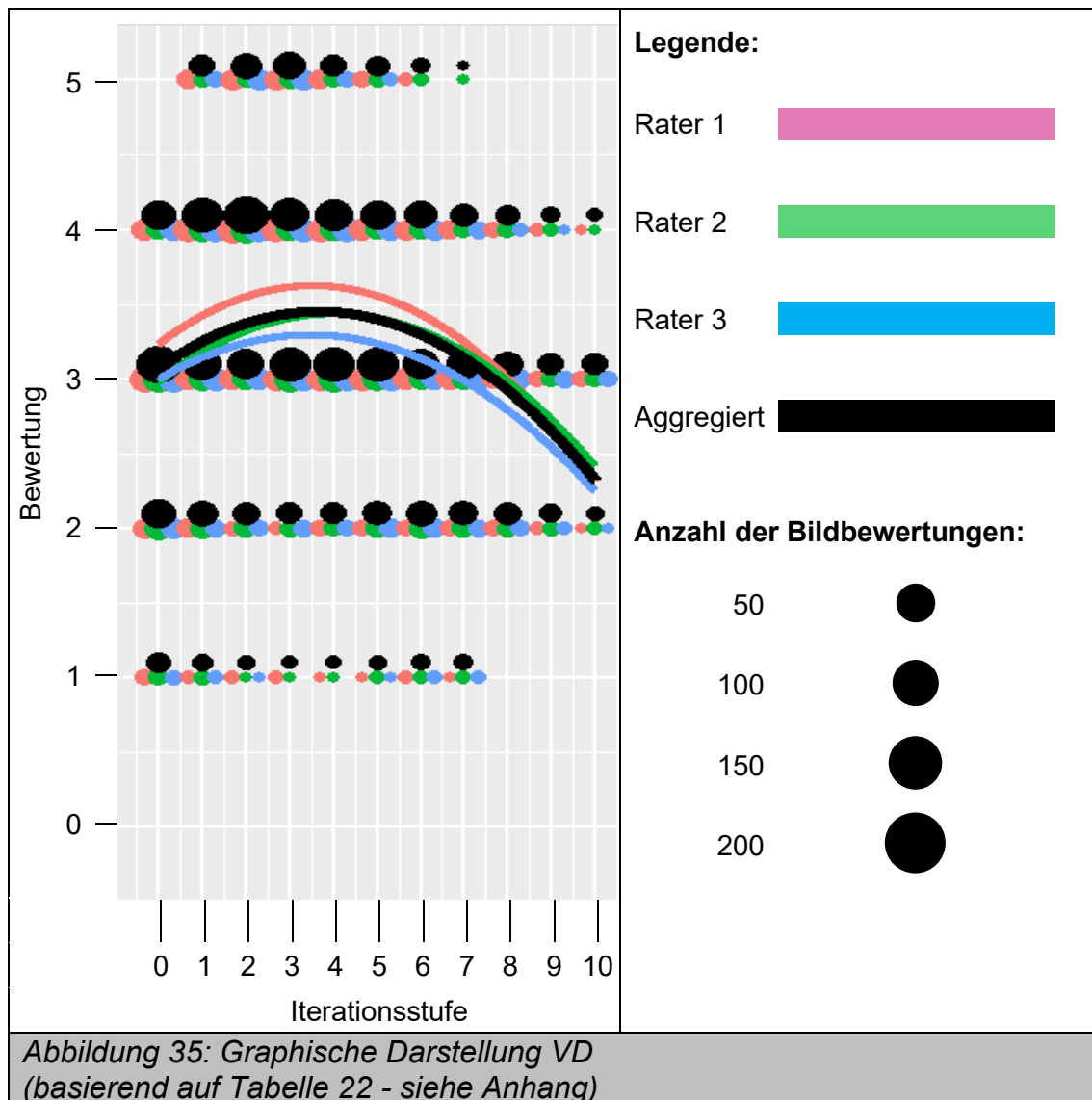
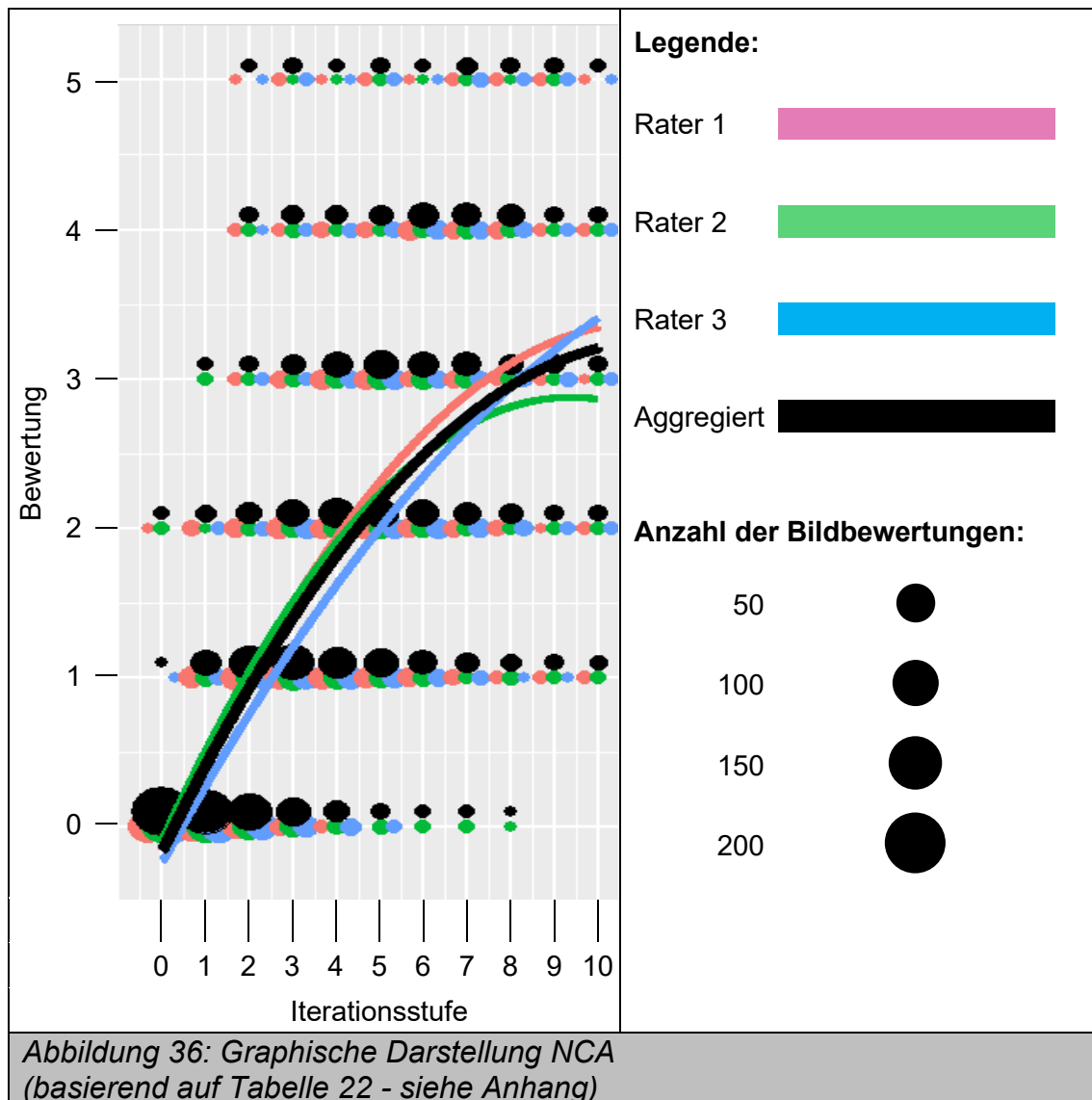


Abbildung 34: Graphische Darstellung MA
(basierend auf Tabelle 22 - siehe Anhang)



Grundsätzlich ist bei der graphischen Darstellung sowohl bei MA als auch bei VD eine Kurve mit eindeutigem Maximum zu erkennen. Diese belaufen sich bei allen drei Ratern für beiden Variablen in einem Bereich zwischen der It. 0300 und It. 0500.

Bei der Darstellung von NCA (siehe Abbildung 36) lassen die Kurven kein eindeutiges Maximum vermuten. Lediglich bei Rater 2 könnte ein Maximum im Bereich von > It. 0900 angenommen werden.



Für eine genauere Aussage bezüglich der optimalen Verarbeitungsstufe von MA und VD werden diese im Folgenden aus einem Modell berechnet (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: $It._{Max}$ bei MA und VD – Rater gesamt

(modifizierte Tabelle; basierend auf Tabelle 23 - siehe Anhang)

Variable	$It._{Max}$ (Stufe)	$\emptyset$ Urteil bei $It._{Max}$	$\emptyset$ Urteil bei $It._{0}$	Differenz zw. $It._{Max} - It._{0}$
MA	385	3,55	3,08	+ 0,47
VD	366	3,45	3,08	+ 0,37

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die optimale Verarbeitungsstufen bei allen Ratern für MA und VD gemittelt zwischen der It. 0300 und It. 0400 ($p < 0,01$) liegen. Der gemittelte Durchschnitt ($\triangleq$ vergebener Punktwert) beläuft sich an diesen Stellen auf 3,55 für MA und 3,45 für VD und ist höher als bei It. 0000 (MA und VD bei jeweils 3,08).

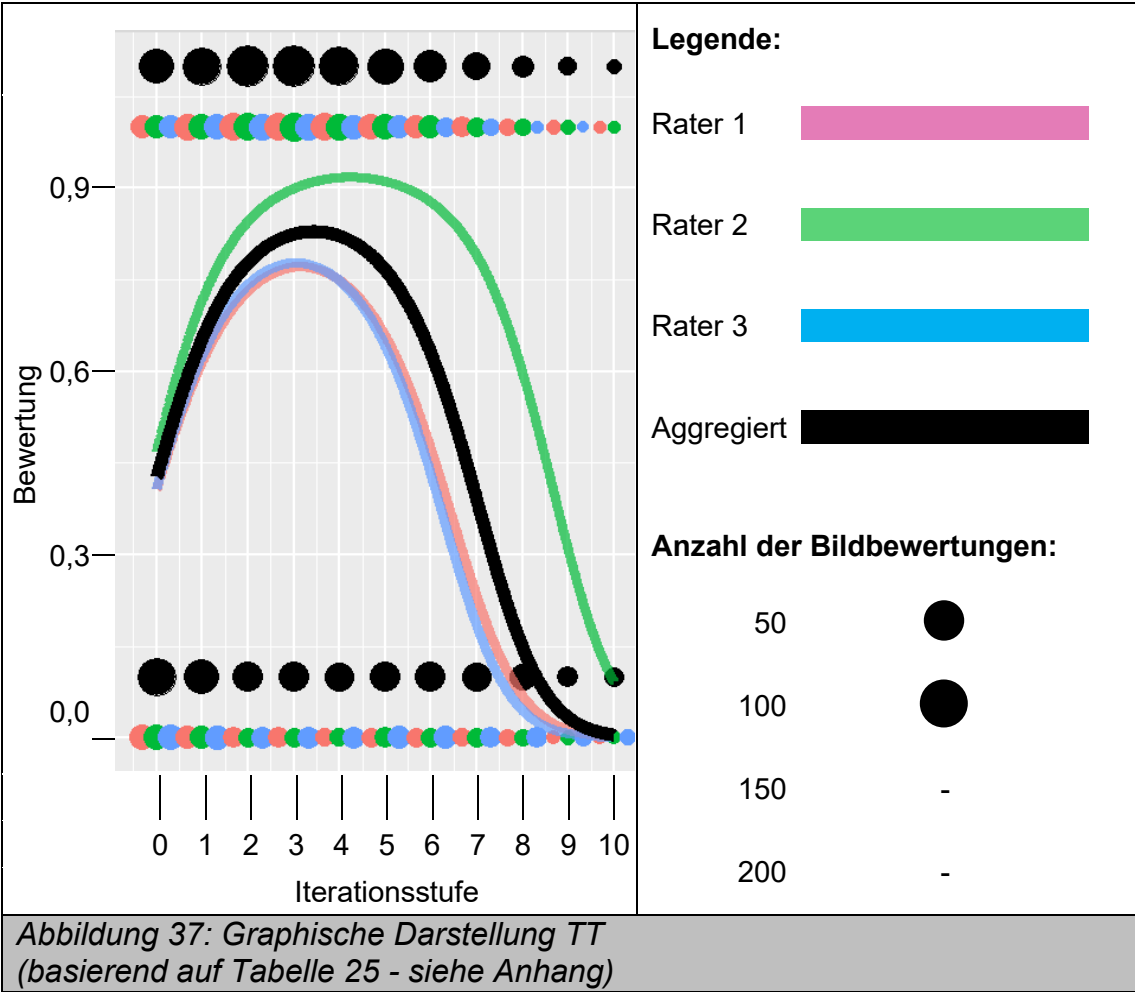
Aufgrund der durch den Algorithmus zunehmend mit jedem Iterationsschritt generierten Artefakte erscheinen die neu generierten Artefakte (NCA) kontinuierlich zunehmend über das gesamte Spektrum der Iterationen. Dies spiegelt sich im Verlauf der stetig ansteigenden Graphen bei sehr hohen Iterationsstufen wider.

