

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie,
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Jens Ricke-Laville

**Verbesserung der Röntgensichtbarkeit
von SIR-Sphären**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Tatjana Grönbold
aus
Dachau

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Maximilian Reiser

Mitberichterstatter: PD Dr. Harun Ilhan
PD Dr. Vera Wenter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Tobias Wagershauser

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.11.2022

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 LEBERMALIGNOME.....	4
1.1.1 Anatomie der Leber	4
1.1.2 Primäre Lebermalignome	5
1.1.3 Sekundäre Lebertumoren	6
1.1.4 Therapieoptionen.....	7
1.2 GRUNDLAGEN DER SELEKTIVEN INTERNEN RADIOTHERAPIE (SIRT).....	8
1.2.1 ⁹⁰ Yttrium-Mikrosphären	8
1.2.2 Wirkmechanismus	9
1.2.3 Indikation und Kontraindikation, Durchführung und Nebenwirkung der SIRT.....	10
1.2.4 Kontrolle des Therapieerfolgs.....	12
2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	14
3. MATERIAL UND METHODIK	16
3.1 VERGLEICH VERSCHIEDENER KONTRASTMITTEL HINSICHTLICH IHRER PHYSIKALISCHEN UND CHEMISCHEN EIGENSCHAFTEN SOWIE IHRER EINSATZGEBIETE.....	16
3.1.1 Allgemeines Wirkprinzip zu Röntgenkontrastmittel (RKM).....	16
3.1.2 physikalische und chemische Eigenschaften	17
3.1.3 Nebenwirkungen der Röntgenkontrastmittel.....	21
3.2 MIKROSKOPIE DER SIR-SPHERES®	22
3.3 ÜBERPRÜFEN DER KATHETERGÄNGIGKEIT	23
3.3.1 Applikation der SIR-Spheres® über das Originalsystem von Sirtex®.....	23
3.3.2 Herstellen eines Katheterimitats aus Glas und Mikroskopie des Katheterendes	24
3.4 BEOBACHTUNG DES VERHALTENS VON SIR-SPHERES® IN VERSCHIEDENEN KONZENTRATIONEN VON IMERON.....	25
3.5 AKTIVITÄTSMESSUNG FREIEN ⁹⁰ YTTRIUMS IM ÜBERSTAND VERSCHIEDENER SPHÄREN-VERDÜNNUNGSMITTEL-GEMISCHEN.....	27
3.5.1 verwendete Materialien	28
3.5.2 Versuchsaufbau und Durchführung.....	31

4. ERGEBNISSE	34
4.1 UNTERSUCHUNG AUF AGGLUTINATION DER SIRSPHERES®	34
4.1.1 <i>Mikroskopie der SirSpheres®</i>	34
4.1.2 <i>Gabe der in Kontrastmittel enthaltenen Mikrosphären über das Originalsystem von Sirtex</i>	35
4.1.3 <i>Mikroskopie des Katheterimitates</i>	35
4.2 SEDIMENTATIONSVERHALTEN VON SIRSPHERES IN ABHÄNGIGKEIT UNTERSCHIEDLICHER KONTRASTMITTELKONZENTRATIONEN	36
4.3 AUSMAß DES FREIGESETZTEN ⁹⁰ YTTRIUMS IN ABHÄNGIGKEIT DER VERWENDETEN VERDÜNNUNGSMITTEL	38
4.3.1 <i>häufig in der Medizin verwendete Lösungsmittel</i>	39
4.3.2 <i>jodhaltige Kontrastmittel</i>	40
4.3.3 <i>nicht-jodhaltige Kontrastmittel und Axisetron</i>	44
5. DISKUSSION	49
6. ZUSAMMENFASSUNG	54
7. ANHANG	56
7.1. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	56
7.2 TABELLENVERZEICHNIS	58
7.3 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	58
8. LITERATURVERZEICHNIS	61
DANKSAGUNG	65
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	66

1. Einleitung

Weltweit erkrankten im Jahr 2012 Schätzungen zufolge 14,1 Millionen Menschen an Krebs. Im gleichen Jahr verstarben 8,2 Millionen Menschen an einer Krebserkrankung [1, 2]. Bereits 2015 war Krebs somit weltweit die zweithäufigste Todesursache [3]. Die neuesten Statistiken aus dem Jahr 2020 zeigen einen weiteren deutlichen Anstieg der Inzidenzen und Mortalitätsraten mit 19,3 Mio. Neuerkrankungen sowie knapp 10 Mio. Todesfällen [4, 5]. Laut den Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) erhielten allein in Deutschland 2013 ca. 483.000 Menschen die Diagnose Krebs. Dabei lag die Inzidenz bei Männern mit knapp 252.600 etwas über der Inzidenz bei Frauen mit rund 230.000. Im selben Jahr verzeichnete das ZfKD rund 223.000 Todesfälle und etwa 2,7 Millionen Menschen in Deutschland lebten zu diesem Zeitpunkt bereits bis zu 10 Jahre mit einer Krebsdiagnose [6, 7].

Institutionen wie die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehen davon aus, dass diese Zahlen weiter ansteigen werden. So rechnet die WHO, bis zum Jahr 2040, mit einer Neuerkrankungsrate von ca. 30 Millionen Menschen pro Jahr. Dies entspricht einer Verdoppelung der Inzidenzen innerhalb der nächsten 20 Jahre [5, 8]. Auch das RKI geht von einem weiteren Anstieg der Inzidenzen, und der damit steigenden Belastung des Gesundheitssystems, in den kommenden Jahren aus. Grund hierfür ist zum einen der demographische Wandel und der damit verbundene Anstieg der Lebenserwartung, und somit die steigende Anzahl älterer Menschen in der Bevölkerung sowie die zunehmende Globalisierung [5]; zum anderen der Lebensstil der Betroffenen. Allein ein Drittel aller Erkrankungen lassen sich auf den Einfluss vermeidbarer Risikofaktoren – u. a. Tabak- und Alkoholkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel und ungesunde Ernährung – zurückführen [3, 7, 9].

Betrachtet man die Inzidenzen aller bösartigen Neoplasien in Deutschland, stehen die geschlechtsspezifischen Tumore (Brustkrebs – ca. 72.300; Prostatakrebs – ca. 59.600), die kolorektalen Tumoren (ca. 60.600), sowie die Lungentumoren (53.500) an der Spitze epidemiologischer Auswertungen. Zusammen machen sie rund die Hälfte aller Krebsneuerkrankungen aus. Lebertumore wie das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und das

cholangiozelluläre Karzinom (CCC) hingegen kommen mit einer Inzidenz von knapp 8.800 seltener vor [1, 6]. Sehr viel häufiger als diese sogenannten primären Lebermalignome jedoch treten Lebermetastasen auf. Dies zeigte eine Studie der Universität Köln 2005, in der über 12 000 Lebergewebeproben untersucht wurden [10]. Demnach fanden sich in 11,2 % der untersuchten Gewebeproben ein Tumor oder tumorartiges Gewebe, wovon allein 5 % als solide Metastasen klassifiziert wurden. Das HCC hingegen wurde bloß in 3,1 % der Fälle nachgewiesen. Alle anderen Tumorentitäten stellten sich hingegen wesentlich seltener dar. Weiterhin zeigte die Studie, dass Absiedlungen von Adenokarzinomen die größte Gruppe sekundärer bösartiger Tumoren der Leber (65,5 %) bildeten. Der häufigste Primarius innerhalb dieser Gruppe stellte das kolorektale Karzinom (CRC) dar; gefolgt vom Pankreas-, Mamma-, Magen-, und Bronchialkarzinom. Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren machen mit 16 % die zweitgrößte Gruppe aus [10].

Laut Schätzungen der WHO, könnten 30 – 50 % aller Tumorerkrankung vermieden werden. Sowohl die Entwicklung und Anwendung entsprechender Vorsorgeprogramme (Aufklärung, Prävention, Screening), durch welche bereits eine Vielzahl von Malignomen in einem frühen Stadium erkannt und kurativ behandelt werden können; als auch durch Impfungen, mithilfe derer infektionsassoziierte Tumorerkrankungen zunehmend zurückgedrängt werden [9]. Wenn allerdings zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder im Verlauf einer malignen Erkrankung Fernmetastasen, als Hinweis eines fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs, festgestellt werden, kann oft nur in wenigen Ausnahmefällen, noch ein kurativer Handlungsplan erstellt und verfolgt werden. Um die Lebensqualität der Betroffenen verbessern oder zumindest erhalten zu können, kommen dann in der Regel palliative Therapiekonzepte zur Anwendung. Im Falle von primär inoperablen hepatischen Neoplasien haben sich daher eine Reihe von regionalen Behandlungsmethoden entwickelt, die sowohl alternativ wie auch ergänzend zur klassischen Chemotherapie beziehungsweise Strahlentherapie eingesetzt werden können. Ihr Ziel – die spezifischere Behandlung, der oft sehr therapieresistenten Tumoren. Zu den heutigen etablierten Therapieverfahren zählen u. a. die Radiofrequenzablation (RFA), die transarterielle Chemoembolisation (TACE) sowie die selektive interne Radiotherapie (SIRT), auch transarterielle Radioembolisation (TARE) genannt.

Sowohl die TACE als auch die TARE machen sich hierbei das Prinzip der (trans)arteriellen Embolisation (TAE) zunutze, indem die radioaktiv markierten Mikrosphären (TARE) bzw. die mit Chemotherapeutika beladenen Perlen (TACE) über die Arteria hepatica direkt ins Tumorgewebe eingeschwenkt werden. Erste Publikationen zur Radioembolisation erschienen bereits Anfang der 60iger Jahre [11]. Erste Ergebnisse dieser Therapieoption publizierte Ariel et al. 1965. Untersucht wurde der Therapieerfolg bei der Behandlung inoperabler Pankreas- und Lebertumoren. Bei der Behandlung der Lebertumoren konnten Tumorreduktion sowie eine Verbesserung der Lebensqualität durch zum Beispiel Schmerzreduktion beobachtet werden. Allerdings kam es in der Mehrzahl der untersuchten Fälle innerhalb weniger Monate zu einem erneuten Tumorwachstum [12].

In den folgenden Jahrzehnten gab es weitere Publikationen die sich mit dem Einsatz alternativer radioaktiver Elemente wie Phosphor, Rhenium und Holmium [13-15], Untersuchung der besten Applikationsform unter Berücksichtigung des optimalsten antitumoralen Effektes [16], Untersuchung der optimalen Strahlendosis sowie mit dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen und Komplikationen [17, 18] beschäftigten [19]. Hierdurch konnte sich die Radioembolisationstherapie wie wir sie heute kennen und nutzen zu einem gut verträglichen und häufig angewendeten Verfahren etablieren.

1.1 Lebermalignome

Lebermalignome lassen sich allgemein in primäre und sekundäre Tumore unterscheiden, wovon die sekundären Tumoren in Form von Metastasen, wie bereits oben erwähnt, sehr viel häufiger anzutreffen sind. In diesem Kapitel soll kurz auf die Anatomie der Leber (Grundlage zur Erstellung eines Behandlungsplans) und die unterschiedlichen Entitäten von Lebermalignomen eingegangen werden.

1.1.1 Anatomie der Leber

Die Leber, das zentrale Stoffwechselorgan unseres Körpers, liegt im rechten Oberbauch und ist mit einem Gewicht von 1,4 – 1,8 kg das größte parenchymatöse Organ des Körpers. Anatomisch v. a. durch die äußere Form und die Bindegewebssepten bestimmt, unterscheidet man 4 Lappen: den rechten und den linken Leberlappen (Verhältnis 3:2) – durch das Ligamentum falciforme getrennt – sowie die 2 akzessorischen Lappen, Lobus caudatus et quadratus. Die funktionelle Gliederung in die 8 Lebersegmente nach Couinaud (1957) [20] wiederum erfolgt mithilfe der Blutgefäße und Gallengänge (Abb. 1) und bildet die Grundlage für die heutige Leberchirurgie sowie die gezielte interventionelle Therapie von Lebertumoren [21, 22].