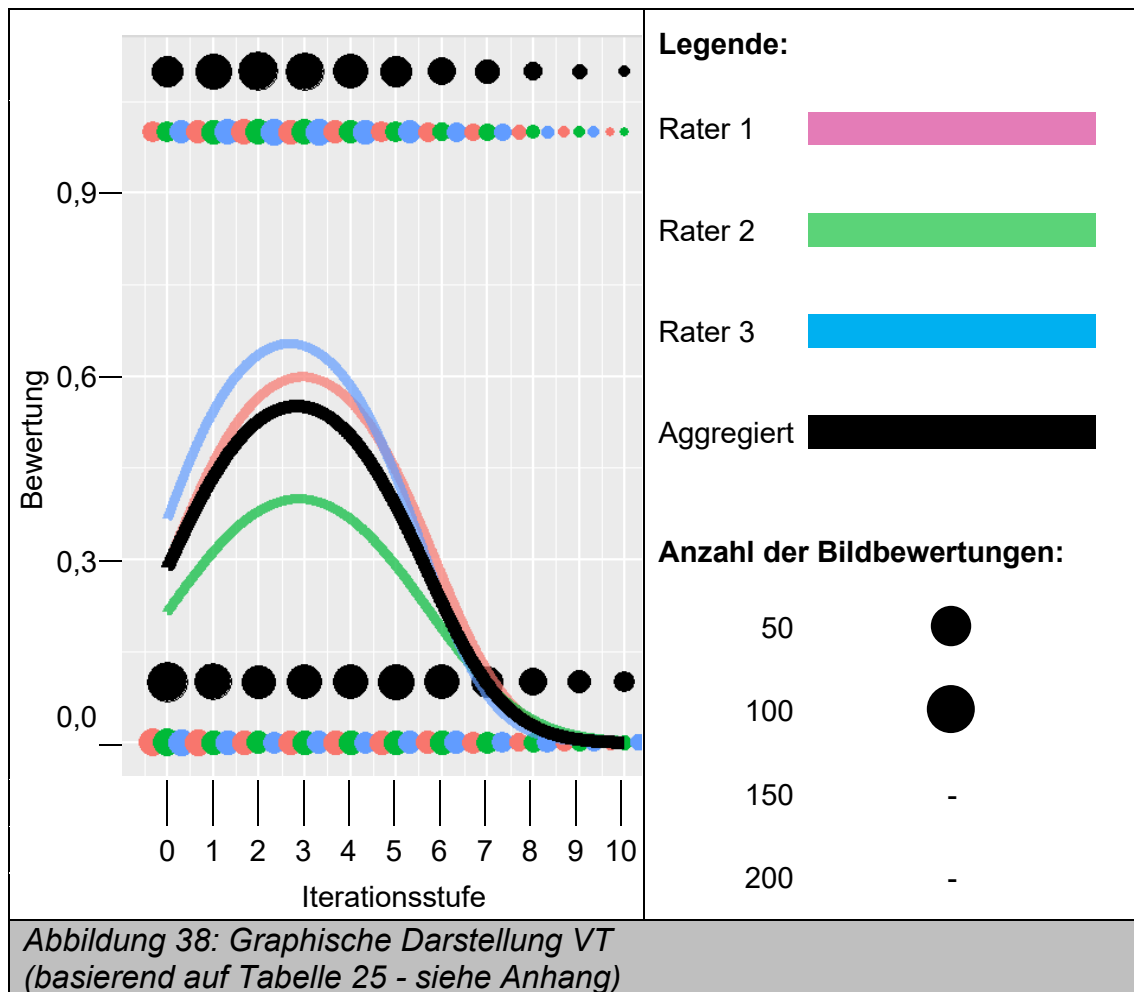
Im Folgenden werden den drei Ratern die Variablen MA, VD und NCA einzeln zugeordnet (siehe Tabelle 14).

<i>Tabelle 14: It. _{Max} bei MA und VD – Rater einzeln (modifizierte Tabelle; basierend auf Tabelle 24 - siehe Anhang)</i>					
Variable	Rater	It. _{Max} (Stufe)	Ø Urteil bei It. _{Max}	Ø Urteil bei It. ₀	Differenz It. _{Max} - It. ₀
MA	1	409	3,82	3,17	+ 0,65
MA	2	396	3,35	2,91	+ 0,44
MA	3	340	3,49	3,16	+ 0,33
VD	1	382	3,61	3,15	+ 0,46
VD	2	384	3,28	2,91	+ 0,37
VD	3	332	3,47	3,17	+ 0,30

Bei der Bewertung der MA erkennt man bei Rater 1 den Trend die optimale Verarbeitungsstufe knapp über der It. 0400 relativ hoch einzuordnen, wohingegen Rater 2 und Rater 3 die optimale Verarbeitungsstufe etwas niedriger zwischen der It. 0300 und It. 0400 zuteilen. Die als optimal wahrgenommene Bildqualität für die Variable VD wird von allen drei Ratern zwischen die Iterationsstufen It. 0300 und It. 0400 eingeordnet. Es zeigt sich zwischen den einzelnen Ratern eine Diskrepanz, wobei durch Rater 1 subjektiv die Artefakte auch schon in niedrigeren Iterationsstufen wahrnehmbar waren.

Im Folgenden werden die dichotomen Urteilsvariablen TT und VT graphisch dargestellt (siehe Abbildung 37 und 38). Auch hier sind die über die Rater gemittelten Verläufe der jeweils pro Iterationsstufe eingeschätzten Bildqualität als Punkte dargestellt. Die Kurven sind aus einer polynomialen Regression geschätzt (siehe Kapitel 2.3.4.3.).





Die in den deskriptiven Grafiken dargestellten Maxima für die optimale Verarbeitungsstufe liegt bei allen Ratern gemittelt für TT zwischen der It. 0300 und It. 0400 und für VT zwischen der It. 0200 und It. 0300. Es folgt die Berechnung dieser Maxima (siehe Tabelle 14)

Tabelle 14: It. _{Max} bei TT und VT – Rater gesamt

(modifizierte Tabelle; basierend auf Tabelle 26 - siehe Anhang)

Variable	It. _{Max} (Stufe)	Ø Urteil bei It. _{Max} (Ja)	Ø Urteil bei It. ₀ (Ja)	Differenz It. _{Max} - It. ₀
TT	343	83 %	43 %	+ 40 %
VT	282	55 %	29 %	+ 26 %

Im Mittel der verschiedenen Rater liegt die optimale Verarbeitungsstufe von VT im Bereich von It. 0200 und It. 0300 ($p < 0,01$). In diesem Bereich steigt die Wahrscheinlichkeit den Gefäßstamm zu erkennen auf 55 %. Dies ist ein

Zugewinn von + 26 % im Vergleich zum Originalbild. Ähnlich verhält sich dies bei TT. Im Bereich von It. 0300 und It. 0400 ($p < 0,01$) liegt ein prozentualer Zugewinn von + 40 % vor und steigt von initial 43 % auf maximal 83 % an.

Werden die drei Rater einzeln betrachtet, ergeben sich folgende Unterschiede (siehe Tabelle 15):

Tabelle 15: It. _{Max} bei TT und VT – Rater einzeln (modifizierte Tabelle; basierend auf Tabelle 26 - siehe Anhang)					
Variable	Rater	It. _{Max} (Stufe)	Ø Urteil bei It. _{Max} (Ja)	Ø Urteil bei It. ₀ (Ja)	Differenz It. _{Max} - It. ₀
TT	1	390	88 %	45 %	+ 43 %
TT	2	372	88 %	45 %	+ 43 %
TT	3	278	71 %	39 %	+ 32 %
VT	1	303	45 %	22 %	+ 23 %
VT	2	268	50 %	28 %	+ 22 %
VT	3	280	70 %	37 %	+ 33 %

Die optimale Verarbeitungsstufe der Variable TT wird von Rater 1 und Rater 2 zwischen der It. 0300 und 0400 eingestuft. Rater 3 stuft diese zwischen der It. 0200 und It. 0300 ein. Die Einschätzung bei der optimalen Verarbeitungsstufe mit einem „Ja“ zu stimmen liegt für Rater 1 und Rater 2 mit jeweils 88 % höher als für Rater 3 mit 71 %. Bei Rater 1 liegen die durchschnittlich vergebenen Werte zur Einschätzung der Sichtbarkeit des Gefäßpfades höherer als bei Rater 2. Auch die Bereitschaft mit „Ja“ zu stimmen, ist bei Rater 1 und Rater 2 von It. 0000 bis zur optimalen Verarbeitungsstufe größer als bei Rater 3.

Die optimale Verarbeitungsstufe der Variable VT liegt insgesamt niedriger als bei TT. Für Rater 1 befindet sich diese im Durchschnitt knapp über der It. 0300 wohingegen sich diese für Rater 2 und Rater 3 zwischen der It. 0200 und It. 0300 befindet. Hierbei beurteilt Rater 2 die optimale Verarbeitungsstufe bei niedrigeren Iterationsstufen als Rater 3. Betrachtet man die Bereitschaft bei der optimalen Verarbeitungsstufe mit „Ja“ zu stimmen, liegt Rater 3 deutlich vor Rater 2 und Rater 1. Generell ist bei allen drei Ratern für die Variable VT zu beobachten, dass

die Bereitschaft bei der optimalen Verarbeitungsstufe mit „Ja“ zu antworten, sich im Vergleich zur It. 0000 fast verdoppelt.

Somit kann geschlussfolgert werden, dass sich die Darstellung des Gefäßbaumes bzw. der Zielregion nach Anwendung des CAVACEC Algorithmus merklich verbessert.

3.4. Fazit

Insgesamt lag nach der Bearbeitung der Ausgangsdatensätze durch den CAVAREC-Algorithmus eine signifikante Reduzierung der vorhandenen Bewegungsartefakte vor, wodurch sich die Darstellungsschärfe der zu untersuchenden Gefäße verbessert. Das Optimum aller Untersuchungskriterien wurde bei It. 0300 (± 100) erreicht. Die niedrigen Iterationsstufen weisen untereinander keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,90$). Bei It. 0500 war in etwa das Ausgangsniveau von It. 0000 erreicht. Jenseits der It. 0500 nahm die Darstellungsschärfe wiederum zunehmend ab, bis kein signifikanter Unterschied im Vergleich zum unbearbeiteten Ausgangsdatensatz mehr festzustellen war ($p = 0,199$). Im weiteren Verlauf verschlechterte sich die Bildqualität teilweise bis unter die des Ausgangsdatensatzes (siehe Tabelle 16 bis 19).

**Tabelle 16: MA – Teststatistiken basierend auf Wilcoxon-Test
Vergleich mit Originaldatensatz**

	It0100 - It0000	It0200 - It0000	It0300 - It0000	It0400 - It0000	It0500 - It0000	It0600 - It0000	It0700 - It0000	It0800 - It0000	It0900 - It0000	It1000 - It0000
Asy. Sig.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,199	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

**Tabelle 17: MA – Teststatistiken basierend auf Wilcoxon-Test
Vergleich untereinander**

	It0200 - It0100	It0300 - It0100	It0400 - It0100	It0300 - It0200	It0400 - It0200	It0400 - It0300
Asy. Sig.	< 0,001	0,002	0,040	0,090	< 0,001	< 0,001

Tabelle 18: VD – Teststatistiken basierend auf Wilcoxon-Test Vergleich mit Originaldatensatz										
	lt0100 - lt0000	lt0200 - lt0000	lt0300 - lt0000	lt0400 - lt0000	lt0500 - lt0000	lt0600 - lt0000	lt0700 - lt0000	lt0800 - lt0000	lt0900 - lt0000	lt1000 - lt0000
Asy. Sig.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,199	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 19: VD – Teststatistiken basierend auf Wilcoxon-Test Vergleich untereinander						
	lt0200 - lt0100	lt0300 - lt0100	lt0400 - lt0100	lt0300 - lt0200	lt0400 - lt0200	lt0400 - lt0300
Asy. Sig.	< 0,001	0,002	0,040	0,090	< 0,001	< 0,001

Die Betrachtung der NCAs hat gezeigt, dass bei fortschreitender iterativer Rekonstruktion diese mit einer signifikanten Zunahme neuer Artefakte einherging ($p < 0,001$). Diese neuen Artefakte überlagerten häufig die zu befundenden anatomischen Strukturen und beeinträchtigten die Auswertung der Datensätze erheblich (siehe Tabelle 20 und 21).

Tabelle 20: NCA – Teststatistiken basierend auf Wilcoxon-Test Vergleich mit Originaldatensatz										
	lt0100 - lt0000	lt0200 - lt0000	lt0300 - lt0000	lt0400 - lt0000	lt0500 - lt0000	lt0600 - lt0000	lt0700 - lt0000	lt0800 - lt0000	lt0900 - lt0000	lt1000 - lt0000
Asy. Sig.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 21: NCA – Teststatistiken basierend auf Wilcoxon-Test Vergleich untereinander									
	lt0200 - lt0100	lt0300 - lt0200	lt0400 - lt0300	lt0500 - lt0400	lt0600 - lt0500	lt0700 - lt0600	lt0800 - lt0700	lt0900 - lt0800	lt1000 - lt0900
Asy. Sig.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

4. Diskussion

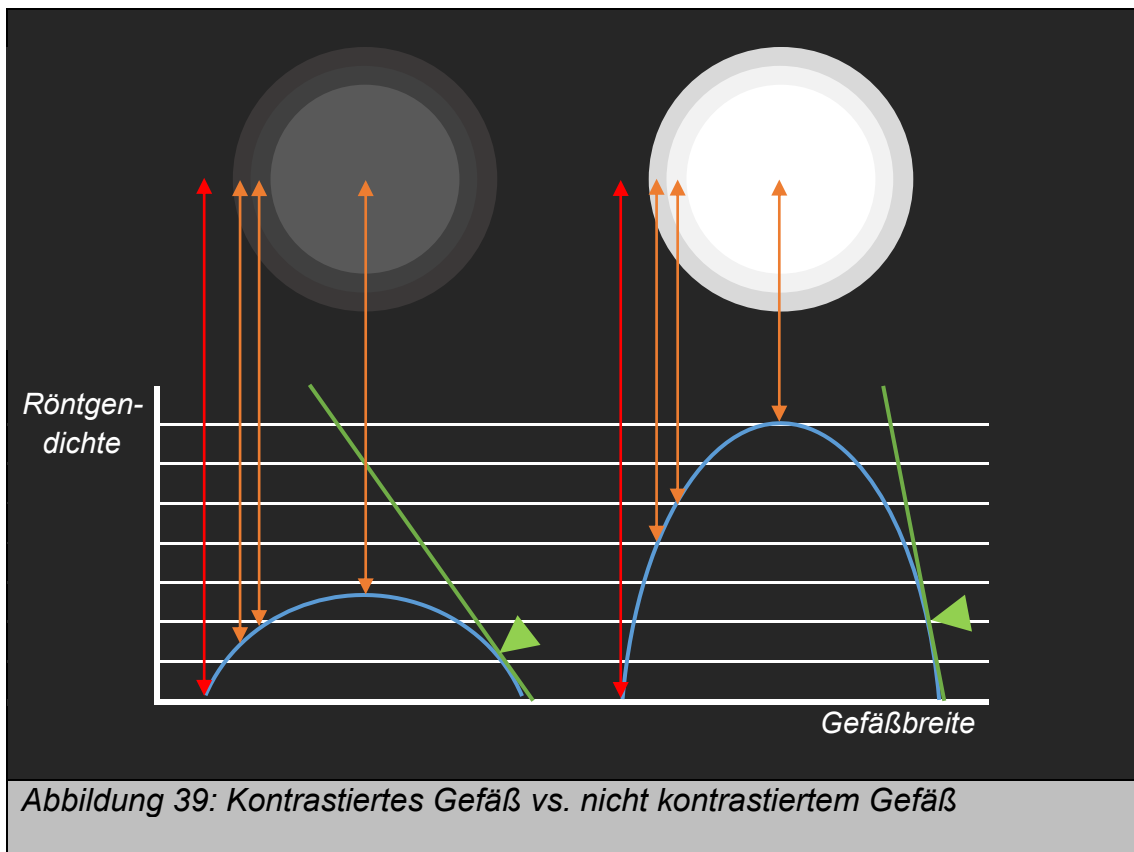
In der vorliegenden Dissertationsschrift wurde ein neuartiger Algorithmus (CAVAREC) zur nachträglichen Korrektur von Bewegungsartefakten bei CB-CT Datensätzen der Leber angewendet. Hierbei waren die Ausgangsdatsätze unterschiedlich stark durch Bewegungsartefakte beeinträchtigt und somit deren diagnostische Aussagekraft eingeschränkt.

Durch die nachträgliche Anwendung des Korrekturalgorithmus konnte gezeigt werden, dass bei 300 Iterationsstufen (+/- 100 Iterationsstufen) eine im Vergleich zum Ausgangsdatsatz subjektiv verbesserte Bildqualität erzielt werden konnte. Allerdings steht dieser Verbesserung eine kontinuierlich zunehmende Beeinträchtigung durch neu generierte Bildartefakte (NCA) gegenüber, die insbesondere in den höheren Iterationsstufen auftraten.

Im Folgenden werden die Einzelaspekte zu den Ergebnissen im Detail diskutiert.

4.1. Einfluss des CAVAREC-Algorithmus auf die Bildschärfe

Die Bildschärfe eines Röntgenbilds ist davon anhängig, wie exakt Unterschiede in der Röntgendichte örtlich zugeordnet werden können: Bei der Erstellung von Schnittbildern können moderne Angiographiegeräte Details mit einer isotropen Auflösung von $150\text{ }\mu\text{m} \times 150\text{ }\mu\text{m}$ präzise darstellen. Wird zusätzlich intravasal Kontrastmittel appliziert, so werden Unterschiede in der Absorption der Röntgenstrahlen erzeugt, die scharfe Übergänge zwischen kontrastiertem Gefäß und dem umgebenden liegenden Parenchym erzeugt. Ein erhöhter Kontrast geht somit mit einer verbesserten Wahrnehmung der Darstellungsschärfe einher, weshalb kontrastierte Gefäße besser vom nicht kontrastierten Parenchymenthancement abzugrenzen sind als nicht kontrastierte Gefäße (siehe Abbildung 39). Der wahrgenommene Gefäßkontrast ist hierbei abhängig von der Kantenschärfe zum Gefäß.

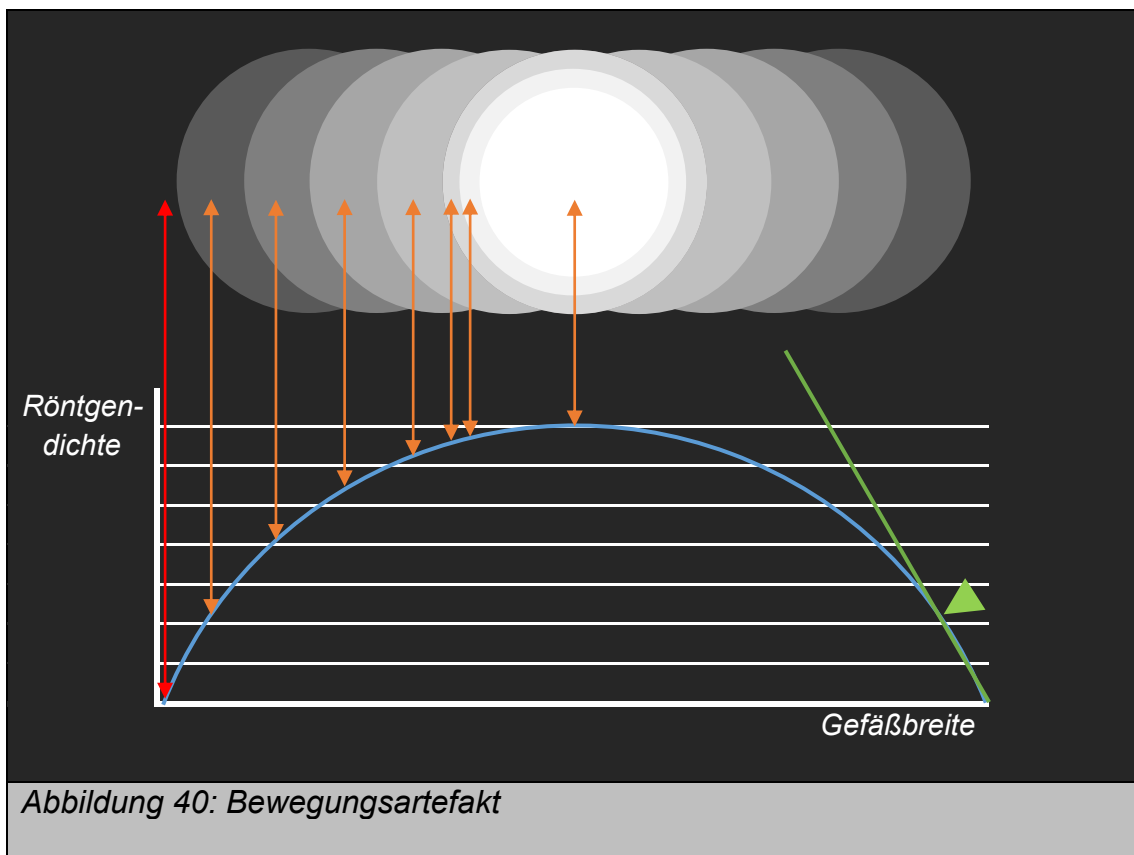


Stellt man diese Dichtekurven eines Gefäßquerschnitts mit jeweils unterschiedlicher Kontrastierung graphisch dar erhält man zwei unterschiedliche hohe Kurvenverläufe (blau). Das umliegende Parenchym ist bei beiden Darstellungen identisch und wird als einheitlicher Grauwert definiert (rote Pfeile). Die verschiedenen Grauwerte im Inneren der Gefäße sind in der Grafik in unterschiedlicher Röntgendichte (Y-Achse) gemäß ihrer Helligkeit dargestellt (orangene Pfeile).

Die Kantenschärfe entspricht der maximalen Steigung der an der Kurve anliegenden Tangente (grün). Die Wahrnehmung der Bildschärfe findet im Übergang zwischen Parenchym und Gefäß statt. Es gilt: je größer der Dichteunterschied zwischen Parenchym und Gefäß, desto höher die Kantenschärfe des Gefäßes und damit die wahrgenommene Bildschärfe.

Finden während der Bildakquise bewusste oder unbewusste Patientenbewegungen statt, können diese als Artefakte zu einer örtlichen

Fehlzuordnung von Dichtewerten und damit zur Unschärfe des Bildes führen (siehe Abbildung 40).



Die Kantenschärfe zwischen kontrastiertem Gefäß und Parenchym flacht ab, wodurch die Darstellungsschärfe schlechter wird. Zudem wird das kontrastierte Gefäß sowohl in seiner räumlichen Anordnung als auch in seiner dargestellten Größe verfälscht.

Bewegungsartefakte stellen somit nach wie vor ein nicht unerhebliches Problem bei der Akquise von Schnittbildern dar, insbesondere je länger die Bildakquise dauert und sich das Objekt während dieser Zeit bewegen kann.

4.2. Direkte Einflussnahme auf die Bildschärfe während der CB-CT

Im Vergleich zu einem konventionellen CT kann die Bildakquise eines CB-CT aufgrund der längeren Rotationszeit generell mehr Zeit in Anspruch nehmen. In

dieser Zeitspanne können Bewegungen seitens der Patienten stattfinden und das erzeugte Bild durch Bewegungsartefakte beeinträchtigen. Solche werden beim liegenden Patienten im Bereich der Leber hauptsächlich durch Atembewegungen und im geringen Maße durch Herzbewegungen erzeugt.

Eine Maßnahme zur Vermeidung von Bewegungsartefakten während der Bildakquise ist die Durchführung der Atemanhaltetechnik. Bei dieser werden die Patienten während der Aufnahme durch fachkundiges Personal begleitet und angeleitet, wann ein Atemstopp erfolgen muss. Bei optimalen Bedingungen können somit scharfe Bilder mit einer hohen Detailschärfe und ohne Bewegungsartefakte generiert werden. Das Verfahren ist dennoch abhängig vom Orientierungsgrad des Patienten und gelingt umso besser, je kürzer die Akquisitionszeit ist. Da diese bis zu 15 Sekunden dauern kann, ist die Bildqualität maßgeblich abhängig von der Compliance des Patienten (Kincaid et al., 2018).

4.3. Die nachträgliche Korrektur von Bewegungsartefakten

Im Falle von durch Bewegung ausgelösten Artefakten kann eine nachträgliche Korrektur dieser Artefakte zu einem diagnostischen Mehrwert führen. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, bei welchen entweder aufgrund ihrer körperlichen Verfassung oder ihrer geistigen Orientierung keine Atemkontrolle erwartet werden kann.

Um sich dieser Problemstellung konkret annehmen zu können, muss jedoch vorab das Bewegungsfeld der unwillkürlichen oder willkürlichen Bewegung verstanden werden, damit dieses im weiteren Verlauf über eine modifizierte Rekonstruktion korrigiert werden kann. Dieser Ansatz stellt die Grundlage fast aller nachträglichen Kompensationsmethoden dar (Kyme and Fulton, 2021).

Nach diesem Prinzip funktioniert auch die nachträgliche Bewegungskompensationsmethodik von Bewegungsartefakten bei CB-CT Datensätzen. Sie besteht darin, die im Bilddatensatz unscharf dargestellten Bereiche einem Bewegungstrajektor zuzuordnen und zur Interpolation in einem

Raum-Zeit-Vektorfeld darzustellen. Durch eine anschließende Rückprojektion wird ein bewegungskompensierter Bilddatensatz generiert (Capostagno et al., 2021).

Alternativ kann bei der vollständigen 360°-Rotation des CB-CT-Datensatz der 90°-Anteil, bei welcher die Bewegung stattgefunden hat, ermittelt und verworfen werden. Dieser nachträglich veränderte Restbilddatensatz ist in seiner Datenfülle zwar reduziert, kann unter Umständen jedoch einen größeren diagnostischen Mehrwert liefern als der originale nicht reduzierte Datensatz. Die Anwendung dieser Methode ist allerdings nur begrenzt möglich und setzt einen genauen Kenntnisstand über den Zeitraum der Bewegung zwingend voraus. Bei dieser Untersuchung wurde sowohl die erste als auch der letzte 90°-Anteil rückwirkend verworfen (Yeung et al., 2020).

4.4. Die Anwendung von Algorithmen

Durch verschiedene Kompensationsalgorithmen werden dreidimensionale Datensätze mit unzureichendem visuellen Informationsgehalt visuell verbessert und die diagnostische Beurteilbarkeit von Hart- und Weichgewebe erheblich gesteigert (Cancelliere et al., 2022) (Oliveira et al., 2021) (Spin-Neto et al., 2020) (Sisniega et al., 2019). Vergleicht man retrospektiv die rekonstruierten Bilddatensätze bei Anwendung eines Algorithmus mit denjenigen Datensätzen einer Standard-Bildrekonstruktion, so verbessert die Anwendung eines Korrekturalgorithmus in Bezug auf das Kontrast-Rausch-Verhältnis die Bilddatensätze deutlich (Mao et al., 2019).

Bei vielen Bewegungskorrektur-Algorithmen steht als Lösungsansatz die Beurteilung der Verschiebungsrichtung (Bewegungsvektor) im Mittelpunkt. Diese kann dann entweder einer optischen Ziel-Referenz über ein Koordinatensystem gegenübergestellt und damit verglichen werden, oder es wird ein zusätzliches Bewegungsmodell (z. B. Atembewegungsmodell) generiert und dieses entlang

des Verlaufs mit der Zielreferenz verglichen (Chee et al., 2019) (Riblett et al., 2018) (Gu et al., 2017).

Aufgrund der verschiedenen Quellen für Artefakte wurden bereits in der Vergangenheit verschiedene Korrekturalgorithmen für unterschiedliche Artefaktquellen entwickelt und erprobt. Diese adressieren u.a. folgende Artefaktquellen:

- (1) aktive Bewegungen mit und ohne Repositionierung
- (2) Atemverschieblichkeit der Leber bei mangelnder Atemkontrolle
- (3) Fremdkörper

Liegen (o.g.) Artefakte in einem CB-CT Datensatz vor, kann die Anwendung einer passenden Korrektursoftware die Sichtbarkeit der im Datensatz enthaltenen Gefäße erheblich steigern und gegebenenfalls die Notwendigkeit einer Wiederholung der CB-CT-Aufnahme verringern. Bei Aufnahmen, die hingegen nicht durch Artefakte gestört sind, führt die Anwendung einer Korrektursoftware generell zu keiner verminderten Bildqualität (Dioguardi Burgio et al., 2020).

Der streak metal artifact removal technique Algorithmus (SMART) ist zum Beispiel dazu in der Lage Artefakte durch metallische Gegenstände zu reduzieren um visuell bessere Ergebnisse zu erzielen. Das Prinzip der Artefaktreduktion basiert auf einer nichtlinearen Interpolation von Daten um die metallbedingten Streifenartefakte zu reduzieren. (Estler et al., 2019).

Bei Anwendung des motion artifact correction algorithm (MACA) zur Reduzierung von Bewegungsartefakten werden verlässlich quantitativ und qualitativ verbesserte Datensätze generiert. Hierbei wurden die fünf segmentalen Leberarterien auf maximale Intensität, Schärfe und die volle Breite bei halbem Maximum (FWHM) in der MIP untersucht und die Gesamtqualität quantitativ bewertet (Kwon et al., 2022).

Ähnliche Ergebnisse liefert die Anwendung der motion artifacts reduction software (MARS), bei welcher die atemgestörten Bewegungsbilder mit und ohne Korrekturprogramm betrachtet und nachträglich mit den Nicht-Bewegungsbildern

verglichen wurden. In einer Studie wurde die Sichtbarkeit der Gefäßgeometrie der extrahepatischen und tumorzuführenden Gefäße betrachtet. Auf Grundlage der Rotationsdatensätze analysiert die Software die genaue Position der Blutgefäße und kann bei Bedarf die atemverschiebungsbedingte Fehlplatzierung von Gefäßen kompensieren (Yanagi et al., 2023).

Auch wirkt sich die Anwendung einer Korrektursoftware zur Verminderung des Bildrauschens positiv auf die Bildqualität bei der CB-CT aus. Dadurch verbessert sich die Bildqualität signifikant, was folglich eine erhöhte diagnostische Sicherheit mit sich bringt (Brendlin et al., 2022).