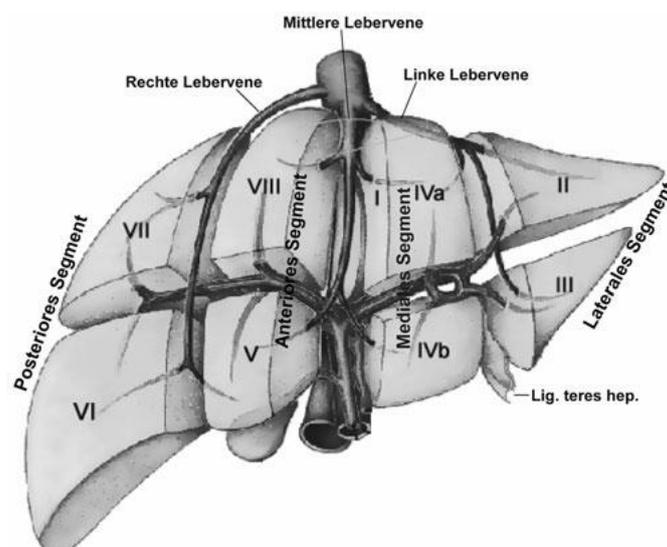


Abb. 1 Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud und Bismuth [Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Springer 2011]

Die Gliederung in die 8 Segmente erfolgt vertikal durch die Äste der Vv. hepaticae und horizontal durch die Äste der V. portae hepatis und der A. hepatica propria. Diese werden zudem von den Ästen des Ductus hepaticus begleitet [20-22].

Die Leber verfügt über eine duale Blutversorgung welche zu 75-80 % über die Pfortader und nur zu 20-25 % arteriell über die A. hepatica propria, welche die Fortsetzung der A. hepatica communis darstellt, erfolgt [23]. Die A. hepatica propria teilt sich in der Leberpforte anschließend in rechte und linke A. hepatica auf und versorgt über weitere Äste die einzelnen Segmente. Eine häufige Normvariante ist der Abgang der A. hepatica sinistra direkt aus dem Truncus coeliacus oder der A. gastrica sinistra. Der venöse Abfluss wird über die Lebervenen gewährleistet, die sich zur V. cava inferior vereinen [21, 22].

Funktionell ist die Leber in mehrere Leberläppchen untergliedert. Das Blut fließt hier radiär von außen über die Lebersinusoide zur zentral gelegenen Vene. Die intrazellulär gelegenen Gallekapillaren vereinigen sich zu den intralobulären Gallengängen am Rand der Leberläppchen. An den Läppchengrenzen lässt sich histologisch die Glisson-Trias darstellen, die jeweils einen Pfortader-, eine Arterien- und eine Gallengangast enthält. Die Gefäße der Triaden vereinigen sich in den jeweiligen Segmenten zu den für die Einteilung verwendeten größeren Ästen und ermöglichen durch die Autonomie der einzelnen Segmente, die gezielte chirurgische oder interventionelle Therapie einzelner Segmente ohne die Funktion der kompletten Leber zu gefährden [21, 24, 25].

1.1.2 Primäre Lebermalignome

Unter primären Lebertumoren versteht man im Allgemeinen ein vom Lebergewebe bzw. vom cholangiozellulären Gewebe ausgehende Gewebeproliferation welche einen gutartigen oder bösartigen Charakter haben können. Klassische Beispiele für gutartige Lebertumoren sind die fokale noduläre Hyperplasie (FNH), Hämangiome, Angiomyolipome, hepatozelluläre bzw. cholangiozelluläre Adenome (als Vorstufe von Malignomen), die noduläre regenerative Hyperplasie (NRH), Gallengangszystadenome bzw. -papillome u. a. [26], welche nur selten einer Therapie bedürfen. Demgegenüber stehen jedoch die Lebermalignome die nicht selten aufgrund des zunächst langen asymptomatischen Ver-

laufes, bei Diagnosestellung bereits weit fortgeschritten sind, sodass ein kurativer Therapieansatz nur mehr selten angestrebt werden kann [27].

Mit 75-85 % ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC) in der Gruppe der primären Lebermalignome am häufigsten vertreten, wobei Männer 2 – 3 mal häufiger betroffen sind als Frauen [5]. Das HCC entsteht in 60-90% der Fälle auf dem Boden einer Leberzirrhose (toxisch, infektiös) welche damit den Hauptrisikofaktor darstellt. Zu den Risikofaktoren im Einzelnen zählen u. a. Hepatitis B und C Infektionen, Aflatoxine, übermäßiger Alkoholkonsum, Adipositas, Typ 2 – Diabetes oder das Rauchen [27-31]. Das zweithäufigste primäre Lebermalignom (10-15 %) stellt das cholangiozelluläre Karzinom (CCC) dar [5]. Hier sind, im Gegensatz zum HCC, Frauen häufiger betroffen als Männer. Zu den Risikofaktoren zählen neben den bereits für das HCC genannten, die primär sklerosierende Cholangitis, Choledochuszysten (Caroli-Syndrom), die Cholelithiasis und die kongenitale Fibrose [27, 31-34]. Auch dieser Tumor verläuft lange symptomlos und wird in der Regel erst durch Gallengangsobstruktionen mit dem klinischen Bild eines Ikterus symptomatisch.

Zu den selteneren Manifestationen primärer Lebertumore zählen zudem das fibrolamelläre Karzinom, das Zystadenokarzinom, die mesenchymalen Sarkome, das Angiosarkom, das epitheloide Hämangioendotheliom sowie das primär hepatische Lymphom [24].

Die Blutversorgung der hepatischen Neoplasien erfolgt – im Gegensatz zu gesunden Lebergewebe – vor allem arteriell [23, 35]. Die Operabilität orientiert sich an der Anzahl sowie der Größe der Herde und dem damit verbundenen Volumen des funktionellen Restparenchyms [27].

1.1.3 Sekundäre Lebertumoren

Unter sekundären malignen Lebertumoren hingegen versteht man in der Regel Leberfibrosen unterschiedlichster Herkunft. Im Vergleich mit den primären Lebermalignomen machen sie jedoch mit einem Anteil von 90% die große Mehrheit aller Lebermalignome aus

[36]. Zudem konnte posthum in 25-50% aller an einem Tumorleiden verstorbenen Patienten eine hepatische Metastasierung festgestellt werden, womit die Lebermetastasierung den zweithäufigsten Metastasierungsart nach dem Lymphknotenbefall darstellt [31].

Die hohe Metastasierungsrate kann zum einen auf die duale Blutversorgung zurückgeführt werden [31]. Im Rahmen der hämatogenen Streuung über die V. portae findet man Filiae von Adenokarzinomen des Kolon und Rektums (48,2 %) am häufigsten, gefolgt von Filiae des Pankreas (13,5 %) und des Magens (6,2 %). Über die A. hepatica kann es zudem zur Filialisierung von Mammakarzinomen (13 %), Bronchialkarzinomen (4,5 %), Nierentumoren und Malignomen des Urogenitaltraktes oder neuroendokriner Tumoren kommen [10, 37]. Zum anderen wird die Metastasierung durch das fenestrierte Epithel und der dadurch erhöhten Permeabilität begünstigt [31].

Bei malignen Tumoren der Gallenblase, der großen Gallenwege, des Magens oder des Pankreas können, zusätzlich zur hämatogen Metastasierung, auch ein Wachstum per continuitatem oder die lymphogene Streuung zur Filiarisierung in der Leber führen.

Die Blutversorgung der Metastasen erfolgt in der Regel über Äste der A. hepatica und zeigen häufig eine Hypervaskularisation [38, 39]. Klassisch für Metastasen sind zudem mehrere unterschiedlich große Herde [10, 24].

1.1.4 Therapieoptionen

Nach Diagnosestellung und unter Berücksichtigung von eventuellen Komorbiditäten, Allgemeinzustand (Karnofsky-Index), Tumorlast und Ausbreitung, Metastasierung, anatomische und funktionelle Kriterien u. a. erfolgt in der Regel die Festlegung der optimalen Therapiestrategie in interdisziplinären Tumorkonferenzen [27, 29, 40].

Zur Auswahl stehen eine Reihe verschiedener Verfahren, die alleine oder in Kombination angewandt werden können. Hierzu zählen unter anderen:

- die chirurgische Sanierung (Lebersegment-, Leberteilresektion; Lebertransplantation)
- die Radiofrequenz-Ablation (RFA, RFTA, RITA)
- die transarterielle (Chemo-) Embolisation (TAE, TACE)
- die selektive interne Radiotherapie (SIRT) bzw. Radioembolisation (TARE)
- die externe Strahlentherapie
- die medikamentöse Therapie durch Tyrosinkinase-Inhibitoren
- die Immuntherapie
- die zytoreduktive Chemotherapie
- die perkutane Ethanol Injektion (PEI/ PAI)
- die begleitende medikamentöse Therapie chronischer Virusinfektionen (HCV oder HBV)[27, 40-43].

1.2 Grundlagen der selektiven internen Radiotherapie (SIRT)

Wie bereits in der Einleitung kurz erwähnt, ist die SIRT eine Methode zur Therapie von Lebermetastasen unterschiedlichen Ursprungs sowie von primären Lebertumoren, die dann zum Einsatz kommt, wenn eine operative Sanierung nicht mehr möglich ist. Diese Therapie stellt somit vor allem eine palliative Behandlung dar, kann aber in ausgewählten Fällen auch zur Tumorreduktion vor einer anschließenden Operation eingesetzt werden.

1.2.1 ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären

⁹⁰Yttrium ist ein Radioisotop, welches, an verschiedene Trägerstoffe gebunden, für eine Vielzahl von Therapien eingesetzt werden kann. Mit einer physikalischen Halbwertszeit von ca. 2,7 Tagen und seiner Eigenschaft als hochenergetischer β -Strahler findet es Einsatz bei der Therapie inoperabler Lebertumoren in Form der selektiven internen Radiotherapie. Weitere Anwendungsgebiete sind die Radiosynoviorthese im Rahmen von chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen des Knies, sowie die Radioimmuntherapie zur Behandlung strahlensensitiver Non-Hodgkin Lymphome [44].

Für die Radioembolisation wird ^{90}Y an Mikrosphären gebunden. Derzeit sind 2 verschiedene Varianten auf dem Markt verfügbar, welche sich vor allem in der Beschaffenheit der Materialien, der Größe der Sphären sowie der Aktivität der einzelnen Partikel wesentlich unterscheiden. Die TheraSpheres® der Firma *BTG / Interventional Medicine* bestehen aus Glas in welches das Radioisotop eingeschlossen wird und besitzen eine Größe von ca. 20 – 30 μm [45]. Die Aktivität pro Partikel liegt bei 2,5 MBq [19]. Die Firma Sirtex hingegen formt ihre Sphären aus Harzen (Resin), an die das Yttrium sekundär gebunden wird. Der Durchmesser der so hergestellten Sphären variiert zwischen 20 – 60 μm , die Aktivität pro Partikel beträgt lediglich 0,05 MBq [45, 46]. Somit lässt sich bereits ableiten, dass bei der Verwendung von SirSpheres eine sehr viel größere Menge an Mikrosphären benötigt wird um die gleiche Strahlenintensität zu erreichen wodurch jedoch auch ein höheres embolisierendes Potential erzeugt wird, da die Sphären zudem weder ausgeschieden noch metabolisiert werden. Die verwendete Dosis wird an die Tumormass des Patienten individuell angepasst.

1.2.2 Wirkmechanismus

Die Eigenschaft des hochenergetischen Betastrahlers Yttrium-90 mit seiner maximalen Gewebepenetrationstiefe von ca. 11 mm [19], sowie die Erkenntnis, dass die Gefäßversorgung vor allem über die A. hepatica erfolgt – wohingegen das gesunde Lebergewebe zu ca. drei Viertel über die Pfortader versorgt wird – macht man sich bei der Radioembolisation zunutze. Hierdurch kann gesundes Lebergewebe, welches sehr viel strahlenempfindlicher ist als Tumorgewebe deutlich besser geschont werden als bei einer externen Strahlentherapie [47, 48]. Zudem werden 2 Verfahren, wie der Name schon vermuten lässt, miteinander kombiniert – erstens die Embolisation des Tumorgewebes, zweitens die Brachytherapie. Eine weitere anatomische Grundlage für die Radioembolisation ist die häufig beobachtete Hypervaskularisation von Tumorgewebe [38, 39]. Durch diese verteilen sich die verabreichten Sphären mehr im tumorösen als im gesunden Gewebe wodurch – im Vergleich zur äußeren Strahlentherapie – lokal deutlich höhere Strahldosen von 100 bis zu 3000 Gy [49, 50] in einem kleinen Volumen erreicht werden kön-

nen [47]. Gesundes Gewebe hingegen wird aufgrund der niedrigen Eindringtiefe der Strahlung geschont [19, 48].