Als Bildrauschen wird die Beeinträchtigung der Bildqualität durch statistische Fluktuation auf dem Detektor bezeichnet. Sie steht somit nicht im Zusammenhang mit dem eigentlichen Bildsignal und äußern sich visuell als körnige Strukturierungen, insbesondere in den Bereichen mit geringer Strahlendichte.

Die Anwendung aller Algorithmen ergibt dennoch nur in einem vorab technisch einwandfreien System Sinn: Untersuchungen zur Anwendung von Algorithmen bei vorab lateral versetzen und somit abweichenden Detektoren, ergaben keine hinreichende Verbesserung der visuellen Darstellung von Bewegungsartefakten (Santaella et al., 2020).

4.5. Der CAVAREC-Algorithmus

Die Anwendung des CAVAREC-Algorithmus hat in unseren Untersuchungen ergeben, dass die subjektive Beurteilung der Urteilsvariablen MA, VD und TT bei Anwendung von 300 bis 400 Iterationsstufen ihr absolutes Maximum erzielen. Lediglich bei der dichotomen Urteilsvariable VT befindet sich das optische Maximum mit einem gemittelten Wert von 282 zwischen den It. 0200 und It. 0300.

Bereits in den Jahren 2021 und 2022 wurde der CAVAREC-Algorithmus zur Bewegungsartefaktkorrektur durch die Arbeitsgruppe um Becker et al., untersucht. Dabei stimmen die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit mit den

Resultaten aus Hannover im Wesentlichen überein. Dennoch unterscheidet sich der Versuchsablauf in der vorliegenden Dissertationsschrift im Vergleich zur Arbeit von Becker et al. in Hinsicht auf die Systematik und Auswertung der Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit wurden 70 CBCTs von 70 Patienten untersucht. Die Bewertungsintervalle wurden linear in Abständen von 100 lt. bis maximal zur lt. 1000 gegliedert. Anschließend folgte die Evaluation durch drei Rater anhand der fünf Kriterien MA, VD, VT, TT, NCA. Die dichotomen Kriterien VT und TT wurden mit JA und NEIN beurteilt, wohingegen die polytomen Kriterien anhand einer fünf- oder sechsstufigen Likertskala bewertet wurden.

Die Auswertung von Becker et al., 2021 umfasste 65 CB-CT Datensätze aus einem Patientenstamm von 54 Patienten. Diese Rohdatensätze wurde mit und ohne Volumenstanzung durch den CAVAREC Algorithmus bewegungskompensiert und anschließend von zwei unabhängigen Ratern evaluiert. Dementsprechend stand zu jeder Zeit der Betrachtung der nicht bewegungskompensierte Rohdatensatz dem bewegungskompensierten Datensatz mit und ohne Volumenstanzung gegenüber. Von ihnen wurden objektive (Bildschärfe-Metrik) und subjektive Kriterien (Gefäßgeometrie, Gesamt-Bildqualität, Darstellung von Tumorfeedern, Vorhandensein von durch Fremdmaterial verursachten Artefakten, Notwendigkeit zusätzlicher Bildgebungen) begutachtet und diese mit einer zwei (für Gefäßgeometrie und Gesamt-Bildqualität; binär) bzw. drei Punkteskala (gut, mittelmäßig, schlecht) bewertet. Die Nennung der Zahlenwerte erfolgte mittels Verwendung einer arbiträren Skala zur Bewegungsschätzung (Becker et al., 2021).

Die Evaluation der objektiven Parameter ergab eine deutliche Verbesserung der bewegungskorrigierten Datensätze gegenüber ihren Originaldatensätzen ($273,5 \pm 28$). Des Weiteren wurde gefolgert, dass der volumengestanzte Datensatz ($331 \pm 57,8$) dem nicht gestanzten ($328,5 \pm 55,1$) überlegen sei (Becker et al., 2021).

Die Veröffentlichung von Becker et al., 2022 umfasste 27 CB-CT Datensätze von insgesamt 26 Patienten. Zu jedem ursprünglichen Originaldatensatz wurden die dazugehörigen Datensätze nach Bewegungskorrektur und

Hartgewebeausstanzung generiert. Die Bewegungskorrektur erfolgte in Schritten von 100 Iterationen bis zu einer maximalen Iteration von 500 (Becker et al., 2022).

Zwei Radiologen (Reader 1 und Reader 2) beurteilten im ersten Durchgang verblindet die Gesamtbildqualität (anhand eines Dreipunktesystems) sowie die Gefäßvisualisierung, bzw. -Schärfe (anhand eines Fünfpunktesystems). Ferner vernahmen sie das Vorhandensein von (neuen) Artefakten sowie ihre persönliche Bildpräferenz (Becker et al., 2022).

Im Folgenden wurden diese Datensätze erneut zwei Radiologen (Reader 3 und Reader 4) präsentiert. Sie sollten den bevorzugten Datensatz für die TACE bewerten, eine persönliche Empfehlung bez. einer erneuten Bildgebung aussprechen und in diesem Zuge alle Datensätze anhand einer fünfstelligen Likert-Skala bewerten (Becker et al., 2022).

Die Bewertung der Gesamtbildqualität ergab für Rater 1 und 2 eine signifikante Verbesserung nach Anwendung des Algorithmus gegenüber der Ursprungsdatensätze und auch bei den Readern 3 und 4 zeigten eine übereinstimmende Präferenz zu Gunsten der nachbearbeiteten Datensätze (Becker et al., 2022).

Gegenüber beider Untersuchungsreihen von Becker et al., aus den Jahren 2021 und 2022 hat die vorliegende Arbeit eine breitere Datenbasis. Dies begründet sich dadurch, dass hierbei auf ein größeres Kollektiv an Datensätzen zurückgegriffen wurde, eine strukturierte Auswertung anhand von jeweils 100 Iterationsschritten bei einem definierten Betrachtungsbereich von bis zu 1000 Iterationsstufen stattgefunden hat, eine standardisierte Auswertung anhand von Likert-Skalen angewendet wurde und die Bewertung durch insgesamt drei Fachärzte der diagnostischen und interventionellen Radiologie gleichermaßen durchgeführt worden ist.

Das retrospektive Studiendesign und die Tatsache, dass bei allen vorgenommenen Untersuchungsreihen keine quantitative Auswertung möglich gewesen ist, teilen sich die Arbeiten von Becker et al. und diese

Dissertationsschrift, dies stellt hinsichtlich der Bewertung der Erkenntnisse jedoch bei keiner einen Nachteil dar.

Da es bei der Bewertung von durch einen Korrekturalgorithmus veränderten CB-CT Datensätzen bisher keinen Goldstandard gibt, sind die in dieser Dissertationsschrift angewendeten Bewertungskriterien im Konsens mit Fachärzten getroffen worden unter Berücksichtigung bereits veröffentlichter Bewertungskriterien.

4.6. Schlussfolgerung

Aus der Gesamtheit dieser Untersuchungen kann geschlussfolgert werden, dass eine subjektive Verbesserung der Bildqualität der untersuchten CB-CT-Datensätze durch den CAVAREC-Algorithmus grundsätzlich gewährleistet werden kann.

Die Verwendung des CAVAREC- Algorithmus bietet im Fall von stark artefaktbehafteten CB-CT Datensätzen das Potenzial einer gesamtheitlichen Verbesserung. Diese umfasst mehrere relevante Kriterien des Bildeindrucks (Schärfe der Gefäßdarstellung, Identifikation des Gefäßbaums sowie Reduktion von Bewegungsartefakten). Allerdings ist die Anwendung zum jetzigen Zeitpunkt noch zeit – und bedienaufwändig.

Die Neugenerierung von Störartefakten durch den Algorithmus in den höheren Iterationsstufen steht momentan der grundsätzlich verbesserten Darstellungsschärfe entgegen: durch die neu entstehenden Artefakte kommt es so zu einer sukzessiven Verschlechterung des Bildeindrucks bei höheren Iterationsstufen. Dies limitiert den generellen Einsatz des CAVAREC-Algorithmus bei höheren Iterationsstufen in die klinische Routine und wird auch zukünftig die zentrale Problematik bei der Anwendung des CAVAREC-Algorithmus darstellen.

Die Detektion und Elimination dieser neu entstehenden Artefakte sollten daher im Fokus von möglichen Weiterentwicklungen des Algorithmus stehen.

Zur Entstehung der neuen Artefakte trägt bei, dass es nach jedem Rechenzyklus durch den CAVAREC-Algorithmus im Zuge der stufenweisen Neuinterpretation in den höheren Iterationsstufen zu einer fehlerhaften Interpretation randomisierter Voxel kommt. Der Algorithmus interpretiert fälschlicherweise Leberparenchym als kontrastierte Gefäße und verstärkt diesen Effekt in den folgenden Rechenzyklen. Somit kommt es zu einer Fremdüberlagerung der eigentlichen, visuell verbesserten Gefäße durch fehlinterpretiertes Parenchym, wodurch die entstehenden Bilder durch die neuen Artefakte zunehmend überlagert werden und der Gesamteindruck wesentlich verschlechtert wird.

4.6.1. Ausblick

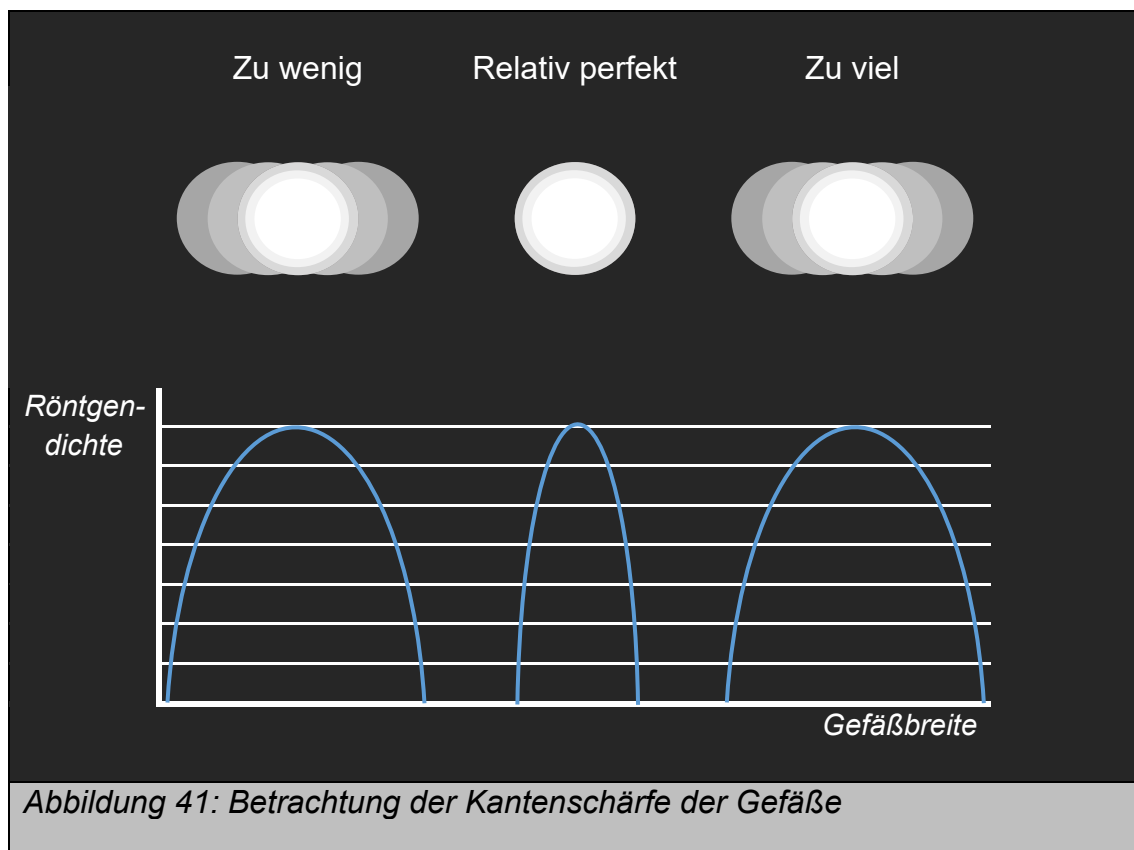
Die zukünftige Aufgabe der Softwareentwicklerinnen und -Entwickler wird es sein, den CAVAREC-Algorithmus in die klinische Routine zu integrieren, damit dieser sich zum Standardrepertoire der CB-CT Diagnostik etabliert.

Zunächst einmal sollte der Algorithmus dahingehend optimiert werden, neu entstehende Artefakte automatisch zu detektieren und eliminieren zu können. Dann kann eine breite klinische Implementierung und Integration in die klinische Routine erfolgen. Danach steht die Optimierung des Workflows im Mittelpunkt. Dieser gestaltet sich momentan noch sehr zeitaufwendig, da der Algorithmus sowohl während der Rechenzyklen als auch während der Datensicherung zu viel Zeit benötigt. Bei voller Rechenbeanspruchung bis zur 1000 Iterationsstufe kann diese zwischen zehn und 15 Minuten dauern.

Die ursprüngliche Aufgabe des Algorithmus ist es, die Gefäßdarstellung kontrastierter Gefäße so präzise wie möglich darzustellen. Somit sollen zukünftig selbständig folgende Kriterien optimiert werden:

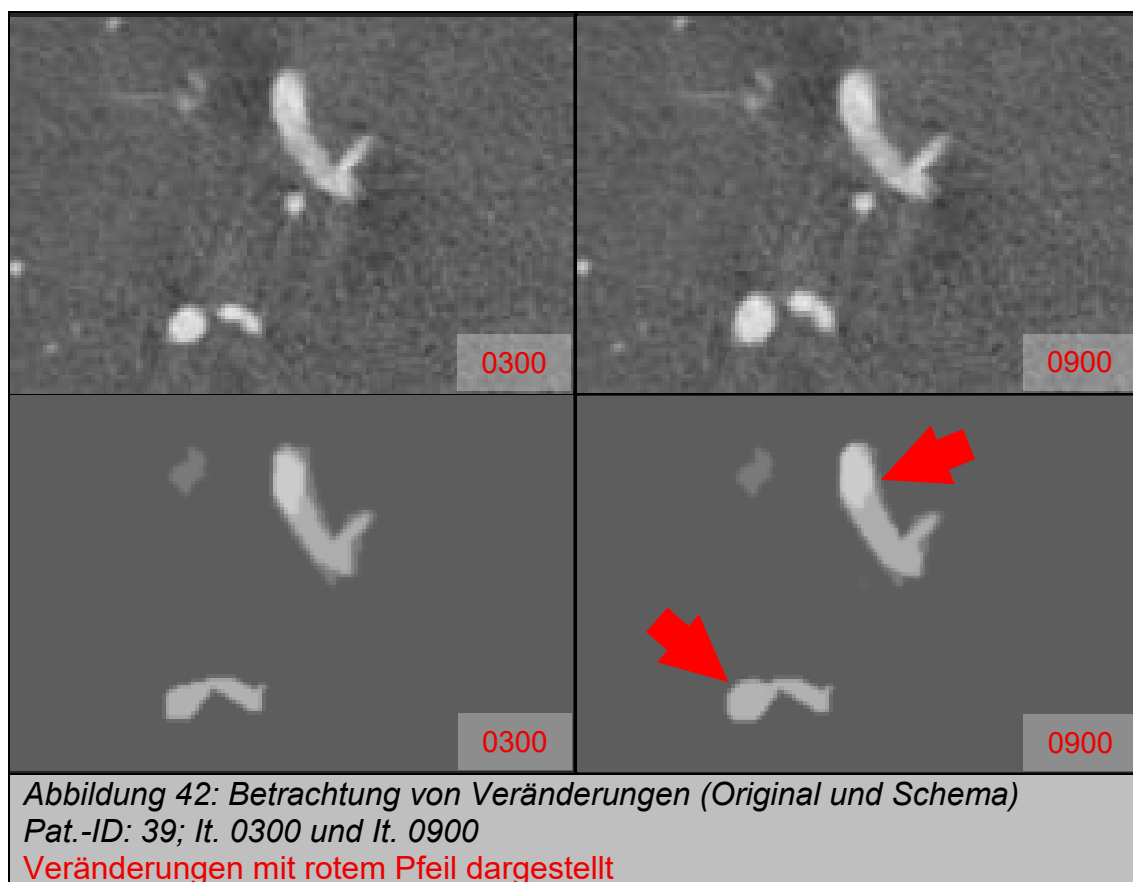
1. Bis wann nähert sich der Algorithmus einem optimalen Ergebnis an?
2. Wann liegt ein relativ perfektes Ergebnis vor?
3. Ab wann entfernt sich der Algorithmus von einem optimalen Ergebnis?

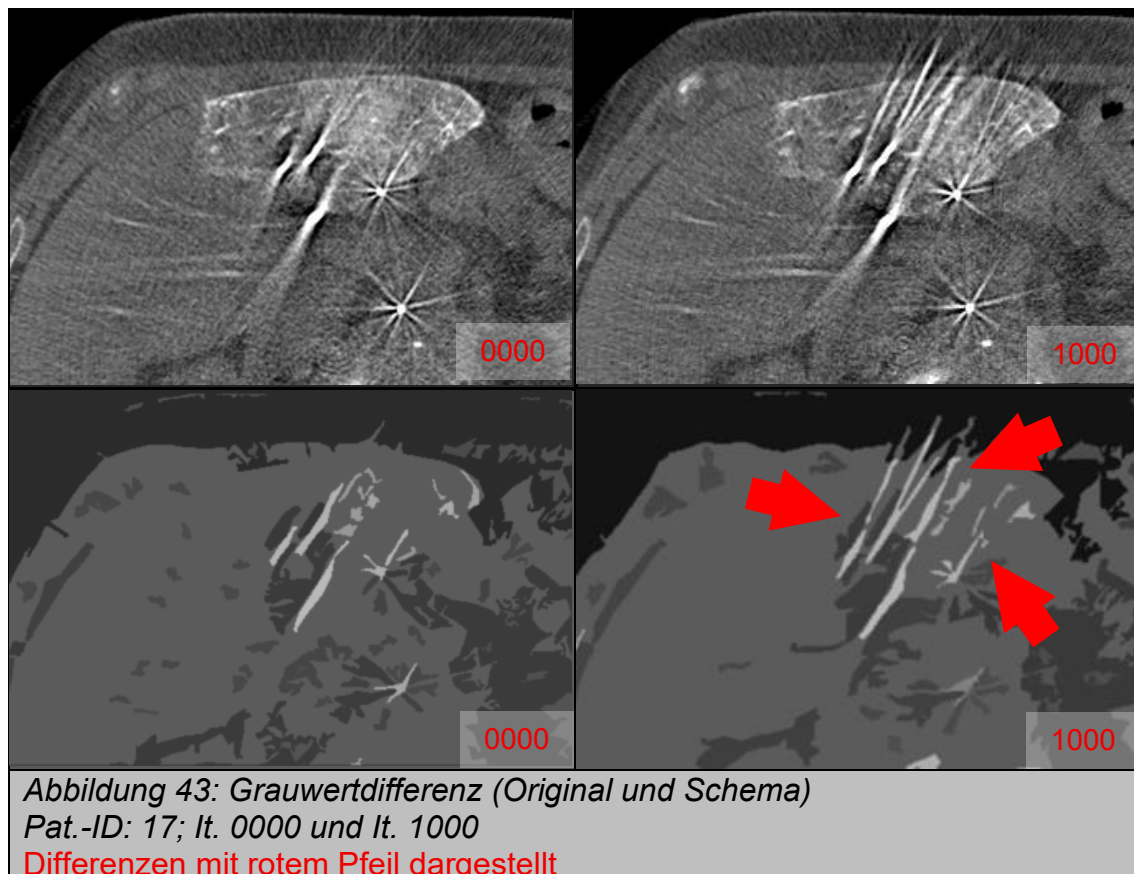
Das relativ beste Ergebnis liegt dann vor, wenn die Kantenschärfe in der kontrastierten Darstellung an höchsten ist und es am Randbereich zu keinerlei Überlagerungen zwischen kontrastiertem Gefäß und Parenchym kommt. Bei einem nicht idealen Ergebnis erscheint das Gefäß somit mit unschärferen Kanten (siehe Abbildung 41). Die Betrachtung der Kantenschärfe könnte dem Algorithmus das notwendige Feedback geben, ab wann ein solcher Effekt eintritt und das Ergebnis verfälscht.



Bei der Eliminierung von Fehlerquellen sollte der Algorithmus selbstständig in der Lage sein, Abweichungen in der Bilddarstellung zu erkennen. Abweichungen wie sie der CAVAREC-Algorithmus bereits jetzt schon in den höheren Iterationsstufen generiert, könnten entweder selbstständig mit den Originalschichtbilder auf Veränderungen verglichen werden (siehe Abbildung 42) oder mittels einer generalisierten objektiven Grauwertdifferenzanalyse überprüft und verglichen werden (siehe Abbildung 43). Abweichungen im Vergleich zum

Originalbild könnte der Algorithmus so möglicherweise eigenständig erkennen und anzeigen.





Fazit: Ein optimierter, einfach gestalteter und zeitsparender Workflow könnte zusammen mit der Möglichkeit der eigenständigen Optimierung der optimalen Iterationsstufe dazu führen, den CAVAREC-Algorithmus in die klinische Routine vollständig und verlässlich zu integrieren.

Als weiterer zukünftiger Schritt fehlt noch die Ermittlung des klinischen Zusatznutzen durch die Optimierung der Bildqualität der CB-CT Datensätze. Die Ziel-Parameter wären hier die Erhöhung der diagnostischen Sicherheit sowie die Ermittlung einer möglichen Verbesserung des klinischen Ergebnisses der verschiedenen Embolisationsbehandlungen. Dies kann sich langfristig auf die Gesamtstrahlendosis der einzelnen Patienten auswirken, da erneute CB-CT Akquisen eingespart werden können.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde evaluiert, ob die Anwendung des (Cardiac) Vasculature Reconstruction Programms (CAVAREC, Siemens Healthcare, Forchheim, Deutschland) bei Cone-Beam-Computertomographie (CB-CT) der Leber zur Reduktion von Artefakten führt, welche durch Atembewegungen ausgelöst wurden.

Untersucht wurden die CB-CT-Datensätze von insgesamt 70 Patienten, die aufgrund diverser Lebererkrankungen zwischen August 2018 und Januar 2021 in der Abteilung der diagnostischen und interventionellen Radiologie am Universitätsklinikum Tübingen untersucht wurden. Diese waren unterschiedlich stark artefaktbehaftet. Die Nachbearbeitung zur Artefaktreduktion der CB-CT-Rohdatensätze erfolgte mit dem CAVAREC-Algorithmus. Dieser generierte ausgehend vom Originalbild in Schritten von jeweils 100 Iterationsstufen (It.) neue Datensätze bis zu einer maximalen Iteration von 1000 Stufen.

Die Auswertung der Datensätze erfolgte subjektiv und unabhängig voneinander durch drei Fachärzte der diagnostischen und interventionellen Radiologie nach den Kriterien: Bewertung der vorliegenden Bewegungsartefakten (Motion Artifact = MA), Schärfeveränderung der Gefäßdarstellung (Vessel Depiction = VD), Erkennbarkeit des Gefäßbaumes (Vessel Tree = VT) sowie der Gefäßanschluss an den Tumor (To Target = TT). Zudem wurden die durch den Algorithmus neu generierten Artefakte (Newly Created Artifacts = NCA) untersucht und bewertet. Das angewendete Bewertungsschema orientierte sich anhand von Likert-Skalen.

Die Beurteilung der Kriterien MA VD und TT ergab die subjektiv beste Bildwiedergabe zwischen der It. 0300 und It. 0400. Für VT war dies im Bereich zwischen den It. 0200 und It. 0300. Beim Kriterium NCA zeigte sich eine zunehmende Neuerscheinung von Artefakten in den höheren Iterationsstufen. Dies beeinflusste die Bildqualität negativ.

Der CAVAREC-Algorithmus kann eine subjektive Verbesserung der Bildqualität der untersuchten CB-CT Datensätze gewährleisten. Bei höheren Iterationsstufen

nehmen jedoch gleichzeitig durch den Algorithmus neu generierte Artefakte zu. Generell betrachtet liegt das Optimum der subjektiv ermittelten Bildqualität bei 300 (+/- 100) Iterationsstufen für die mögliche klinische Anwendung.

6. Anhang

Tabelle 22: Modell zu den Schätzungen für nicht-dichotome Urteilsvariablen

	Value		
Predictors	Estimates	CI	p
(Intercept)	3.17	2.98 – 3.36	<0.001
Stufe lin	0.32	0.23 – 0.41	<0.001
Stufe quad	-0.04	-0.05 – -0.03	<0.001
RaterF [2]	-0.26	-0.48 – -0.04	0.023
RaterF [3]	-0.01	-0.23 – 0.22	0.948
VariableF [NCA]	-3.25	-3.48 – -3.03	<0.001
VariableF [VD]	-0.02	-0.24 – 0.20	0.861
Stufe lin × RaterF [2]	-0.10	-0.22 – 0.02	0.114
Stufe lin × RaterF [3]	-0.13	-0.25 – -0.01	0.041
Stufe quad × RaterF [2]	0.01	-0.00 – 0.03	0.119
Stufe quad × RaterF [3]	0.01	-0.00 – 0.03	0.128
Stufe lin × VariableF [NCA]	0.35	0.23 – 0.47	<0.001
Stufe lin × VariableF [VD]	-0.08	-0.20 – 0.04	0.203
Stufe quad × VariableF [NCA]	0.00	-0.01 – 0.02	0.674
Stufe quad × VariableF [VD]	0.01	-0.01 – 0.02	0.287
RaterF [2] × VariableF [NCA]	0.18	-0.14 – 0.49	0.267
RaterF [3] × VariableF [NCA]	-0.14	-0.45 – 0.18	0.394
RaterF [2] × VariableF [VD]	0.02	-0.29 – 0.34	0.894
RaterF [3] × VariableF [VD]	0.02	-0.29 – 0.34	0.880
(Stufe lin × RaterF [2]) × VariableF [NCA]	-0.01	-0.18 – 0.17	0.932
(Stufe lin × RaterF [3]) × VariableF [NCA]	0.03	-0.15 – 0.20	0.768
(Stufe lin × RaterF [2]) × VariableF [VD]	0.05	-0.12 – 0.22	0.578
(Stufe lin × RaterF [3]) × VariableF [VD]	0.07	-0.10 – 0.25	0.418
(Stufe quad × RaterF [2]) × VariableF [NCA]	0.00	-0.02 – 0.02	0.933
(Stufe quad × RaterF [3]) × VariableF [NCA]	0.01	-0.01 – 0.03	0.550

(Stufe quad × RaterF [2]) × VariableF [VD]	-0.00	-0.02 – 0.02	0.652
(Stufe quad × RaterF [3]) × VariableF [VD]	-0.01	-0.03 – 0.01	0.484
Random Effects			
σ^2			0.70
T00 Patient			0.19
ICC			0.21
N Patient			69
Observations			4608
Marginal R ² / Conditional R ²			0.565 / 0.657

Tabelle 23 (auf Basis von Tabelle 22): Tabelle zu den Schätzungen für nicht-dichotome Urteilsvariablen - Rater gesamt

Variable	MA	VD	NCA
Wert für Stufe00	3.08	3.08	-0.16
lin est	0.24	0.21	0.60
Quadratische Komponente est	-0.03	-0.03	-0.03
Maximum Urteil bei Stufe=	3.85	3.66	11.36
Maximum Urteil	3.55	3.45	3.26
C195 für Stufe00	[2.94;3.22]	[2.94;3.21]	[-0.3;-0.02]
C195 für lin	[0.19;0.3]	[0.15;0.26]	[0.55;0.65]
C195 für Quadratische Komponente	[-0.04;-0.03]	[-0.03;-0.02]	[-0.03;-0.02]
C195 für Maximum Urteil	[3.43;3.67]	[3.33;3.57]	[2.94;3.58]

Tabelle 24: (auf Basis von Tabelle 22): Tabelle zu den Schätzungen für nicht-dichotome Urteilsvariablen - Rater einzeln

VD	MA	MA	MA	Variable
Rater1	Rater3	Rater2	Rater1	Rater
3.15	3.16	2.91	3.17	Wert für Stufe00
0.1	0.1	0.1	0.1	Stufe00.se
0.24	0.19	0.22	0.32	Lineare Komponente
0.04	0.04	0.04	0.04	Lineare Komponente.se
-0.03	-0.03	-0.03	-0.04	Quadratische Komponente
0.01	0.01	0.01	0.01	Quadratische Komponente.se
3.82	3.40	3.96	4.09	Maximum Urteil bei Stufe=
3.61	3.49	3.35	3.82	Maximum Urteil
0.07	0.07	0.07	0.07	Maximum Urteil.se
[2.96;3.34]	[2.97;3.35]	[2.72;3.1]	[2.98;3.36]	C195 für Stufe00
[0.15;0.33]	[0.11;0.28]	[0.13;0.31]	[0.23;0.41]	C195 für Lineare Komponente
[-0.04;-0.02]	[-0.04;-0.02]	[-0.04;-0.02]	[-0.05;-0.03]	C195 für Quadratische Komponente
[3.47;3.75]	[3.35;3.63]	[3.2;3.49]	[3.68;3.97]	C195Maximum Urteil