1.2.3 Indikation und Kontraindikation, Durchführung und Nebenwirkung der SIRT

Bevor eine Radioembolisation durchgeführt werden kann, muss eine rechtfertigende Indikation gestellt werden. Die SIRT ist immer dann indiziert, wenn ein primär operatives Vorgehen nicht möglich und die Malignome für andere Therapieverfahren wie zum Beispiel der Radiofrequenzablation (RFA) bzw. einer Chemotherapie nicht zugänglich ist. Allerdings sollte eine disseminierte extrahepatische Metastasierung zuvor ausgeschlossen werden. Dies kann am besten mit einem PET-CT erfolgen. Zudem ist es zwingend erforderlich, über eine Vielzahl an Untersuchungen, die Gefäßversorgung der Tumoren sowie die Tumorlast (Angiographie, MR-Leber) genauestens zu bestimmen, um sicher zu stellen, dass ein selektives Vorgehen möglich ist. Außerdem fließen in die Entscheidungsfindung der Allgemeinzustand sowie die Lebenserwartung mit ein. Weitere Kontraindikationen sind zudem eine Tumorlast von mehr als 50% des Lebervolumens, eine Pfortaderthrombose, ein Lungenshunt von mehr als 20%, eine eingeschränkte Leberfunktion oder eine bereits erfolgte externe Bestrahlung der Leber. Daher ist die Indikationsstellung ein hoch aufwendiger, für jeden Patienten individueller Prozess, der unter Berücksichtigung aller oben genannten Parameter, streng gestellt werden sollte [19, 47, 51].

Im Rahmen der Therapieplanung kommen folgende Untersuchungen zum Einsatz [47, 52]:

- Szintigrafie mit ^{99m}Tc -MAA (makroaggregiertes Albumin):
Simulation der SIRT mit Technetium-markierten Albumin zur Bestimmung von hepatopulmonalen Shunt-Volumina, Beurteilung dystopen extrahepatischen Abstroms und Bestimmung der lokoregionären hepatischen Verteilung von MAA-Partikeln
- diagnostische Angiographie:
Beurteilung der Blutversorgung und Lagevariationen (Lebergefäß- und Tumorge-

fäßanatomie), Überprüfung auf aberrante oder akzessorische Gefäßabgänge, Dokumentation von Flussrichtung und Offenheit der V. portae, Bestimmung der bestmöglichen Katheterlage

- Bestimmung der Therapieaktivität:
empirisch, Berechnung anhand der Körperoberfläche oder anhand des Verhältnisses Tumormasse zu Nicht-Tumormasse
- Computertomographie, Magnetresonanztomographie und PET-CT:
genaue Bestimmung von Größe des Tumors, Anzahl der Herde, Gefäßversorgung, Volumetrie, Lagebeziehung zu Gefäßstrukturen und Detektion extrahepatischer Manifestation
- ggf. Coiling aberranter Gefäße zur Reduktion der Gefahr fehlgeleiteter Sphären mit ihren konsekutiven Nebenwirkung.

Sind alle Informationen eingeholt und wurde die Indikation gestellt kann anschließend die Therapie durchgeführt werden. Vor Therapiebeginn erhalten die Patienten zur Linderung unerwünschter Nebenwirkungen wie Schmerzen, Übelkeit oder zur Prophylaxe einer Leberschwellung häufig Analgetika, Antiemetika sowie einen Kortisonstoß. Anschließend wird der Katheter, über den die Sphären gegeben werden sollen, exakt platziert und fixiert um eine Lageveränderung zu verhindern. An diesen wird folgend das Applikationssystem angeschlossen. Zur Spülung des Systems wird aqua dest empfohlen. Die Gabe der Sphären sollte im Anschluss pulsatil und ohne hohen Druck erfolgen. Zwischen den Gaben sollte gelegentlich eine Lagekontrolle des Katheters sowie die Kontrolle der verbleibenden Durchblutung und des Blutflusses erfolgen. Bei einer Stase muss die Therapie in dem betroffenen Gebiet abgebrochen werden. Zudem kann je nach Verteilung der Tumoren ein Umpositionieren des Katheters von Nöten sein. Vor Entfernung des Katheters sollte dieser gut gespült werden, um eine eventuelle Verschleppung von Sphären zu vermeiden. Um Nachblutungen und ein Aneurysma spurium zu vermeiden wird abschließend ein Druckverband für 24h angelegt und die Einhaltung von mind. 4-6 Stunden Bettruhe empfohlen. Post interventionem wird zudem eine begleitende medikamentöse Therapie mit Antibiotika zur Entzündungsprophylaxe, niedrigdosierten Kortison zur Verminderung der Leberschwellung, Analgetika zur Schmerztherapie, Magen-

schutz zum Schutz vor Ulzerationen und eine ausreichende Flüssigkeitstherapie einge-
leitet.

Im Allgemeinen ist die Radioembolisation gut verträglich und die Nebenwirkungen und
Komplikationen sind bei Einhaltung aller Vorsichtsmaßnahmen und guter Patienten-
vorbereitung überschaubar. Trotz aller Vorsicht sind jedoch auch hier meist harmlose
Nebenwirkungen zu beobachten, welche in der Regel innerhalb weniger Tage wieder
verschwinden und mittels supportiver medikamentöser Therapie gut einstellbar sind.
Hierzu zählen [51, 53]:

- Oberbauchbeschwerden
- Übelkeit/ Erbrechen
- Rückenschmerzen
- Fieber, Schüttelfrost
- Abgeschlagenheit

Neben den oben genannten Nebenwirkungen kann es jedoch auch zu schwerwiegende-
ren Komplikationen kommen. Hier unterscheidet man grob die intra- von den extrahe-
patischen Komplikationen. Zu den intrahepatischen Komplikationen zählen die strahlen-
induzierte Cholezystitis, das Auftreten von Leberabszess auch noch Wochen nach der
Therapie, ein portaler Hypertonus sowie das lebensbedrohliche strahleninduzierte Le-
berversagen (REILD). Zu den möglichen extrahepatischen Komplikationen gehören die
Panzytopenie, die Strahlenpneumonitis, die Strahlengastritis, Ulzerationen im Magen-
Darm-Trakt sowie die Strahlenpankreatitis [19, 53].

1.2.4 Kontrolle des Therapieerfolgs

Aus Gründen der Sicherheit, besonders bei erneuter Radioembolisation oder der zwei-
zeitigen selektiven Anwendung in einzelnen Leberlappen bzw. in Lebersegmenten, wie
auch zur Qualitätskontrolle besteht die Notwendigkeit zur Überprüfung der durch die
therapeutische Anwendung erzielten Verteilung der Mikrosphären. Dies erfolgt in der
Regel szintigraphisch 2 – 24 Stunden nach der Applikation. Evaluiert werden hierbei

zum einen die Verteilung des Therapeutikums im Zielgebiet, zum anderen etwaige Embolisationen an falscher Stelle außerhalb der Leber. Aufgrund seiner Eigenschaften als β -Strahler und der damit verbundenen geringen Eindringtiefe der Strahlung im Gewebe macht man sich bei der Bildgebung die Bremsstrahlung zunutze. Hierzu bietet sich zum Beispiel die Bremsstrahlen-SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computertomographie) an [54]. Mit der rotationsfähigen Gammakamera (auch Anger-Kamera nach Hal Anger benannt) wird die Strahlung gemessen und aus den einzelnen planaren Projektionen ein dreidimensionales Bild erstellt. Aus diesem können dann wiederum zweidimensionale Schnittbilder erstellt werden. Kombiniert man das SPECT mit einem zeitgleich angefertigten CT und fusioniert anschließend die Bilder (SPECT/CT, s. Abb. 2), so kann zudem eine genaue anatomische Zuordnung und somit eine exakte Korrelation von Aktivitätsmaximum vs. Tumorherd erfolgen. Dadurch kann gegenüber einer alleinigen SPECT die diagnostische Genauigkeit erhöht werden [55]. Eine andere Möglichkeit der Kontrolle erlaubt auch die PET/CT was Studien wie Elschot et al 2013 und andere zeigen [56, 57].

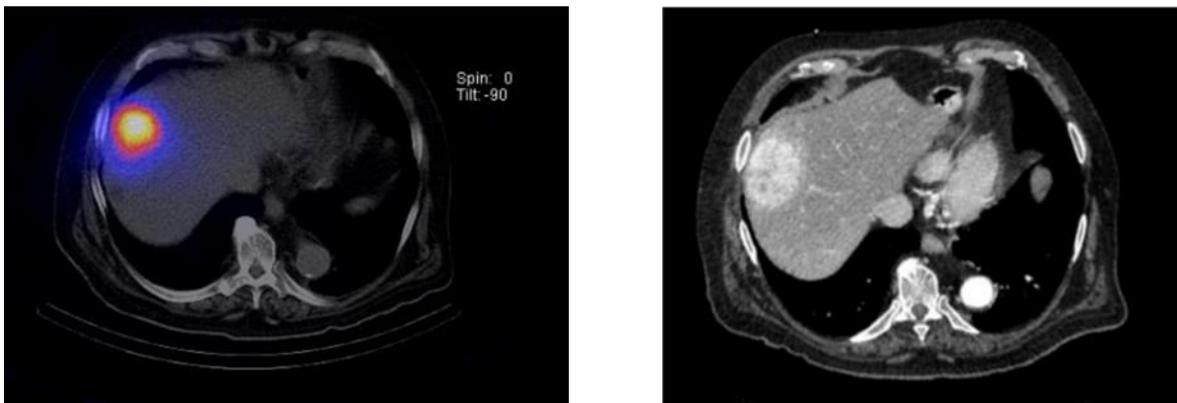


Abb. 2: SPECT-CT Bild (links) und dazugehöriges CT-Bild (rechts); eigene Bilder, Lizenzen liegen beim Klinikum rechts der Isar

Des Weiteren wird die Ansprechrate durch z. B. die Verwendung der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – Kriterien beurteilt [58]. In diese Berechnung fließt unter anderem die Tumorausdehnung mit ein. Ein Indiz für das Ansprechen der Therapie ist nach WHO-Klassifikation eine nachweisliche Reduktion der Tumormasse. In Einzelfällen kann jedoch eine erneute selektive interne Radiotherapie notwendig sein.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Die Radioembolisation hat mittlerweile in der interventionellen Radiologie bzw. in der Therapie primär inoperabler Tumoren insbesondere der Lebertumoren eine hohe Akzeptanz gefunden und kommt daher immer häufiger zum Einsatz. Dies beruht nicht zuletzt auf den überschaubaren Komplikationen, sofern eine genaue Überprüfung aller therapielevanten Voraussetzungen erfolgt ist [47]. Sind die Voraussetzungen erfüllt und die Behandlung wird begonnen, ist eine präzise Applikation der Mikrosphären in das Zielgebiet wichtig, um die Nebenwirkungsrate klein zu halten. Jedoch kann es durch Manipulation am Katheter, sowohl durch den Arzt selbst als auch durch die Bewegungen des Patienten, zur Lageveränderung des zuvor exakt platzierten Katheters kommen. Hierdurch kann es passieren, dass zum einen tumorversorgende Äste hinter dem Katheterende zum Liegen kommen wodurch Teile des Tumors gar nicht oder nur noch inadäquat therapiert werden. Bei einem Zurückrutschen des Katheters bis vor den Abgang der Arteria gastroduodenalis kann nicht verhindert werden, dass die radioaktiven Sphären über die A. gastroduodenalis an Magen, Duodenum und Pankreaskopf eine Vielzahl unerwünschter Nebenwirkungen auslösen. Auch Lebergewebe, welches primär nicht Ziel der Therapie war, würde in diesem Fall mit betroffen, was im schlimmsten Fall zu einem Untergang eines Großteils des Lebergewebes führen könnte mit einem potentiell tödlichen Verlauf. Die reine Lagekontrolle des Katheters kann jedoch einfach mit der Durchleuchtung kontrolliert werden. Neben der korrekten Katheterlage spielt jedoch auch der zunehmende Embolisierungseffekt eine therapeutische Rolle. Abhängig hiervon muss die Flussgeschwindigkeit der Sphären angepasst, d. h. reduziert werden, um ein retrogrades Ausschwemmen der Sphären zu verhindern [19]. Daher wäre eine Methode, die eine kontinuierliche Flusskontrolle der Sphären ermöglicht, für Radiologen als auch für Nuklearmediziner, eine hilfreiche Unterstützung.

Unter Berücksichtigung dieser Kenntnisse, soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob sich die Sphären mit Kontrastmittel komplikationslos vermengen lassen, mit der Überlegung, dass das Kontrastmittel-Sphären-Gemisch statt der derzeit gängigen Mischung aus Glukose beziehungsweise aqua dest. Einsatz finden und ähnlich wie bei der Angiographie eine Darstellung der Arterien beziehungsweise die Überwachung des Embolisa-

tionseffektes und somit auch der Verteilung der Mikrosphären erlauben. Ziel war es daher, eine Möglichkeit zu finden, die Sphärengabe während der Untersuchung, durch Kontrastmittel indirekt besser darstellen zu können, um adverse Effekte durch die oben genannten Komplikationen, frühzeitig erkennen oder besser verhindern zu können. In diversen in-vitro Versuchen sollte deswegen geprüft werden, ob durch das Kontrastmittel verursachte mögliche Komplikationen wie die Agglutination der Sphären oder ein Ablösen des gebundenen Yttriums beobachtet werden können.

3. Material und Methodik

Bei den folgend dargestellten Versuchsansätzen handelt es sich ausschließlich um in-vitro Versuche, welche im Zeitraum von 2,5 Jahren (Januar 2015 bis September 2017) durchgeführt wurden.

3.1 Vergleich verschiedener Kontrastmittel hinsichtlich ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften sowie ihrer Einsatzgebiete

Um den unterschiedlichen und steigenden Anforderungen der bildgebenden Diagnostik gerecht zu werden, haben sich im Laufe der Zeit viele verschiedene Kontrastmittel (KM) etabliert, mit Hilfe derer einzelne anatomische Strukturen bzw. Gewebearten besser dargestellt werden können und somit eine feinere Gewebedifferenzierung erzielt werden kann [59, 60]. Kontrastmittel sind somit heute im klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken und finden Anwendung in der Röntgendiagnostik (CT, konventionelles Röntgen), der Sonographie sowie der Magnetresonanztomographie (MRT). Aufgrund der verschiedenartigen technischen Voraussetzungen der einzelnen Untersuchungsmethoden unterscheiden sich die Kontrastmittel in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften. Genauer betrachtet werden sollen hier die Röntgenkontrastmittel.

3.1.1 Allgemeines Wirkprinzip zu Röntgenkontrastmittel (RKM)

In der Röntgendiagnostik unterscheidet man im Allgemeinen negative von positiven Röntgenkontrastmitteln. Negative RKM setzen die Röntgendichte herab wodurch die Strahlendurchlässigkeit erhöht wird [61]. Ein Beispiel hierfür ist das gasförmige Kohlenstoffdioxid, das zum Beispiel in der Angiographie bei Niereninsuffizienz oder bei bekannter Kontrastmittelallergie angewendet werden kann. Der Negativkontrast, und in diesem Sinne die erhöhte Durchlässigkeit der Röntgenstrahlen, kommt hierbei durch die Verdrängung des Blutes durch das Gas zustande [62].

Positive Röntgenkontrastmittel hingegen absorbieren aufgrund der höheren Ordnungszahlen im Vergleich zum umliegenden Gewebe, mehr Röntgenstrahlen wodurch ebenfalls ein Kontrast erzeugt wird [61]. Beispiele hierfür sind Barium (nicht-wasserlöslich

Verbindungen) und Iod (wasserlösliche Verbindungen)[60]. Die wasserlöslichen iodhaltigen RKM finden aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften in der Routinediagnostik (CT, konventionelles Röntgen, Angiographie) am häufigsten Anwendung [60, 61].

3.1.2 physikalische und chemische Eigenschaften

Die physikalischen und chemischen Eigenschaften eines Röntgenkontrastmittels haben einen großen Einfluss auf die Wirkung im Organismus und bestimmen zu einem großen Teil Wechselwirkungen und Nebenwirkungen mit.

Zu den wichtigsten physikochemischen Eigenschaften zählen: die Jodkonzentration, die Molekülstruktur inklusive ihrer Stabilität, elektrischer Ladung sowie dadurch bedingter Hydro- bzw. Lipophilie, die Osmolalität und die Viskosität [61].

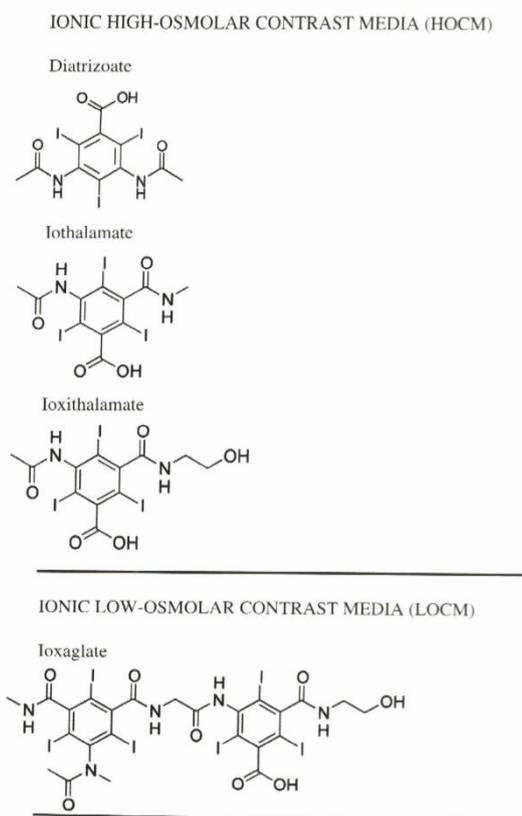
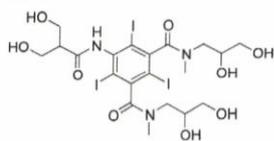


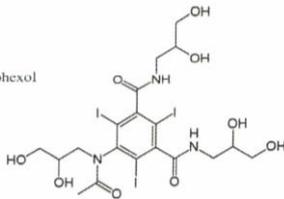
Abb. 3: Chemische Struktur kommerziell erhältlicher iodhaltiger Kontrastmittel, ionische KM [Contrast Media, Springer 2014]

NON-IONIC LOW-OSMOLAR CONTRAST MEDIA (IOCM)

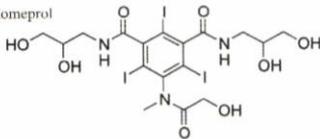
Iobiditrol



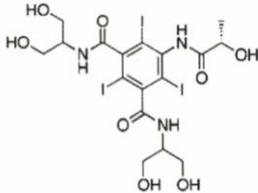
Iohexol



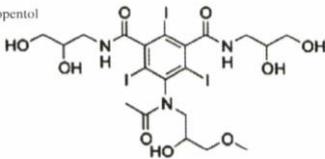
Iomeprol



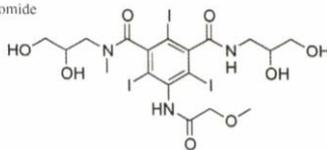
Iopamidol



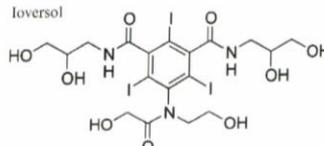
Iopentol



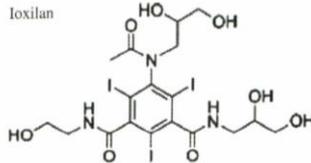
Iopromide



Ioversol

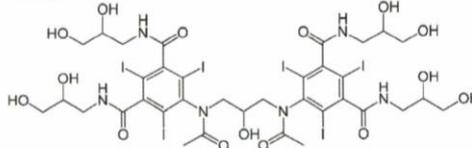


Ioxilan



NON-IONIC ISO-OSMOLAR CONTRAST MEDIA (LOCM)

Iodixanol



Iotrolan

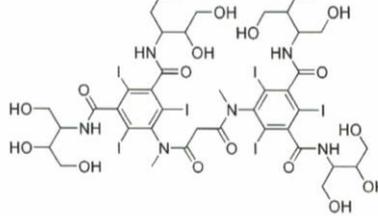


Abb. 4: Chemische Struktur kommerziell erhältlicher iodhaltiger Kontrastmittel, nicht-ionische KM [Contrast Media, Springer 2014]

Je höher die Jodkonzentration, desto größer auch die Absorption der Röntgenstrahlen und desto stärker der positive Kontrast. Das Grundmolekül der heute verwendeten RKM besteht aus einem aromatischen symmetrisch-aufgebauten Benzolring mit gleichmäßiger Elektronenverteilung, wodurch eine hohe Stabilität erreicht wird. Dieses Molekül besitzt eine hohe Lipophilie. Durch die Bindung unterschiedlicher Seitenketten an

das Grundmolekül entstehen somit die verschiedenen RKM (Abb. 3, 4), und ein überwiegend hydrophiler Charakter kann erreicht werden. Je nach Molekülaufbau kommt es in wässrigen Lösungen zudem zum Teil zur Dissoziation in 2 Partikel wodurch ionische von nicht-ionischen RKM unterschieden werden müssen. Ionische Kontrastmittel besitzen im Gegensatz zu den nicht-ionischen Kontrastmitteln nach Dissoziation in Anion und Kation, elektrische Ladungen wodurch die Hydrophilie erreicht wird. Jedoch kommt es durch die vorhandenen Ladungen zu Elektrolytverschiebungen zwischen intra- und extravasalen Raum und zur Änderung des Membranpotentials. Dadurch kommt es zur Beeinflussung elektrophysiologischer Vorgänge, Hemmung der Blutgerinnung [63, 64], Änderung von Ionengradienten von Membran-Transportsystemen uvm. Nicht-ionische Kontrastmittel hingegen gewinnen ihre Hydrophilie durch Bindung von Hydroxylgruppen und besitzen dadurch eine geringere Toxizität [60, 61]. Die Stabilität eines Moleküls ist zudem abhängig von äußeren Einflüssen wie Licht, Temperatur und Streustrahlung.

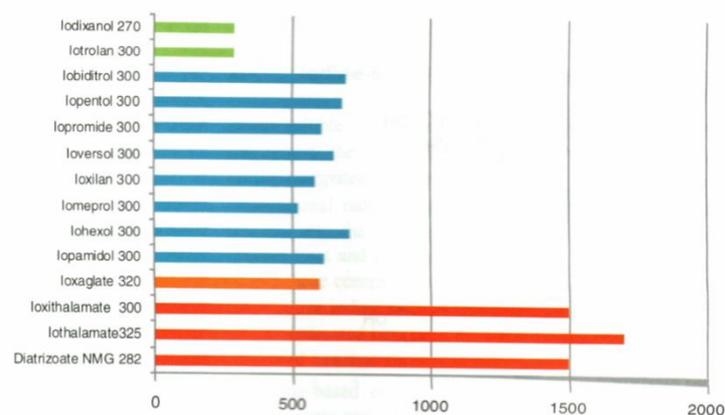


Abb. 5: Osmolalität (mOsmol/kg) iodhaltiger Kontrastmittel mit einer Konz. von ca. 300mg/ml [Contrast Media, Springer 2014]

Die Osmolalität (Abb. 5) hingegen beschreibt die Anzahl osmotisch wirksamer Teilchen pro kg Wasser (mosm/kg Wasser). Diese wird bestimmt durch die Molekülstruktur, die Iodkonzentration, das Molekulargewicht, die Hydratation sowie Assoziation, den Dissoziationsgrad, den pH-Wert der Lösung sowie weitere additive Substanzen [65]. Je höher

die Osmolalität eines parenteral verabreichten Gemisches, desto größer ist das Ausmaß der Flüssigkeitsverschiebung von extra- nach intravasal und den damit verbundenen osmotischen und osmotischen Effekten wie Endothelschäden [66, 67], Vasodilatation, Hypervolämie, Thrombozytenaggregationshemmung sowie Hemmung der Fibrinbildung [68] u.a. Man unterscheidet hochosmolare (HOCM), niederosmolare (NOCM, LOCM) und isoosmolare (IOCM) Kontrastmittel (Tab. 1). Der Einsatz von niederosmolaren RKM ist aufgrund der geringen Toxizität jedoch zu bevorzugen.