NCA	NCA	NCA	NCA	VD	VD
Rater3	Rater2	Rater1	Rater3	Rater2	
-0.23	-0.16	-0.08	3.17	2.91	
0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
0.57	0.56	0.67	0.18	0.19	
0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	
-0.02	-0.02	-0.04	-0.03	-0.02	
0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
14.90	11.71	9.26	3.32	3.84	
4.01	3.14	3.02	3.47	3.28	
0.59	0.29	0.15	0.07	0.07	
[-0.42;-0.04]	[-0.35;0.02]	[-0.27;0.1]	[2.98;3.35]	[2.73;3.1]	
[0.48;0.66]	[0.48;0.65]	[0.58;0.76]	[0.1;0.27]	[0.1;0.28]	
[-0.03;-0.01]	[-0.03;-0.01]	[-0.05;-0.03]	[-0.04;-0.02]	[-0.03;-0.01]	
[2.85;5.16]	[2.56;3.72]	[2.74;3.31]	[3.33;3.61]	[3.13;3.42]	

Tabelle 25: Modell zur optimalen Verarbeitungsstufe (lt. <i>Max</i>) dichotomer Urteilsvariablen			
	Value		
Predictors	Odds Ratios	CI	p
(Intercept)	0.40	0.18 – 0.90	0.027
Stufe lin	2.21	1.80 – 2.70	<0.001
Stufe quad	0.87	0.85 – 0.89	<0.001
VariableF [TT]	1.85	1.18 – 2.90	0.007
Rater ECa	1.02	0.65 – 1.61	0.933
Rater ECb	0.68	0.43 – 1.07	0.095
Stufe lin × VariableF [TT]	1.35	1.03 – 1.77	0.029
Stufe quad × VariableF [TT]	0.98	0.95 – 1.01	0.264
Stufe lin × Rater ECa	1.09	0.83 – 1.43	0.554
Stufe lin × Rater ECb	0.84	0.64 – 1.11	0.218
Stufe quad × Rater ECa	0.99	0.96 – 1.03	0.661
Stufe quad × Rater ECb	1.03	1.00 – 1.07	0.070
VariableF [TT] × Rater ECa	0.90	0.48 – 1.69	0.742
VariableF [TT] × Rater ECb	1.74	0.92 – 3.28	0.088
(Stufe lin × VariableF [TT]) × Rater ECa	0.85	0.58 – 1.24	0.403
(Stufe lin × VariableF [TT]) × Rater ECb	1.32	0.89 – 1.95	0.162
(Stufe quad × VariableF [TT]) × Rater ECa	1.01	0.96 – 1.05	0.817
(Stufe quad × VariableF [TT]) × Rater ECb	0.99	0.94 – 1.04	0.559
Random Effects			
σ^2	3.29		
T00 PatientF	9.53		
ICC	0.74		
N PatientF	69		
Observations	3072		
Marginal R ² / Conditional R ²	0.168 / 0.786		

**Tabelle 26 (auf Basis von Tabelle 25): optimale Verarbeitungsstufe (lt. Max)
dichotomer Urteilsvariablen – Rater einzeln und gesamt**

	Variable	Rater	Wert für Stufe00, log(Odds)	Wert für Stufe00 (%)	Lineare Komponente, log(Odds)	Quadratische Komponente, log(Odds)	Maximum Urteil bei Verarbeitungsstufe=	Maximum Urteil, log(Odds)	Maximum Urteil (%)
Mean	TT	Mean	-0.29	0.43	1.09	-0.16	3.43	1.58	0.83
Rater1	TT	Rater1	-0.21	0.45	1.12	-0.14	3.90	1.96	0.88
Rater2	TT	Rater2	-0.20	0.45	1.16	-0.16	3.72	1.97	0.88
Rater3	TT	Rater3	-0.46	0.39	0.98	-0.18	2.78	0.92	0.71
Mean.1	VT	Mean	-0.91	0.29	0.79	-0.14	2.82	0.21	0.55
Rater1.1	VT	Rater1	-1.27	0.22	0.70	-0.11	3.03	-0.21	0.45
Rater2.1	VT	Rater2	-0.94	0.28	0.71	-0.13	2.68	0.02	0.50
Rater3.1	VT	Rater3	-0.54	0.37	0.97	-0.17	2.80	0.83	0.70

7. Literaturverzeichnis

- AKATEH, C., BLACK, S. M., CONTEH, L., MILLER, E. D., NOONAN, A., ELLIOTT, E., PAWLIK, T. M., TSUNG, A. & CLOYD, J. M. 2019. Neoadjuvant and adjuvant treatment strategies for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 25, 3704-3721.
- ANGLE, J. F. 2013. Cone-beam CT: vascular applications. *Tech Vasc Interv Radiol*, 16, 144-9.
- ARIFF, B., LLOYD, C. R., KHAN, S., SHARIFF, M., THILLAINAYAGAM, A. V., BANSI, D. S., KHAN, S. A., TAYLOR-ROBINSON, S. D. & LIM, A. K. 2009. Imaging of liver cancer. *World J Gastroenterol*, 15, 1289-300.
- ARTZNER, C., MOSSAKOWSKI, O., HEFFERMAN, G., GROSSE, U., HOFFMANN, R., FORSCHNER, A., EIGENTLER, T., SYHA, R. & GRÖZINGER, G. 2019. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liver-dominant metastatic uveal melanoma: a single center experience. *Cancer Imaging*, 19, 31.
- AYUSO, C., RIMOLA, J., VILANA, R., BURREL, M., DARNELL, A., GARCÍA-CRIADO, Á., BIANCHI, L., BELMONTE, E., CAPARROZ, C., BARRUFET, M., BRUIX, J. & BRÚ, C. 2018. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol*, 101, 72-81.
- BAGHDADI, A., MIRPOUR, S., GHADIMI, M., MOTAGHI, M., HAZHIRKARZAR, B., PAWLIK, T. M. & KAMEL, I. R. 2022. Imaging of Colorectal Liver Metastasis. *J Gastrointest Surg*, 26, 245-257.
- BAPST, B., LAGADEC, M., BREGUET, R., VILGRAIN, V. & RONOT, M. 2016. Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Field of Interventional Oncology of the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 39, 8-20.
- BECKER, L. S., DEWALD, C. L. A., VON FALCK, C., WERNCKE, T., MASCHKE, S. K., KLOECKNER, R., WACKER, F. K., MEYER, B. C. & HINRICHS, J. B. 2022. Effectuality study of a 3D motion correction algorithm in C-arm CTs of severely impaired image quality during transarterial chemoembolization. *Cancer Imaging*, 22, 37.
- BECKER, L. S., GUTBERLET, M., MASCHKE, S. K., WERNCKE, T., DEWALD, C. L. A., VON FALCK, C., VOGEL, A., KLOECKNER, R., MEYER, B. C., WACKER, F. & HINRICHS, J. B. 2021. Evaluation of a Motion Correction Algorithm for C-Arm Computed Tomography Acquired During Transarterial Chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 44, 610-618.
- BRENDLIN, A. S., ESTLER, A., PLAJER, D., LUTZ, A., GRÖZINGER, G., BONGERS, M. N., TSIFLIKAS, I., AFAT, S. & ARTZNER, C. P. 2022. AI Denoising Significantly Enhances Image Quality and Diagnostic Confidence in Interventional Cone-Beam Computed Tomography. *Tomography*, 8, 933-947.
- CANCELLIERE, N. M., VAN NIJNATTEN, F., HUMMEL, E., WITHAGEN, P., VAN DE HAAR, P., NISHI, H., AGID, R., NICHOLSON, P., HALLACOGU, B., VAN VLIMMEREN, M. & PEREIRA, V. M. 2022.

- Motion artifact correction for cone beam CT stroke imaging: a prospective series. *J Neurointerv Surg*.
- CAPOSTAGNO, S., SISNIEGA, A., STAYMAN, J. W., EHTIATI, T., WEISS, C. R. & SIEWERDSEN, J. H. 2021. Deformable motion compensation for interventional cone-beam CT. *Phys Med Biol*, 66, 055010.
- CASADEI GARDINI, A., TAMBURINI, E., IÑARRAIRAEGUI, M., FRASSINETI, G. L. & SANGRO, B. 2018. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther*, 11, 7315-7321.
- CHANG, Y., JEONG, S. W., YOUNG JANG, J. & JAE KIM, Y. 2020. Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*, 21.
- CHEE, G., O'CONNELL, D., YANG, Y. M., SINGHRAO, K., LOW, D. A. & LEWIS, J. H. 2019. McSART: an iterative model-based, motion-compensated SART algorithm for CBCT reconstruction. *Phys Med Biol*, 64, 095013.
- CHENG, M. L., NAKIB, D., PERCIANI, C. T. & MACPARLAND, S. A. 2021. The immune niche of the liver. *Clin Sci (Lond)*, 135, 2445-2466.
- CHIDAMBARANATHAN-REGHUPATY, S., FISHER, P. B. & SARKAR, D. 2021. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*, 149, 1-61.
- CUCCHETTI, A., PISCAGLIA, F., CESCO, M., SERRA, C., COLECCHIA, A., MARONI, L., VENERANDI, L., ERCOLANI, G. & PINNA, A. D. 2014. An explorative data-analysis to support the choice between hepatic resection and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*, 46, 257-63.
- DE MESTIER, L., ZAPPA, M., HENTIC, O., VILGRAIN, V. & RUSZNIEWSKI, P. 2017. Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord*, 18, 459-471.
- DIOGUARDI BURGIO, M., BENEGHIR, T., ROCHE, V., GARCIA ALBA, C., DEBRY, J. B., SIBERT, A., VILGRAIN, V. & RONTOT, M. 2020. Clinical impact of a new cone beam CT angiography respiratory motion artifact reduction algorithm during hepatic intra-arterial interventions. *Eur Radiol*, 30, 163-174.
- DONDOSSOLA, D., GHIDINI, M., GROSSI, F., ROSSI, G. & FOSCHI, D. 2020. Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*, 26, 3542-3561.
- DONG, Y., WANG, W. P., LEE, W. J., MELONI, M. F., CLEVERT, D. A., CHAMMAS, M. C., TANNAPFEL, A., FORGIONE, A., PISCAGLIA, F. & DIETRICH, C. F. 2022. Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Clin Hemorheol Microcirc*, 80, 423-436.
- DUNN, W. & SHAH, V. H. 2016. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*, 20, 445-56.
- ESTLER, A., BONGERS, M., THOMAS, C., HEFFERMAN, G., HOFMANN, J., HOFFMANN, R., NIKOLAOU, K., GROSSE, U. & GRÖZINGER, G. 2019. Application of a Metal Artifact Reduction Algorithm for C-Arm Cone-Beam CT: Impact on Image Quality and Diagnostic Confidence for

- Bronchial Artery Embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 42, 1449-1458.
- FLORIDI, C., RADAELLI, A., ABI-JAOUDEH, N., GRASS, M., LIN, M., CHIARADIA, M., GESCHWIND, J. F., KOBEITER, H., SQUILLACI, E., MALEUX, G., GIOVAGNONI, A., BRUNESE, L., WOOD, B., CARRAFIELLO, G. & ROTONDO, A. 2014. C-arm cone-beam computed tomography in interventional oncology: technical aspects and clinical applications. *Radiol Med*, 119, 521-32.
- GALLE, P. R., TOVOLI, F., FOERSTER, F., WÖRNS, M. A., CUCCHETTI, A. & BOLONDI, L. 2017. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. *J Hepatol*, 67, 173-183.
- GERHARD AUMÜLLER, G. A., JÜRGEN ENGELE, JOACHIM KIRSCH, GIOVANNI MAIO, ARTUR MAYERHOFER, SIEGFRIED MENSE, DIETER REIßIG, JÜRGEN SALVETTER, WOLFGANG SCHMIDT, FRANK SCHMITZ, ERIK SCHULTE, KATHARINA SPANEL-BOROWSKI, GUNTHER WENNEMUTH, WERNER WOLFF, LAURENZ J. WURZINGER, HANS-GERALD ZILCH 2014. *Duale Reihe Anatomie*, Rüdingerstraße 14, D-70469 Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, ISBN 978-3-13-136043-4.
- GHANAATI, H., MOHAMMADIFARD, M. & MOHAMMADIFARD, M. 2021. A review of applying transarterial chemoembolization (TACE) method for management of hepatocellular carcinoma. *J Family Med Prim Care*, 10, 3553-3560.
- GIRAUD, J., CHALOPIN, D., BLANC, J. F. & SALEH, M. 2021. Hepatocellular Carcinoma Immune Landscape and the Potential of Immunotherapies. *Front Immunol*, 12, 655697.
- GNUTZMANN, D., KORTES, N., SUMKAUSKAITE, M., SCHMITZ, A., WEISS, K. H. & RADELEFF, B. 2018. Transvascular therapy of Hepatocellular Carcinoma (HCC), status and developments. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 27, 69-80.
- GOLFIERI, R., GIAMPALMA, E., RENZULLI, M., CIONI, R., BARGELLINI, I., BARTOLOZZI, C., BREATTA, A. D., GANDINI, G., NANI, R., GASPARINI, D., CUCCHETTI, A., BOLONDI, L. & TREVISANI, F. 2014. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 111, 255-64.
- GRÖZINGER, G., KUPFERSCHLÄGER, J., DITTMANN, H., MAURER, M., GROSSE, U., LA FOUGÈRE, C., NIKOLAOU, K., SYHA, R. & KETELSEN, D. 2016. Assessment of the parenchymal blood volume by C-arm computed tomography for radioembolization dosimetry. *Eur J Radiol*, 85, 1525-31.
- GRUBER-ROUH, T., MARKO, C., THALHAMMER, A., NOUR-ELDIN, N. E., LANGENBACH, M., BEERES, M., NAGUIB, N. N., ZANGOS, S. & VOGL, T. J. 2016. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *Br J Radiol*, 89, 20151060.
- GU, J., BAE, W. & YE, J. C. 2017. Translational motion correction algorithm for truncated cone-beam CT using opposite projections. *J Xray Sci Technol*, 25, 927-944.