Tab. 1 Auflistung iodierter Kontrastmittel inkl. elektrischer Ladung, Osmolalität und Iodkonz. [Contrast Media, Springer 2014]

Contrast agent	Trade name	Structure	Charge	Class	Maximum g-Iodine/ml
Diatrizoate	Renografin, Hypaque	Monomer	Ionic	HOCM	358–370
Amidotrizoate	Urografin	Monomer	Ionic	HOCM	300
Iothalamate	Conray	Monomer	Ionic	HOCM	370
Ioxithalamate	Telebrix	Monomer	Ionic	HOCM	350
Ioxaglate	Hexabrix	Dimer	Ionic	LOCM	320
Iopamidol	Iopamiro, Isovue	Monomer	Non-Ionic	LOCM	370
Iohexol	Omnipaque	Monomer	Non-Ionic	LOCM	350
Iomeprol	Iomeron, Imeron	Monomer	Non-Ionic	LOCM	400
Iopentol	Imagopaque	Monomer	Non-Ionic	LOCM	300
Ioxilan	Oxilan	Monomer	Non-Ionic	LOCM	350
Ioversol	Optiray	Monomer	Non-Ionic	LOCM	350
Iopromide	Ultravist	Monomer	Non-Ionic	LOCM	370
Iotrolan	Isovist	Dimer	Non-Ionic	IOCM	320
Iodixanol	Visipaque	Dimer	Non-Ionic	IOCM	320

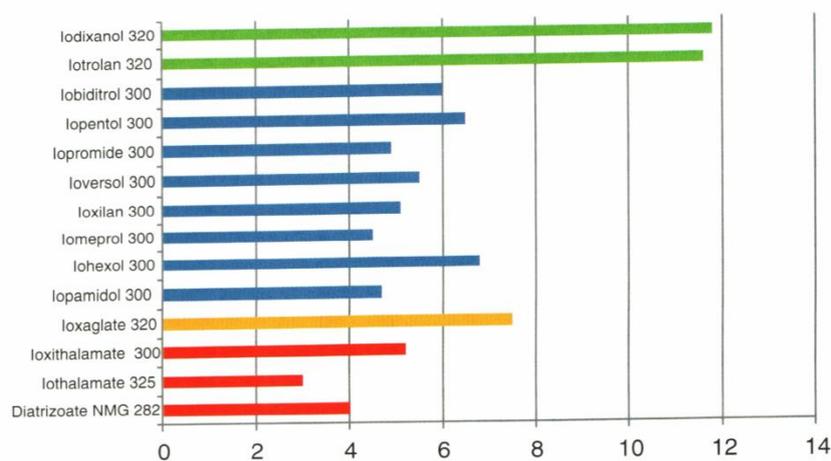


Abb. 6: Viskosität (mPa.s) jodhaltiger Kontrastmittel mit einer Konz. von ca. 300mg/ml bei 37°C [Contrast Media, Springer 2014]

Die Viskosität (Abb. 6) ist abhängig von und steigt mit der Molekülgröße, der Iodkonzentration sowie einer Temperaturabnahme wodurch die Fließ- und Injektionsgeschwindigkeit maßgeblich beeinflusst werden[61].

Je nach Elimination unterscheidet man zudem die nephrotropen Röntgenkontrastmittel von den hepatotropen RKM sowie oralen und intravenösen Cholegraphika[59, 61].

3.1.3 Nebenwirkungen der Röntgenkontrastmittel

Wie bereits oben erwähnt beruhen die möglichen Nebenwirkungen auf den physikalischen und chemischen Eigenschaften des Röntgenkontrastmittels. Hierbei lässt sich klar feststellen, dass ionische gegenüber nichtionischen KM sowie auch hochosmolare gegenüber niedrigosmolaren KM eine höhere Toxizität aufweisen.

Zu den häufigsten beobachteten Nebenwirkungen zählen:

- allergische Reaktionen: von lokalen Hautreaktionen bis hin zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock
- Nephrotoxizität
- Schilddrüsenfunktionsstörung mit Ausbildung einer hyperthyreoten Stoffwechsellage bis hin zur thyreotoxischen Krise
- lokale Toxizität bei paravasaler Injektion mit einhergehender lokaler Entzündungsreaktion, Gewebeschäden bis hin zur Nekrose
- Endothelschäden, Lungenödem, Beeinträchtigung der Blut-Hirn- sowie Plazentanschranke
- Beeinflussung der Mikrozirkulation
- Einfluss auf Blutzellen
- Beeinträchtigung des Gerinnungssystems
- Vasodilatation
- Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System durch hämodynamische und elektrophysiologische Veränderungen [59, 61, 69].

3.2 Mikroskopie der SIR-Spheres®

Da die SirSpheres® über ein System aus Schläuchen und Kathetern appliziert werden, dürfen die Sphären nicht verklumpen und eine Verstopfung des Systems sollte, wenn möglich, vermieden werden. Daher untersuchten wir zunächst das Verhalten der Mikrosphären in verschiedenen Flüssigkeiten. Im Speziellen galt unser Interesse vor allem der Agglutination der Sphären. Grund hierfür war die zu diesem Zeitpunkt von Sirtex herausgegebene Verbraucherinformation, welche auf die Gefahr einer Agglutination bei Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl) hinwies. Als Trägerlösung kam daher aqua dest in einer Therapiesitzung zur Anwendung.

Für den Versuch kamen zum einen physiologische Kochsalzlösung, aqua dest. und das gängige - von Sirtex empfohlene - jodhaltige Kontrastmittel, Imeron 300, sowie ein Gemisch aus Kontrastmittel und aqua dest., zum Einsatz. In diese Medien wurden anschließend SirSpheres® eingebracht. Aufgrund des Eigenschutzes wurde hier mit kalten (abgekühlten) Sphären gearbeitet. Im Anschluss erfolgte zunächst die Begutachtung eines Tropfens der so hergestellten Suspensionen mit einem Auflichtmikroskop in 40-facher Vergrößerung. Zur genaueren Untersuchung wurden anschließend die Suspensionen in einem freien Tropfen (ohne Deckglas) auf dem Objektträger unter 400-fache Vergrößerung eines Durchlichtmikroskopes beurteilt.



Abb. 7: Beispiel eines Versuchsansatzes nach Sedimentation; hier KM + Sphären; eigene Aufnahme



Abb. 8: Versuchsansatz nach Homogenisierung; KM + Sphären; eigene Aufnahme

Da die Mikroskopie unmittelbar nach Herstellung der Gemische erfolgte und ein – die Agglutination begünstigender zeitlicher Faktor – ausgeschlossen werden sollte, ließen wir die Sphären für 24h sedimentieren und wiederholten anschließend die Mikroskopie nach vorheriger Homogenisierung der Gemische. Die Abbildungen 7 und 8 zeigen den Versuchsansatz mit reinem Kontrastmittel nach Sedimentation sowie nach Homogenisierung.

3.3 Überprüfen der Kathetergängigkeit

Da eine Agglutination der Mikrosphären zu einer Verstopfung des Kathetersystems und damit einhergehend zur Unterbrechung der Therapie mit nachfolgend notwendigen Austausch des Applikationssystems und der Katheter führen würde, wodurch die in dem System gefangenen Sphären verloren gehen und die zuvor exakt bestimmte Strahlendosis nicht mehr appliziert werden könnte, erfolgte im nächsten Schritt die Überprüfung der Kathetergängigkeit des Kontrastmittel-Sphären-Gemisches.

3.3.1 Applikation der SIR-Spheres® über das Originalsystem von Sirtex®

Hierfür wurde zunächst das Originalsystem von Sirtex® aufgebaut (Abb. 9) und ein Progreat®-Mikrokatheter mit einem Außendurchmesser von 2,7 Fr. (Innendurchmesser 0,025“) angeschlossen. Als Probenlösung diente ein Kontrastmittel-Sphären-Gemisch. Auch in diesem Versuchsansatz erfolgte zum Eigenschutz der Einsatz von nicht-beladenen, kalten Sphären. Das über den Katheter applizierte Gemisch wurde in einem Reagenzglas aufgefangen (Abb. 10). Analog zum ersten Versuchsansatz erfolgte anschließend die Sedimentation der Sphären über 24h. Nach erneuter Homogenisierung der KM-Sphären-Suspension erfolgte hierauf die erneute Gabe über das identische System aus Schläuchen und Kathetern.

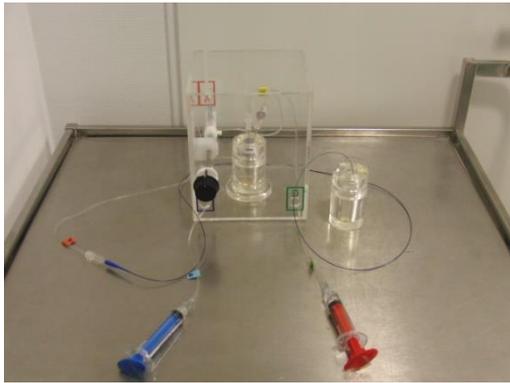


Abb. 9: Original Applikations-System von Sirtex®; eigene Aufnahme

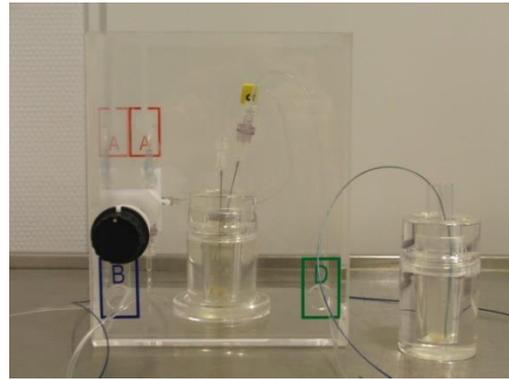


Abb. 10: Seitansicht Original Applikationssystem von Sirtex®; eigene Aufnahme

3.3.2 Herstellen eines Katheterimitats aus Glas und Mikroskopie des Katheterendes

Um das Verhalten der Sphären am Katheterende betrachten zu können wurde ein Gefäßimitat aus Glas erstellt und auf einen Objektträger gebracht (Abb. 11, 12).

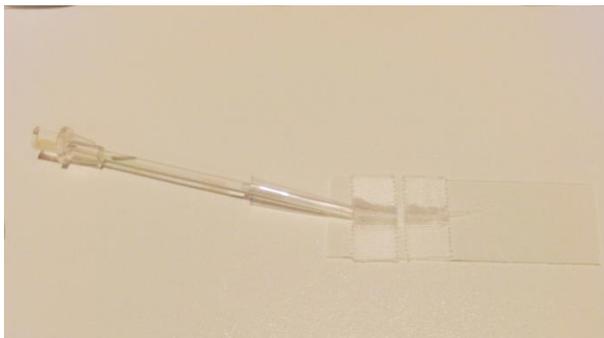


Abb. 11: Katheterimitat; eigene Aufnahme

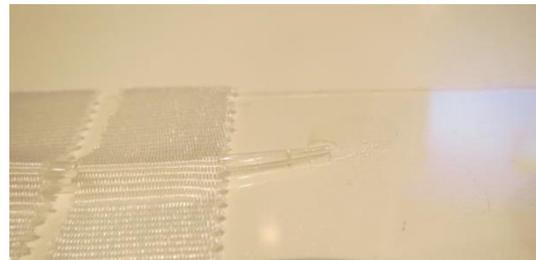


Abb. 12: Ende des Katheterimitats auf Objektträger fixiert; eigene Aufnahme

Hierfür wurde ein Glasrohr unter ständiger Bewegung über einem Bunsenbrenner soweit erhitzt, sodass eine manuelle Verformung durch Auseinanderziehen der Enden möglich wurde ohne das Material zum Reißen zu bringen. Dadurch konnte der Innendurchmesser kontinuierlich verkleinert werden. Nach Auskühlen und Aushärten des Röhrchens konnte nachfolgend ein Führungsdraht mit 0,021 inch Außendurchmesser des zuvor verwendeten Progreat®-Mikrokatheters soweit wie möglich in das Katheterimitat eingeführt und das Plastikrohr auf Höhe des Drahtendes gebrochen werden. Das

somit hergestellte Ende des Katheterimitats hat folglich einen, mit dem in der Regel zum Einsatz kommenden Katheter vergleichbaren Durchmesser.

Im Anschluss an die Herstellung des Katheterimitates erfolgte die Gabe der Sphären über das Imitat und folglich die Mikroskopie mit 400-fache Vergrößerung eines Durchlichtmikroskopes um das Verhalten am Katheterende zu untersuchen. Untersucht werden sollte, ob durch Agglutination eine Verstopfung des Katheters beobachtet werden kann. Zum Einsatz kam auch in diesem Versuch ein Kontrastmittel-Sphären-Gemisch mit Yttrium-freien Mikrosphären.

3.4 Beobachtung des Verhaltens von SIR-Spheres® in verschiedenen Konzentrationen von Imeron

Um das Verhalten der SirSpheres® in unterschiedlichen Kontrastmittelkonzentrationen beurteilen zu können wurde eine Verdünnungsreihe unter Verwendung von Imeron 350 und aqua dest. angesetzt. Zum Einsatz kamen zudem handelsübliche Plastik-Reagenzgläser wie auch kalte Sphären. Das Gesamtvolumen der Probenansätze betrug 2ml. Das erste Reagenzglas enthielt unverdünntes Kontrastmittel, in den folgenden Reagenzgläsern wurde nach nachfolgender Tabelle (Tab. 2) eine Verdünnungsreihe (Abb. 14) erstellt, wodurch eine schrittweise Reduktion der Iodkonzentration erreicht wurde. Anschließend wurden jedem Reagenzglas 3 Löffel (Abb. 13) zuvor getrockneter Mikrosphären zugefügt.

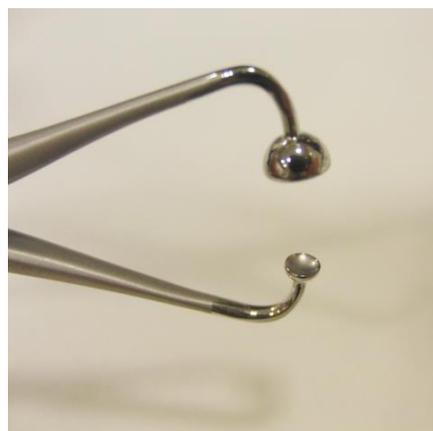


Abb. 13: Für die Abmessung der Sphären verwendeter Löffel; eigene Aufnahme

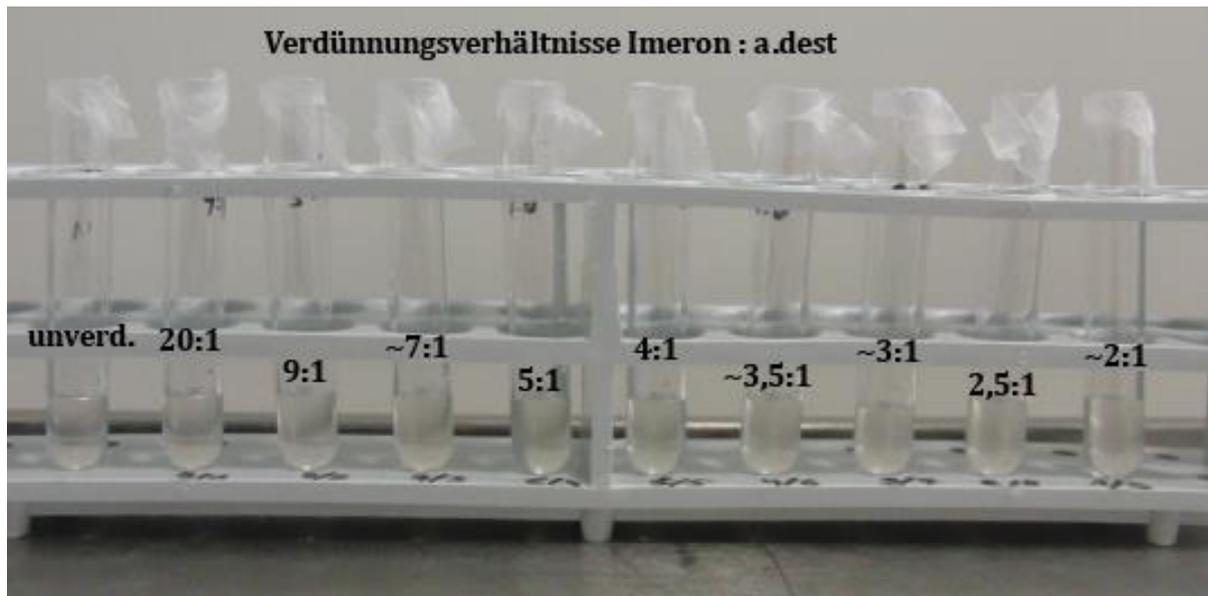


Abb. 14: Versuchsaufbau KM-Verdünnungsreihe mit Imeron 300 mg/ml; eigene Aufnahme

Tab. 2 Verdünnungsreihe Kontrastmittel - aqua dest.

	Menge KM [ml]	Menge a.dest [ml]	Mischungs- verhältnis	Verd.- verhältnis	Konz. Imeron [mg/ml]
1. RG	2	0	Unverd.	Unverd.	350
2. RG	1,9	0,1	19:1	20:1	332,5
3. RG	1,8	0,2	18:2	9:1	315
4. RG	1,7	0,3	17:3	6,6:1	297,5
5. RG	1,6	0,4	16:4	5:1	280
6. RG	1,5	0,5	15:5	4:1	262,5
7. RG	1,4	0,6	14:6	3,3:1	245
8. RG	1,3	0,7	13:7	2,9:1	227,5
9. RG	1,2	0,8	12:8	2,5:1	210
10. RG	1,1	0,9	11:9	2,2:1	192,5

Nach Zugabe der Sphären wurde der Versuchsansatz für 24h stehen gelassen, in welcher die Mikrosphären Zeit hatten sich in der Flüssigkeit abhängig von der Imeron-Konzentration zu verteilen. Nach weiteren 24h wurde die Verteilung der Sphären in den hergestellten Lösungen beurteilt nach Sedimentation, schwebenden und oben auftreibenden Sphären. Die Idee hinter dem Versuchsansatz war die Vorstellung, dass eine Lösung, in der die Sphären schweben am wenigsten für eine Agglutination gefährdet ist.

3.5 Aktivitätsmessung freien $^{90}\text{Yttrium}$ im Überstand verschiedener Sphären-Verdünnungsmittel-Gemischen

Primäres Ziel der Arbeit war es, eine Methode zu finden, die es ermöglicht die SIR-Spheres®, insbesondere deren Applikation, besser darzustellen bzw. zu überwachen. Aufgrund der Größe und Beschaffenheit der Sphären konzentrierte sich unsere Untersuchung nicht auf die direkte Veränderung der Harzkugeln, sondern auf die indirekte Darstellung der Sphären durch die simultane Gabe von Kontrastmittel. Unter der Annahme, dass es keine Kontraindikationen für dieses Vorhaben gäbe, könnte die Applikation der Sphären, unter Berücksichtigung der zusätzlichen Strahlenbelastung und der Kontraindikationen jodhaltiger Kontrastmittel, somit unter ständiger Sichtkontrolle erfolgen.

Da das radioaktive Yttrium, im Gegensatz zu den TheraSpheres®, jedoch nicht in die Kugeln inkorporiert, sondern lediglich an der Oberfläche der Harzkügelchen gebunden ist, galt unser Interesse daher der Fragestellung, ob und in welchem Ausmaß sich das gebundene Yttrium durch die im Versuchsansatz verwendeten Verdünnungsmittel – im Vergleich mit den bisher genutzten Mitteln – ablösen lässt. Zu diesem Zwecke wurden die SIR-Spheres® mit einer bestimmten Menge der unterschiedlichen Testflüssigkeiten versetzt. Die darauffolgenden Aktivitätsmessungen im Überstand der Probenansätze erfolgte in zuvor definierten Zeitabschnitten. Mit den daraus erhobenen Daten soll neben der Beurteilung von Qualität und Quantität der Ablösung, darüber hinaus Informationen über die Dynamik des Prozesses gewonnen werden.

3.5.1 verwendete Materialien

Für den Versuchsaufbau kamen neben den gängigen Verdünnungsmitteln wie aqua dest., isotone Kochsalzlösung und Glucose 5%, verschiedene Kontrastmittel aus dem Bereich der CT- und MRT-Diagnostik (Tabelle 3 und 4) sowie ein gängiges, häufig therapiebegleitend verabreichtes, Antiemetikum zum Einsatz:

- Ampuwa®, Chargen-Nr. 14 HI 36 (Fresenius Kabi)
- isotone Kochsalzlösung 0,9%, 100ml, Chargen-Nr. 1503360 (Braun Melsungen AG)
- G-5% 100ml, Chargen-Nr. 780738131 (Braun)
- AXISETRON® 8mg, Chargen-Nr. H866 (APO-CARE Pharma GmbH)

Des Weiteren wurden für den Versuchsaufbau folgenden Materialien und Geräte verwendet:

- Messgerät: IBC-606 PRO-Extern 2.00.000
- Filter: Minisart® Single use filter unit, Porengröße 0,8µm; REF: 16592-K; LOT: 50197103 (Sartorius stedim biotech)
- Plastic 1-way Stopcock (Dreiwegehahn): REF G00213, LOT: 5679207 (COOK® Medical)
- Luer-Lock™ 5ml Spritze, 0,9x70mm, 20G x 2 ¾“; LOT: 5268992 (BD)
- Elutions-Durchstechflaschen (TC – ELU – 15), LOT: F001 A (GE Healthcare)
- Handschuhe Dermatril® P (KCL®)

Tab. 3 Jodhaltige Kontrastmittel

Handelsname	Iod-Konz. [mg/ml]	Wirkstoff	Ladung	Osmolalität bei 37°C [mosm/kg H ₂ O]	Osmotischer Druck bei 37°C [MPa]	Viskosität bei 37°C [mPa * s]	Hersteller	Chargen- Nummer
Imeron	300	Iomeprol	Nicht- ionisch	521 ± 24	Keine Angabe	4,5 ± 0,4	Bracco Imaging S.p.A.	4L26201
Ultravist	300	Iopromid	Nicht- ionisch	590	1,59	4,7	Bayer AG	61981
Solutrast	300	Iopamidol	Nicht- ionisch	616	1,59	4,5	Bracco Imaging S.p.A.	3E07674
Visipaque	270	Iodixanol	Nicht- ionisch	290	Keine Angabe	5,8	GE Healthcare	12682412
Peritrast	300	Amidotrizoe- säure-Lysinsalz	ionisch	616	1,59	4,5	Dr. Franz Köhler Chemie GmbH	1433011

Tab. 4 Gadoliniumhaltige Kontrastmittel

Handelsname	Gd-Konz. [mmol/ ml]	Wirkstoff	pH	Osmolalität bei 37°C [mosm/kg H ₂ O]	Viskosität bei 20°C [mPa * s]	Viskosität bei 37°C [mPa * s]	Hersteller	Chargen- Nummer
Gadovist	1,0	Gadobutrol	6,6 – 8,0	1603	8,86	4,96	Bayer Schering Pharma AG	51812F
MagnoGraf	0,5	Gadopente- tat- Dimeglu- min	7,0 – 7,9	1960	4,9	2,9	Bayer Pharma AG	03103D
Dotarem	0,5	Gadoter- säure	6,5 – 8,0	1350	3,2	2,0	Guerbet GmbH	14GD082B

Kontakt kamen, erfolgte eine gute Durchmischung und im Anschluss daran die sofortige erste Messung um einen Ausgangswert zu erhalten. Diese erfolgte 5 Minuten nach Zugabe der Lösungen.



Abb. 16: Arbeitsplatz im Strahlenlabor; eigene Aufnahme

Für die Messung wurde 1ml (Abb. 17 und 18) der Flüssigkeit über einen Filter, und zum zusätzlichen Schutz vor Kontamination über einen Dreiwegehahn abgezogen. Die Porengröße des Filters wurde zu diesem Zwecke so gewählt, dass keine Mikrosphären in die zu messende Probenmenge gelangen konnten. Sie betrug $0,8 \mu\text{m}$. Die Messung der Aktivität erfolgte in einem Aktivimotor (Abb. 18) und mit Hilfe des Messgerätes (IBC-VDC 606 PRO-Extern 2.00.000, Dosier-Kalibrator, Veenstra Instruments, Joure, NL) inklusive dazugehöriger Software.