- HADDAD, F., NADIR, S., BENKHALDOUN, L., ALAOUI, R. & CHERKAOU, A. 2005. [Primary anorectal melanoma]. *Presse Med*, 34, 85-8.
- HARDER, J. & BLUM, H. E. 2002. [Cholangiocarcinoma]. *Praxis (Bern 1994)*, 91, 1352-6.
- HATOUM, H. A., ABI SAAD, G. S., OTROCK, Z. K., BARADA, K. A. & SHAMSEDDINE, A. I. 2011. Metastasis of colorectal carcinoma to the testes: clinical presentation and possible pathways. *Int J Clin Oncol*, 16, 203-9.
- HEINRICH, S. & LANG, H. 2015. [Primary liver tumors. Preoperative conditioning of the liver and perioperative management in extended liver resection]. *Chirurg*, 86, 125-31.
- HERNANDEZ DOMINGUEZ, O., YILMAZ, S. & STEELE, S. R. 2023. Stage IV Colorectal Cancer Management and Treatment. *J Clin Med*, 12.
- HO, C. & MCCORMACK, S. 2018. CADTH Rapid Response Reports. *Radioembolization with yttrium-90 Microspheres for the Management of Uveal Melanoma Liver Metastases: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- Copyright © 2018 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- HOFFMANN, R., REMPP, H., SYHA, R., KETELSEN, D., PEREIRA, P. L., CLAUSSEN, C. D. & CLASEN, S. 2014. Transarterial chemoembolization using drug eluting beads and subsequent percutaneous MR-guided radiofrequency ablation in the therapy of intermediate sized hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol*, 83, 1793-8.
- HOFHEINZ, R. D. & STINTZING, S. 2020. Personalisierte Systemtherapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom. *Der Internist*, 61, 699-710.
- HORN, S. R., STOLTZFUS, K. C., LEHRER, E. J., DAWSON, L. A., TCHELEBI, L., GUSANI, N. J., SHARMA, N. K., CHEN, H., TRIFILETTI, D. M. & ZAORSKY, N. G. 2020. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol*, 67, 101760.
- HRUDKA, J., OLIVERIUS, M. & GÜRLICH, R. 2019. Pathology of cholangiocellular carcinoma. *Cas Lek Cesk*, 158, 57-63.
- IZZO, F., GRANATA, V., GRASSI, R., FUSCO, R., PALAIA, R., DELRIO, P., CARRAFIELLO, G., AZOULAY, D., PETRILLO, A. & CURLEY, S. A. 2019. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update. *Oncologist*, 24, e990-e1005.
- JÖDICKE, L., ZENDER, L. & MALEK, N. P. 2020. [Personalized treatment of cholangiocellular carcinoma (CCA)]. *Internist (Berl)*, 61, 170-174.
- KAMOHARA, Y. & KANEMATSU, T. 2000. [Treatment of liver cancer: current status and future perspectives]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 27, 987-92.
- KECK, J., GAEDCKE, J., GHADIMI, M. & LORF, T. 2022. Surgical Therapy in Patients with Colorectal Liver Metastases. *Digestion*, 103, 245-252.
- KINCAID, R. E., JR., HERTANTO, A. E., HU, Y. C., WU, A. J., GOODMAN, K. A., PHAM, H. D., YORKE, E. D., ZHANG, Q., CHEN, Q. & MAGERAS, G. S. 2018. Evaluation of respiratory motion-corrected cone-beam CT at end expiration in abdominal radiotherapy sites: a prospective study. *Acta Oncol*, 57, 1017-1024.

- KISZKAA, J. & KARCZMAREK-BOROWSKA, B. 2017. Radioembolization treatment for liver metastases. *Contemp Oncol (Pozn)*, 21, 274-278.
- KLOECKNER, R., RUCKES, C., KRONFELD, K., WÖRNS, M. A., WEINMANN, A., GALLE, P. R., LANG, H., OTTO, G., EICHHORN, W., SCHRECKENBERGER, M., DUEBER, C. & PITTON, M. B. 2014. Selective internal radiotherapy (SIRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of intrahepatic cholangiocellular carcinoma (CCC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 15, 311.
- KRUL, M. F., GERRITSEN, S. L., VISSERS, F. L., KLOMPENHOUWER, E. G., RUERS, T. J., KUHLMANN, K. F. & KOK, N. F. 2022. Radiofrequency versus microwave ablation for intraoperative treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*, 48, 834-840.
- KUBES, P. & JENNE, C. 2018. Immune Responses in the Liver. *Annu Rev Immunol*, 36, 247-277.
- KÜHNEL, C., KÖHLER, A., BRACHWITZ, T., SEIFERT, P., GÜHNE, F., ASCHENBACH, R., FREUDENBERG, R., FREESMEYER, M. & DRESCHER, R. 2024. Clinical Results of Holmium-166 Radioembolization with Personalized Dosimetry for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *J Pers Med*, 14.
- KWON, L. M., HWANG, J. S., LEE, Y., KIM, H. C., CHUNG, J. W. & CHOI, J. W. 2022. A Motion Artifact Correction Algorithm for Cone-Beam CT in Patients with Hepatic Malignancies Treated with Transarterial Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*, 33, 1367-1374.e2.
- KYME, A. Z. & FULTON, R. R. 2021. Motion estimation and correction in SPECT, PET and CT. *Phys Med Biol*, 66.
- LAMMER, J., MALAGARI, K., VOGL, T., PILLEUL, F., DENYS, A., WATKINSON, A., PITTON, M., SERGENT, G., PFAMMATTER, T., TERRAZ, S., BENHAMOU, Y., AVAJON, Y., GRUENBERGER, T., POMONI, M., LANGENBERGER, H., SCHUCHMANN, M., DUMORTIER, J., MUELLER, C., CHEVALLIER, P. & LENCIONI, R. 2010. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 33, 41-52.
- LEITLINIENPROGRAMM-ONKOLOGIE 2024. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Kurzversion 5.0. *Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, AWMF-Registernummer: 032-053OL*, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>, Zugriff am 07.02.2025.
- LEITLINIENPROGRAMM-ONKOLOGIE 2025. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 3.01. *Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, AWMF-Registernummer: 021-007OL*, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>, Zugriff am 13.09.2025.
- LENCIONI, R., DE BAERE, T., SOULEN, M. C., RILLING, W. S. & GESCHWIND, J. F. 2016. Lipiodol transarterial chemoembolization for

- hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*, 64, 106-16.
- LI, S., YANG, F. & REN, X. 2015. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Drug Discov Ther*, 9, 363-71.
- LLOVET, J. M., BRÚ, C. & BRUIX, J. 1999. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 19, 329-38.
- LO, C. M., NGAN, H., TSO, W. K., LIU, C. L., LAM, C. M., POON, R. T., FAN, S. T. & WONG, J. 2002. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 35, 1164-71.
- LUCATELLI, P., CORONA, M., ARGIRÒ, R., ANZIDEI, M., VALLATI, G., FANELLI, F., BEZZI, M. & CATALANO, C. 2015. Impact of 3D Rotational Angiography on Liver Embolization Procedures: Review of Technique and Applications. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 38, 523-35.
- MAHNKEN, A. H. 2014. [Transarterial ablative therapy of hepatocellular carcinoma]. *Radiologe*, 54, 685-93.
- MAO, W., LIU, C., GARDNER, S. J., SIDDIQUI, F., SNYDER, K. C., KUMARASIRI, A., ZHAO, B., KIM, J., WEN, N. W., MOVSAS, B. & CHETTY, I. J. 2019. Evaluation and Clinical Application of a Commercially Available Iterative Reconstruction Algorithm for CBCT-Based IGRT. *Technol Cancer Res Treat*, 18, 1533033818823054.
- MASSMANN, A., RODT, T., MARQUARDT, S., SEIDEL, R., THOMAS, K., WACKER, F., RICHTER, G. M., KAUCZOR, H. U., BÜCKER, A., PEREIRA, P. L. & SOMMER, C. M. 2015. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases--current status and critical review. *Langenbecks Arch Surg*, 400, 641-59.
- MATHIS, T., CASSOUX, N., TARDY, M., PIPERNO, S., GASTAUD, L., DENDALE, R., MASCHI, C., NGUYEN, A. M., MEYER, L., BONNIN, N., BAILLIF, S., TICK, S., MOURIAUX, F., JASPART, F., DELLIS, J., ROSIER, L., DESJARDINS, L., HERAULT, J., CAUJOLLE, J. P. & THARIAT, J. 2018. [Management of uveal melanomas, guidelines for oncologists]. *Bull Cancer*, 105, 967-980.
- MAZZAFERRO, V., BHOORI, S., SPOSITO, C., BONGINI, M., LANGER, M., MICELI, R. & MARIANI, L. 2011. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*, 17 Suppl 2, S44-57.
- MAZZAFERRO, V., LLOVET, J. M., MICELI, R., BHOORI, S., SCHIAVO, M., MARIANI, L., CAMERINI, T., ROAYAIE, S., SCHWARTZ, M. E., GRAZI, G. L., ADAM, R., NEUHAUS, P., SALIZZONI, M., BRUIX, J., FORNER, A., DE CARLIS, L., CILLO, U., BURROUGHS, A. K., TROISI, R., ROSSI, M., GERUNDA, G. E., LERUT, J., BELGHITI, J., BOIN, I., GUGENHEIM, J., ROCHLING, F., VAN HOEK, B. & MAJNO, P. 2009. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*, 10, 35-43.
- MEIJER, T. S., BURGMANS, M. C., DE LEEDE, E. M., DE GEUS-OEI, L. F., BOEKESTIJN, B., HANDGRAAF, H. J. M., HILLING, D. E., LUTJEBOER, J., VUIJK, J., MARTINI, C. H., VAN ERKEL, A. R., VAN

- DER MEER, R. W., TIJL, F. G. J., SPEETJENS, F. M., KAPITEIJN, E. & VAHRMEIJER, A. L. 2021. Percutaneous Hepatic Perfusion with Melphalan in Patients with Unresectable Ocular Melanoma Metastases Confined to the Liver: A Prospective Phase II Study. *Ann Surg Oncol*, 28, 1130-1141.
- MELCHIORRE, F., PATELLA, F., PESCATORI, L., PESAPANE, F., FUMAROLA, E., BIONDETTI, P., BRAMBILLASCA, P., MONACO, C., IERARDI, A. M., FRANCESCHELLI, G. & CARRAFIELLO, G. 2018. DEB-TACE: a standard review. *Future Oncol*, 14, 2969-2984.
- MOAZZAMI, B., MAJIDZADEH, A. K., DOOGHAIE-MOGHADAM, A., ESLAMI, P., RAZAVI-KHORASANI, N., IRAVANI, S., KHOSHDEL, A., SHAHI, F., DASHTI, H., MEHRVAR, A. & NASSIRI TOOSI, M. 2020. Cholangiocarcinoma: State of the Art. *J Gastrointest Cancer*, 51, 774-781.
- MOLINO, G. 1991. The functioning liver mass. *Ric Clin Lab*, 21, 9-40.
- MÖNKEMÜLLER, K., POPA, D. & WILCOX, C. M. 2014. Endoscopic treatment options for cholangiocarcinomas. *Expert Rev Anticancer Ther*, 14, 407-18.
- MORAWITZ, J., BRUCKMANN, N. M., JANNUSCH, K., KIRCHNER, J., ANTOCH, G., LOOSEN, S., LUEDDE, T., RODEBURG, C. & MINKO, P. 2023. Update on Locoregional Therapies for Cholangiocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*, 15.
- MOULI, S. K. & GOFF, L. W. 2017. Local Arterial Therapies in the Management of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*, 18, 67.
- NICHOLS, T. R., WISNER, P. M., CRIPE, G. & GULABCHAND, L. 2010. Putting the Kappa Statistic to Use. *The Quality Assurance Journal*, 13, 57-61.
- NING, R., CHEN, B., YU, R., CONOVER, D., TANG, X. & NING, Y. 2000. Flat panel detector-based cone-beam volume CT angiography imaging: system evaluation. *IEEE Trans Med Imaging*, 19, 949-63.
- OLIVEIRA, M. L., CANDEMIL, A. P., FREITAS, D. Q., HAITER-NETO, F., WENZEL, A. & SPIN-NETO, R. 2021. Objective assessment of the combined effect of exomass-related- and motion artefacts in cone beam CT. *Dentomaxillofac Radiol*, 50, 20200255.
- PEISEN, F., MAURER, M., GROSSE, U., NIKOLAOU, K., SYHA, R., ARTZNER, C., BITZER, M., HORGER, M. & GRÖZINGER, G. 2021. Intraprocedural cone-beam CT with parenchymal blood volume assessment for transarterial chemoembolization guidance: Impact on the effectiveness of the individual TACE sessions compared to DSA guidance alone. *Eur J Radiol*, 140, 109768.
- PEISEN, F., MAURER, M., GROSSE, U., NIKOLAOU, K., SYHA, R., KETELSEN, D., ARTZNER, C., BITZER, M., HORGER, M. & GRÖZINGER, G. 2020. Predictive performance of the mHAP-II score in a real-life western cohort with hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolisation with drug-eluting beads (DEB-TACE). *Eur Radiol*, 30, 3782-3792.