Abb. 17: Entnahme von 1ml Probenlösung; eigene Aufnahme



Abb. 18: Messeinheit; eigene Aufnahme

Nach Messung der Strahlung wurde die Probe dem Ansatz wieder zugefügt. Auf diese Weise wurden zum einen die im Filter zum liegen gekommenen Sphären wieder der Lösung zugefügt, zum anderen wurde damit gewährleistet, dass die Verteilungsmenge konstant blieb. Um einen eventuell vorhandenen dynamischen Prozess abzeichnen zu können wurden die Messungen zunächst in 5-Minuten Abständen, anschließend in 15minütigen Abständen und zuletzt in 30minütigen Abständen wiederholt. Somit kamen über einen Zeitraum von 5 Stunden insgesamt 14 Messungen (nach 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 und 300 min.) zustande. Um eine Verschleppung von Strahlung zu vermeiden wurden außerdem für jede Messung neue Luer-Lock Spritzen verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Untersuchung auf Agglutination der SirSpheres®

4.1.1 Mikroskopie der SirSpheres®

Sowohl in der Auflicht- als auch in der Durchlichtmikroskopie konnte eine Ketten- oder Haufenbildung als Ausdruck einer Agglutination in keiner der verwendeten Trägerlösungen nachgewiesen werden (Abb 19 – 22).

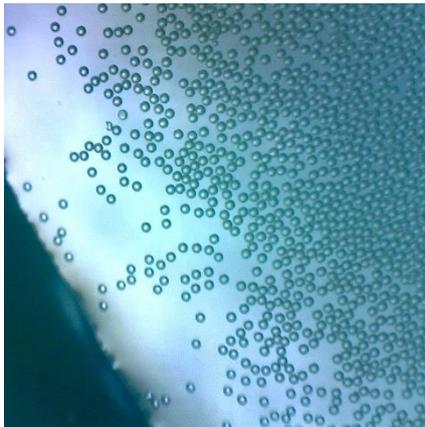


Abb. 19: Auflichtmikroskopie, 40x Vergr., 0,9% NaCl; eigene Aufnahme



Abb. 20: Auflichtmikroskopie, 40xVergr., Imeron; eigene Aufnahme



Abb. 21: Durchlichtmikroskopie, 400x Vergr., Imeron 300 + a.dest; eigene Aufnahme

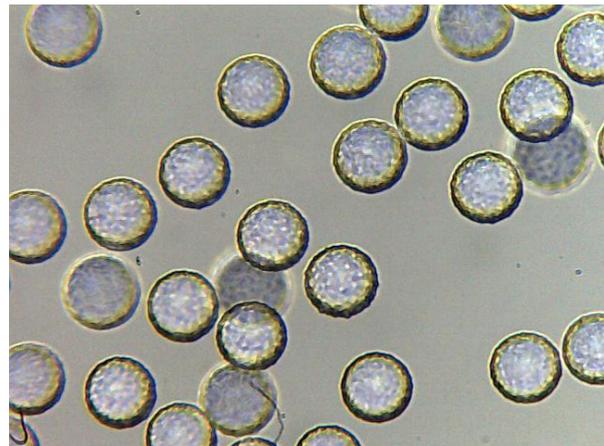


Abb. 22: Durchlichtmikroskopie, 400x Vergr., Imeron 300; eigene Aufnahme

4.1.2 Gabe der in Kontrastmittel enthaltenen Mikrosphären über das Originalsystem von Sirtex

Bei der Applikation des Kontrastmittel-Sphären-Gemisches über das Originalsystem von Sirtex konnte, makroskopisch wie auch im Handling, ebenfalls keine Beeinträchtigung festgestellt werden. Zu jeder Zeit konnte die Gabe über den Progreat-Katheter ohne erhöhten Widerstand erfolgen. Selbst nach Sedimentation der Sphären, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Agglutination gesteigert werden könnte, konnte die Suspension problemlos homogenisiert und weiterhin über das System unproblematisch gespritzt werden.

4.1.3 Mikroskopie des Katheterimitates

Durch die Mikroskopie des Katheterimitates konnten ebenfalls keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden. Auf Abbildung 23 lassen sich einzelne Mikrosphären auf dem Führungsdraht erkennen. Unter Berücksichtigung einer Durchschnittsgröße von $30\mu\text{m}$ bei bekannter Größenvariabilität der Sphären und eines Drahtdurchmessers von $530\mu\text{m}$ sind die Sphären ca. 20fach kleiner als der Katheterdurchmesser. Selbst bei noch einliegendem Führungsdraht war eine Gabe des Kontrastmittel-Sphären-Gemisches problemlos möglich. Auf Abbildung 24 kann man erkennen, dass die Sphären zwar im engen Lumen der Kathetersimulation dicht gedrängt liegen, diese jedoch nach Austritt aus dem Ende des Imitates auseinander diffundieren und eine Agglutination nicht nachgewiesen werden kann.

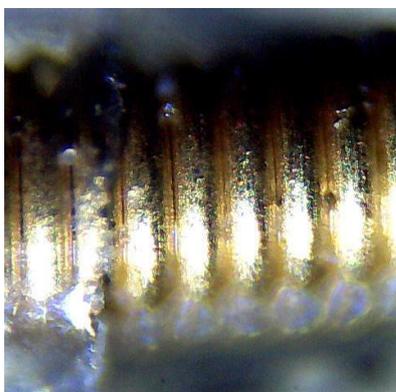


Abb. 23 Führungsdraht mit einzelnen SirSpheres; eigene Aufnahme

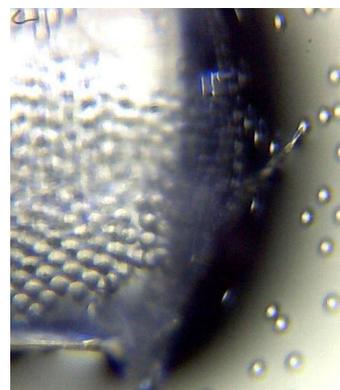


Abb. 24 Simulation Katheterende unter Gabe des Kontrastmittel-Sphären-Gemisches; eigene Aufnahme

4.2 Sedimentationsverhalten von SirSpheres in Abhängigkeit unterschiedlicher Kontrastmittelkonzentrationen

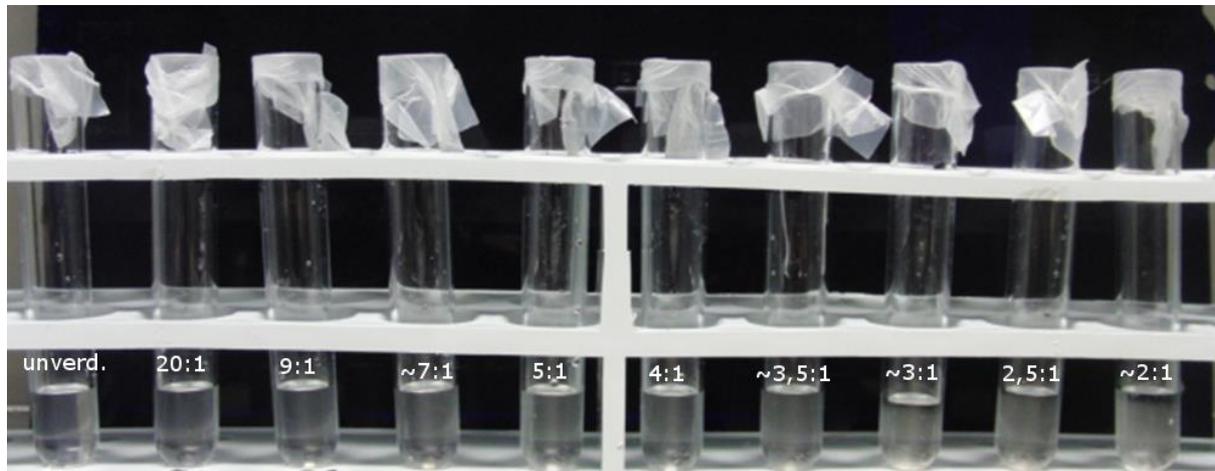


Abb. 25: Verdünnungsreihe mit Imeron 350 und a. dest nach 24 h; eigene Aufnahme

Bei der Betrachtung der hergestellten Verdünnungsreihe (Abb. 25) mit einem Konzentrationsgefälle von Imeron 350 mg/dl (links im Bild) auf 192,5 mg/dl (rechts im Bild) zeigen sich nur bei genauerer Betrachtung (Abb. 26 und 27) minimale Unterschiede. Es fällt auf, dass das unverdünnte Kontrastmittel sowie der 1. Verdünnungsschritt klarer wirken. Eine eindeutige Sedimentation oder auf dem Medium treibende Sphären lassen sich jedoch nicht abgrenzen. Dies liegt womöglich daran, dass für den Versuch eine zu geringe Menge an Sphären verwendet wurde um einen makroskopischen Effekt erkennen lassen zu können. Die Verdünnungsverhältnisse 9:1 bis 4:1 wirken dagegen etwas trüber, was vermuten lässt, dass die Sphären in der Lösung schweben und dadurch das Licht brechen, wodurch der trübere Charakter imponiert. Ab dem Verdünnungsverhältnis 3,5:1 kann man deutlich eine klare Schicht an der Oberfläche der Flüssigkeiten abgrenzen, die bei abnehmender Iodkonzentration (bei einem Verhältnis von 2:1 offensichtlicher als bei dem Verhältnis von 3,5:1 wahrnehmbar) breiter wird. Einen ähnlichen Versuchsansatz führte Sirtex selbst mit dem Kontrastmittel Visipaque durch (Abb. 28). Durch die Verwendung größerer Mengen von Sphären lässt sich das Ergebnis jedoch viel deutlicher ablesen. Aus den Beobachtungen lässt sich somit ableiten, dass je

nach Iodkonzentration des Kontrastmittels und der dadurch abhängigen Osmolalität, die Sphären entweder sedimentieren, in Schwebelage bleiben oder nach oben treiben.