- PETROWSKY, H., FRITSCH, R., GUCKENBERGER, M., DE OLIVEIRA, M. L., DUTKOWSKI, P. & CLAVIEN, P. A. 2020. Modern therapeutic approaches for the treatment of malignant liver tumours. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 17, 755-772.
- PRIMROSE, J. N. 2010. Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer*, 102, 1313-8.
- RACANELLI, V. & REHERMANN, B. 2006. The liver as an immunological organ. *Hepatology*, 43, S54-62.
- RAOUL, J. L., FORNER, A., BOLONDI, L., CHEUNG, T. T., KLOECKNER, R. & DE BAERE, T. 2019. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence. *Cancer Treat Rev*, 72, 28-36.
- RATHMANN, N., KARA, K., BUDJAN, J., HENZLER, T., SMAKIC, A., SCHOENBERG, S. O. & DIEHL, S. J. 2017. Parenchymal Liver Blood Volume and Dynamic Volume Perfusion CT Measurements of Hepatocellular Carcinoma in Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization. *Anticancer Res*, 37, 5681-5685.
- REIG, M., FORNER, A., RIMOLA, J., FERRER-FÀBREGA, J., BURREL, M., GARCIA-CRIADO, Á., KELLEY, R. K., GALLE, P. R., MAZZAFERRO, V., SALEM, R., SANGRO, B., SINGAL, A. G., VOGEL, A., FUSTER, J., AYUSO, C. & BRUIX, J. 2022a. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*, 76, 681-693.
- REIG, M., FORNER, A., RIMOLA, J., FERRER-FÀBREGA, J., BURREL, M., GARCIA-CRIADO, Á., KELLEY, R. K., GALLE, P. R., MAZZAFERRO, V., SALEM, R., SANGRO, B., SINGAL, A. G., VOGEL, A., FUSTER, J., AYUSO, C. & BRUIX, J. 2022b. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*, 76, 681-693.
- RIBLETT, M. J., CHRISTENSEN, G. E., WEISS, E. & HUGO, G. D. 2018. Data-driven respiratory motion compensation for four-dimensional cone-beam computed tomography (4D-CBCT) using groupwise deformable registration. *Med Phys*, 45, 4471-4482.
- ROHKOHL, C., LAURITSCH, G., BILLER, L. & HORNEGGER, J. 2010. ECG-gated interventional cardiac reconstruction for non-periodic motion. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 13, 151-8.
- ROHKOHL, C., LAURITSCH, G., PRÜMMER, M. & HORNEGGER, J. 2009. Interventional 4-D motion estimation and reconstruction of cardiac vasculature without motion periodicity assumption. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 12, 132-9.
- ROWCROFT, A., LOVEDAY, B. P. T., THOMSON, B. N. J., BANTING, S. & KNOWLES, B. 2020. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB (Oxford)*, 22, 497-505.
- RUFF, C., ARTZNER, C., SYHA, R., GROSSE, U., HOFFMANN, R., BITZER, M., PARTOVI, S., HORGER, M., NIKOLAOU, K. & GRÖZINGER, G. 2021. Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma Using Radiopaque Drug-Eluting Embolics: Impact of Embolic Density

- and Residual Tumor Perfusion on Tumor Recurrence and Survival. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 44, 1403-1413.
- SANGRO, B., CARPANESE, L., CIANNI, R., GOLFIERI, R., GASPARINI, D., EZZIDDIN, S., PAPROTTKA, P. M., FIORE, F., VAN BUSKIRK, M., BILBAO, J. I., ETTORRE, G. M., SALVATORI, R., GIAMPALMA, E., GEATTI, O., WILHELM, K., HOFFMANN, R. T., IZZO, F., IÑARRAIRAEGUI, M., MAINI, C. L., URIGO, C., CAPPELLI, A., VIT, A., AHMADZADEHFAR, H., JAKOBS, T. F. & LASTORIA, S. 2011. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*, 54, 868-78.
- SANTAELLA, G. M., WENZEL, A., HAITER-NETO, F., ROSALEN, P. L. & SPIN-NETO, R. 2020. Impact of movement and motion-artefact correction on image quality and interpretability in CBCT units with aligned and lateral-offset detectors. *Dentomaxillofac Radiol*, 49, 20190240.
- SATO, K. T., LEWANDOWSKI, R. J., MULCAHY, M. F., ATASSI, B., RYU, R. K., GATES, V. L., NEMCEK, A. A., JR., BARAKAT, O., BENSON, A., 3RD, MANDAL, R., TALAMONTI, M., WONG, C. Y., MILLER, F. H., NEWMAN, S. B., SHAW, J. M., THURSTON, K. G., OMARY, R. A. & SALEM, R. 2008. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres--safety, efficacy, and survival. *Radiology*, 247, 507-15.
- SCHAEFER, N., GRÖZINGER, G., PECH, M., PFAMMATTER, T., SOYDAL, C., ARNOLD, D., KOLLIGS, F., MALEUX, G., MUNNEKE, G., PEYNIRCIOGLU, B., SANGRO, B., PEREIRA, H., ZEKA, B., DE JONG, N. & HELMBERGER, T. 2022. Prognostic Factors for Effectiveness Outcomes After Transarterial Radioembolization in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Multicentre Observational Study CIRT. *Clin Colorectal Cancer*, 21, 285-296.
- SCHRAML, C., KAUFMANN, S., REMPP, H., SYHA, R., KETELSEN, D., NOTOHAMIPRODJO, M. & NIKOLAOU, K. 2015. Imaging of HCC- Current State of the Art. *Diagnostics (Basel)*, 5, 513-45.
- SCHULTZ, C. J., LAURITSCH, G., VAN MIEGHEM, N., ROHKOHL, C., SERRUYS, P. W., VAN GEUNS, R. J. & DE JAEGERE, P. P. 2015. Rotational angiography with motion compensation: first-in-man use for the 3D evaluation of transcatheter valve prostheses. *EuroIntervention*, 11, 442-9.
- SHIN, S. W., AHN, K. S., KIM, S. W., KIM, T. S., KIM, Y. H. & KANG, K. J. 2021. Liver Resection Versus Local Ablation Therapies for Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*, 273, 656-666.
- SIEGHART, W., HUCKE, F. & PECK-RADOSAVLJEVIC, M. 2015. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol*, 62, 1187-95.
- SISNIEGA, A., THAWAIT, G. K., SHAKOOR, D., SIEWERDSEN, J. H., DEMEHRI, S. & ZBIJEWSKI, W. 2019. Motion compensation in extremity cone-beam computed tomography. *Skeletal Radiol*, 48, 1999-2007.

- SOYSAL, S. D. & KOLLMAR, O. 2021. [Primary Liver Cancers - Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma]. *Ther Umsch*, 78, 585-588.
- SPILOTIS, A. E., GÄBELEIN, G., HOLLÄNDER, S., SCHERBER, P. R., GLANEMANN, M. & PATEL, B. 2021. Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for the treatment of liver cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiol Oncol*, 55, 247-258.
- SPIN-NETO, R., KRUSE, C., HERMANN, L., KIRKEVANG, L. L. & WENZEL, A. 2020. Impact of motion artefacts and motion-artefact correction on diagnostic accuracy of apical periodontitis in CBCT images: an ex vivo study in human cadavers. *Int Endod J*, 53, 1275-1288.
- SYHA, R., GATIDIS, S., GRÖZINGER, G., GROSSE, U., MAURER, M., ZENDER, L., HORGER, M., NIKOLAOU, K. & KETELSEN, D. 2016a. C-arm computed tomography and volume perfusion computed tomography (VPCT)-based assessment of blood volume changes in hepatocellular carcinoma in prediction of midterm tumor response to transarterial chemoembolization: a single center retrospective trial. *Cancer Imaging*, 16, 30.
- SYHA, R., GRÖZINGER, G., GROSSE, U., MAURER, M., ZENDER, L., HORGER, M., NIKOLAOU, K. & KETELSEN, D. 2015. C-arm computed tomography parenchymal blood volume measurement in evaluation of hepatocellular carcinoma before transarterial chemoembolization with drug eluting beads. *Cancer Imaging*, 15, 22.
- SYHA, R., GRÖZINGER, G., GROSSE, U., MAURER, M., ZENDER, L., HORGER, M., NIKOLAOU, K. & KETELSEN, D. 2016b. Parenchymal Blood Volume Assessed by C-Arm-Based Computed Tomography in Immediate Posttreatment Evaluation of Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Invest Radiol*, 51, 121-6.
- SYHA, R., KETELSEN, D., HELLER, S., SCHMEHL, J., MANGOLD, S., HEUSCHMID, M., SPRINGER, F., CLAUSSEN, C. D. & BRECHTEL, K. 2012. Hepatocellular carcinoma: initial tumour response after short-term and long-interval chemoembolization with drug-eluting beads using modified RECIST. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24, 1325-32.
- TACHER, V., RADAELLI, A., LIN, M. & GESCHWIND, J. F. 2015. How I do it: Cone-beam CT during transarterial chemoembolization for liver cancer. *Radiology*, 274, 320-34.
- TEICHGRÄBER, U. & GEBAUER, B. 2017. Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären. *Der Onkologe*, 23, 609-618.
- THODUKA, S. G., FLEGAR, L., GROEBEN, C., HUBER, J., EISENMENGER, N., PAULUS, T., VOGT, K., LUSTER, M. & ABOLMAALI, N. 2023. Trends in Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) for Treating Hepatocellular Carcinoma, Cholangiocarcinoma, and Liver Metastasis: A Total Population Analysis from 2006 to 2021 in Germany. *Curr Oncol*, 30, 10325-10335.
- TOWNSEND, A. R., CHONG, L. C., KARAPETIS, C. & PRICE, T. J. 2016. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Treat Rev*, 50, 148-154.

- TREFTS, E., GANNON, M. & WASSERMAN, D. H. 2017. The liver. *Curr Biol*, 27, R1147-r1151.
- TSOCHATZIS, E. A., FATOUROU, E., O'BEIRNE, J., MEYER, T. & BURROUGHS, A. K. 2014. Transarterial chemoembolization and bland embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 20, 3069-77.
- VERE, C. C., STREBA, C. T., STREBA, L. M., IONESCU, A. G. & SIMA, F. 2009. Psychosocial stress and liver disease status. *World J Gastroenterol*, 15, 2980-6.
- VOGL, T. J., EMAM, A., NAGUIB, N. N., EICHLER, K. & ZANGOS, S. 2015. How Effective Are Percutaneous Liver-Directed Therapies in Patients with Non-Colorectal Liver Metastases? *Viszeralmedizin*, 31, 406-13.
- VOGL, T. J., SCHAEFER, P., LEHNERT, T., NOUR-ELDIN, N. E., ACKERMANN, H., MBALISIKE, E., HAMMERSTINGL, R., EICHLER, K., ZANGOS, S. & NAGUIB, N. N. 2016. Intraprocedural blood volume measurement using C-arm CT as a predictor for treatment response of malignant liver tumours undergoing repetitive transarterial chemoembolization (TACE). *Eur Radiol*, 26, 755-63.
- WASAN, H. S., GIBBS, P., SHARMA, N. K., TAIEB, J., HEINEMANN, V., RICKE, J., PEETERS, M., FINDLAY, M., WEAVER, A., MILLS, J., WILSON, C., ADAMS, R., FRANCIS, A., MOSCHANDREAS, J., VIRDEE, P. S., DUTTON, P., LOVE, S., GEBSKI, V., GRAY, A., VAN HAZEL, G. & SHARMA, R. A. 2017. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 18, 1159-1171.
- WEISSINGER, M., VOGEL, J., KUPFERSCHLÄGER, J., DITTMANN, H., CASTANEDA VEGA, S. G., GROSSE, U., ARTZNER, C., NIKOLAOU, K., LA FOUGERE, C. & GRÖZINGER, G. 2020. Correlation of C-arm CT acquired parenchymal blood volume (PBV) with 99mTc-macroaggregated albumin (MAA) SPECT/CT for radioembolization work-up. *PLoS One*, 15, e0244235.
- WHITE, J., CAROLAN-REES, G., DALE, M., MORGAN, H. E., PATRICK, H. E., SEE, T. C., BEETON, E. L., SWINSON, D. E. B., BELL, J. K., MANAS, D. M., CRELLIN, A., SLEVIN, N. J. & SHARMA, R. A. 2019. Analysis of a National Programme for Selective Internal Radiation Therapy for Colorectal Cancer Liver Metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 31, 58-66.
- WOLSTENHOLME, J., FUSCO, F., GRAY, A. M., MOSCHANDREAS, J., VIRDEE, P. S., LOVE, S., VAN HAZEL, G., GIBBS, P., WASAN, H. S. & SHARMA, R. A. 2020. Quality of life in the FOXFIRE, SIRFLOX and FOXFIRE-global randomised trials of selective internal radiotherapy for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*, 147, 1078-1085.
- YANAGI, K., SHIMIZU, S., YAMAMOTO, K., MAEHIRA, S. & KOIZUMI, J. 2023. Evaluation of motion artifacts reduction software that compensate for respiratory movements in the craniocaudal direction during abdominal cone-beam computed tomography. *Radiol Phys Technol*.

- YAO, F. Y., FERRELL, L., BASS, N. M., WATSON, J. J., BACCHETTI, P., VENOOK, A., ASCHER, N. L. & ROBERTS, J. P. 2001. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 33, 1394-403.
- YEUNG, A. W. K., AZEVEDO, B., SCARFE, W. C. & BORNSTEIN, M. M. 2020. Patient motion image artifacts can be minimized and re-exposure avoided by selective removal of a sequence of basis images from cone beam computed tomography data sets: a case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 129, e212-e223.
- ZITZELSBERGER, T., SYHA, R., GRÖZINGER, G., PARTOVI, S., NIKOLAOU, K. & GROSSE, U. 2018. Image quality of arterial phase and parenchymal blood volume (PBV) maps derived from C-arm computed tomography in the evaluation of transarterial chemoembolization. *Cancer Imaging*, 18, 16.

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Dissertationsschrift entstand zwischen Dezember 2021 und November 2025. Die Durchführung der Untersuchungen erfolgte in der Abteilung für diagnostischen und interventionellen Radiologie des Universitätsklinikum Tübingen und umfasste einen Zeitraum von 5 Monaten. Anschließend erfolgte die Auswertung der erhobenen Bilddatensätze innerhalb von 15 Monaten zur Vorbereitung für die statistische Analyse durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie. Diese beanspruchte insgesamt 8 Monate.

Die vorliegende Dissertationsschrift wurde am Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Gerd Grözinger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Gerd Grözinger.

Die Durchführung wurde (nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. Gerd Grözinger) von mir eigenständig veranlasst.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, nach Anleitung durch Dr. Johann Jacoby.

Ich versichere, diese Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Die vorliegende Dissertationsschrift wurde ohne KI oder ChatGPT erstellt.

Tübingen, den 20.11.2025

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertationsarbeit in den letzten fünf Jahren unterstützt haben.

Dieser Dank gilt allen voran **Herrn Prof. Dr. med. Gerd Grözinger** für die hervorragende Betreuung und allzeitig enorme Unterstützung während der Durchführung und Erstellung dieser Dissertationsschrift.

Zudem möchte ich mich bei **Herrn Dr. Phillip Engler** für seine Zeit, Anregungen und die vielen gut gemeinten Ratschläge bedanken. Dr. Engler verfasst momentan das Paper zu vorliegenden Dissertationsschrift und darf dieses bald hoffentlich erfolgreich publizieren.

Nicht zuletzt darf ich mich bei **Herrn Prof. Dr. Christoph Artzner (geb. Schabel)** bedanken, der mir im Jahr 2021 die Stelle als Doktorand verschafft hat und mich in die Thematik bzw. Durchführung geduldig eingearbeitet hat.

Insgesamt möchte ich der **Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie** unter Führung von **Herrn Prof. Dr. med. Konstantin Nikolaou** meinen Dank aussprechen. Im Zuge dieser Dissertation durfte ich sehr viel Zeit in der Abteilung verbringen. Ich war gerne vor Ort und in Mitten des Geschehens. Nebst der Arbeit, die Sie alle tagtäglich verrichten, bewundere ich Ihren kollegialen Umgang untereinander, Ihre Offenheit und Hilfsbereitschaft bei einem angenehmen Betriebsklima, das mich ganz selbstverständlich integrierte. Ich habe mich unter Ihnen allen sehr wohl gefühlt.

Meinen Eltern **Branka** und **Gerhard** sowie meiner lieben **Anna** danke ich für die allzeit und stetigen Ermutigungen und Zusprüche, denen ich den Erfolg dieser Dissertationsarbeit zuschreibe.

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des **Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie** in Anspruch genommen. Für die Unterstützung bedanke ich mich bei **Dr. Johann Jacoby**.