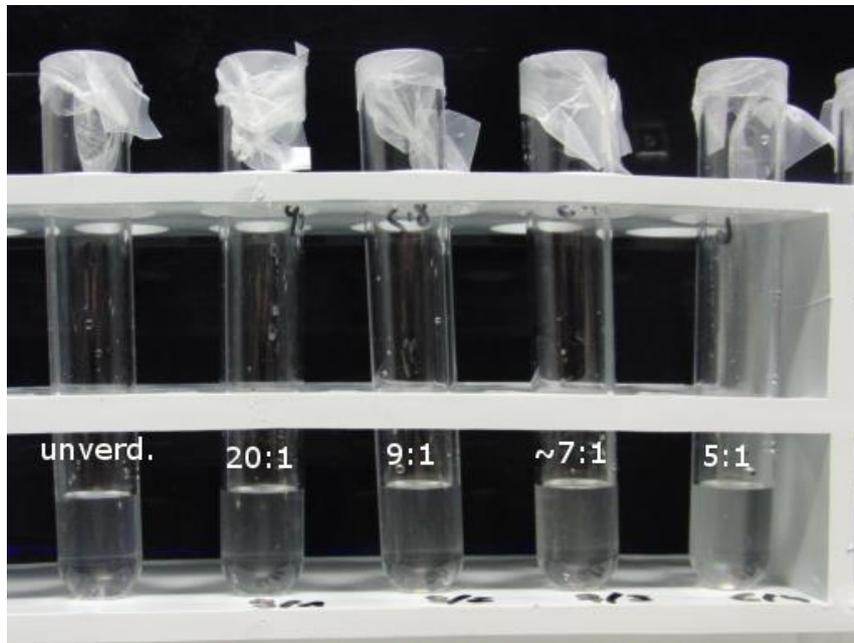


Abb. 26 Verdünnungsreihe Imeron 350 + a.dest, RG 1-5; eigene Aufnahme

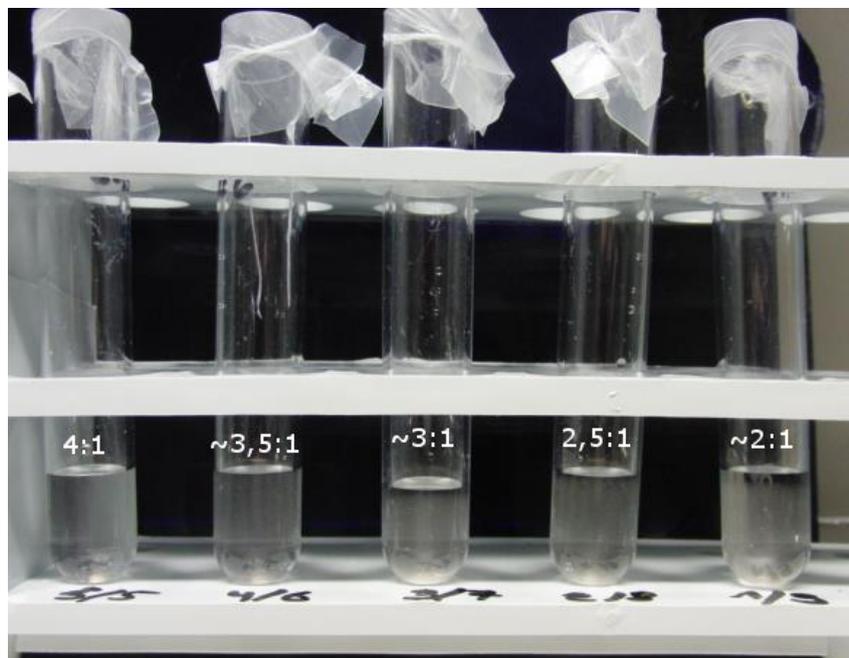


Abb. 27: Verdünnungsreihe Imeron 350 + a.dest, RG 6-10; eigene Aufnahme

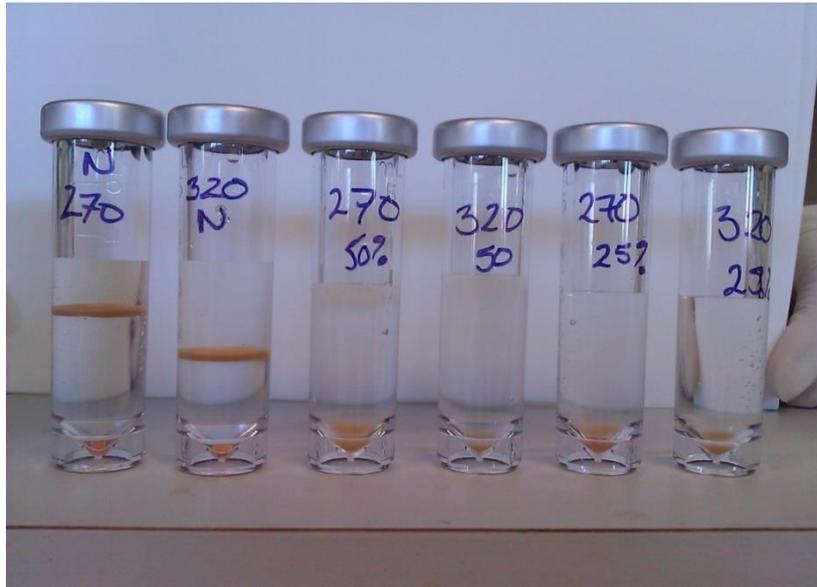


Abb. 28: Verdünnung Visipaque 270 und 350 [Project ACHENAR, conducted by Sirtex 2013]

4.3 Ausmaß des freigesetzten ^{90}Y triums in Abhängigkeit der verwendeten Verdünnungsmittel

In allen getesteten Lösungsmitteln konnte ein Anstieg der Radioaktivität in unterschiedlichem Ausmaß beobachtet werden. Eine erste Übersicht zeigt Abbildung 29, in der alle verwendeten Trägerflüssigkeiten gegenübergestellt werden. Zur Darstellung kommt der prozentuale Anteil der gemessenen Strahlung der Probenlösungen an der Gesamtausgangsstrahlung über die beobachtete Zeit. Es wird davon ausgegangen, dass die gemessene Strahlung durch freies Yttrium, also durch Lösung der Bindung an die Harzkügelchen, zustande kommt. Eine tabellarische Auflistung der Messergebnisse findet sich in Tab. 5 – 8.

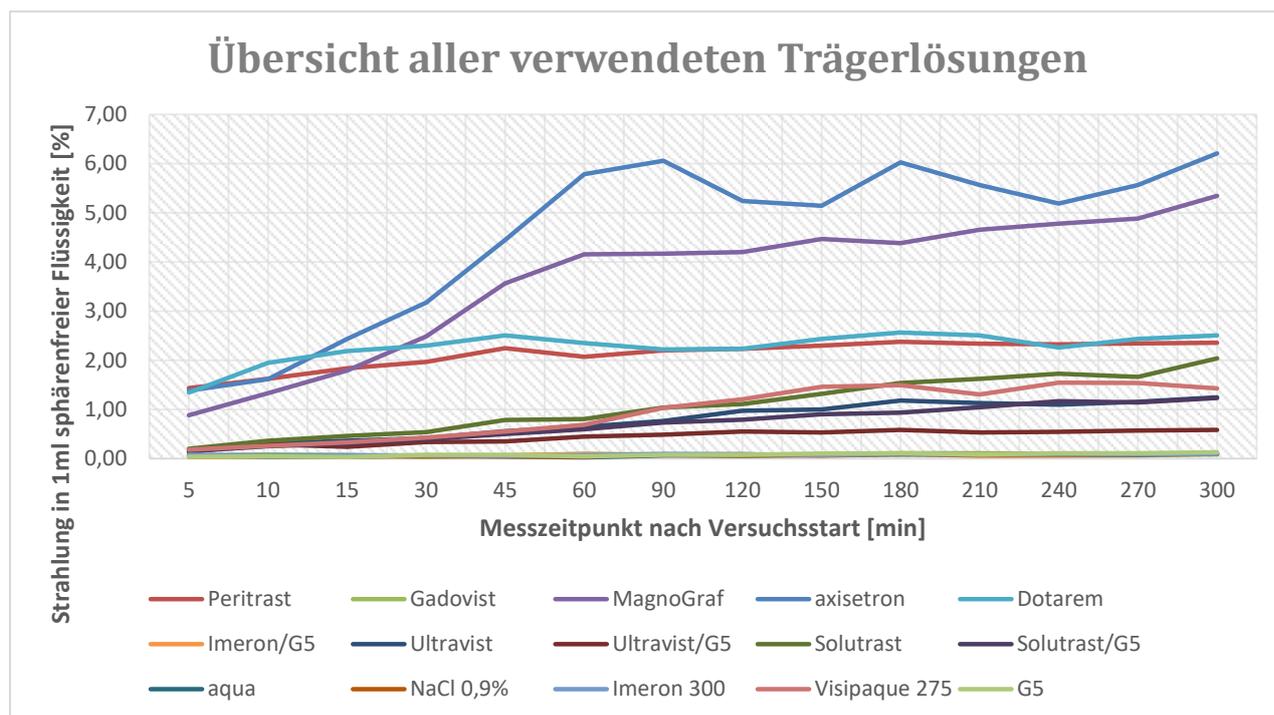


Abb. 29: graphische Darstellung der Strahlenbelastung in 1ml Flüssigkeit, Übersicht aller verwendeten Lösungsmittel

4.3.1 häufig in der Medizin verwendete Lösungsmittel

Betrachtet man zunächst die in der Medizin häufig eingesetzten Verdünnungsmittel bzw. Trägerlösungen, fällt auf, dass kein signifikanter Unterschied im Verlauf der Kurven abgezeichnet werden kann. Sowohl bei aqua dest, als auch bei physiologischer Kochsalzlösung und 5%iger Glucose-Lsg. kann man in der ersten Stunde kaum Veränderungen messen. Danach kommt es bei jeder der untersuchten Lösungen zu einem langsamen kontinuierlichen Anstieg der messbaren Strahlung. Bei a.dest konnte ein Ausgangswert von 0,26 MBq und ein Endwert von 0,41 MBq gemessen werden. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 0,062% für den Ausgangswert und 0,098% für den Endwert. Die Glucoselösung zeigte einen Ausgangswert von 0,17 MBq (0,04%) und einen Endwert von 0,55 MBq (0,129%) und somit die stärkste Auswirkung auf die Sphären wohingegen die physiologische Kochsalzlösung einen Ausgangswert von 0,19 MBq (0,043%) und einen Endwert 0,46 MBq (0,104%) zeigte. Die Ergebnisse sind in Abbildung 30 graphisch dargestellt.

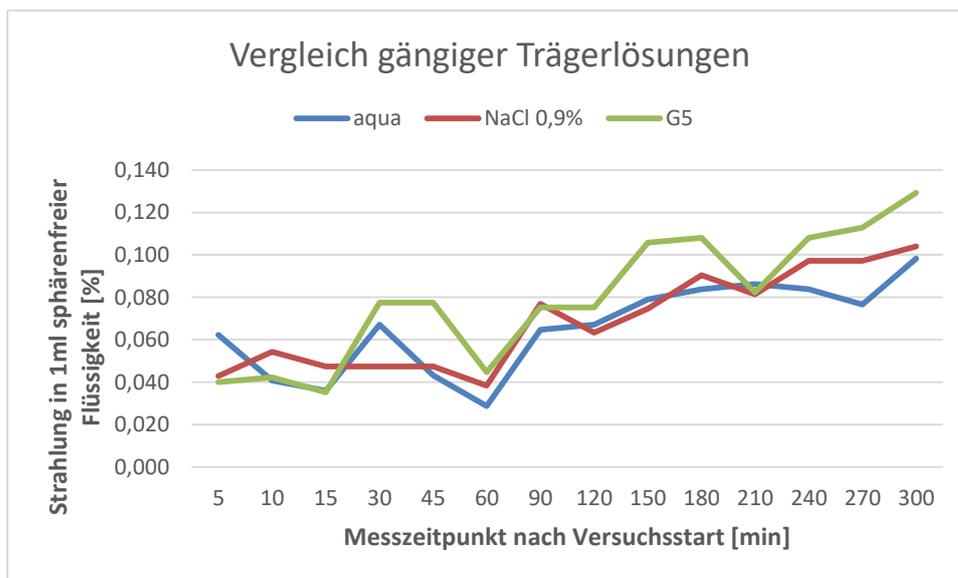


Abb. 30: graphische Darstellung klassischer medizinischer Verdünnungsmittel, Messung der Strahlenbelastung im Überstand

4.3.2 jodhaltige Kontrastmittel

Bei der Auswertung der jodhaltigen Kontrastmittel zeigen sich deutliche Unterschiede. Zum einen bereits in der Ausgangsmessung als auch in der Dynamik des Anstiegs der Strahlenbelastung im untersuchten Überstand. In der Graphik (Abb. 31) sieht man, dass Peritrast – das einzige ionische Kontrastmittel in der Versuchsreihe – bereits einen deutlich höheren Ausgangswert verzeichnet als die nicht-ionischen Kontrastmittel. Dieser liegt bei 6,74 MBq was einem prozentualen Anteil an der Gesamtstrahlung von 1,43% entspricht und ist damit 17fach höher als die Ausgangsstrahlung von Imeron mit 0,079% was einer Strahlendosis von 0,35 MBq entspricht. Allerdings zeigt die Auswertung auch, dass im Gegensatz zu den nicht-ionischen Kontrastmitteln, bereits nach 45 min ein Plateau erreicht wird. Die weiteren Messwerte liegen unter Berücksichtigung der Messungenauigkeit auf einem gleichbleibenden Niveau von ca. 11 MBq. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von ca. 2,35%. Ferner fällt auf, dass Imeron und Imeron/ G5 einen fast identischen Kurvenverlauf besitzen.

Vergleicht man die nicht-ionischen Kontrastmittel miteinander fällt auf, dass Imeron die niedrigste Ausgangsdosis mit 0,35 MBq (0,079%) verzeichnen kann gefolgt von Ultra-

vist mit 0,86 MBq (0,181%) und Visipaque mit 0,8 MBq (0,179%). Die höchste Ausgangsdosis in dieser Vergleichsgruppe hatte Solutrast mit 0,89 MBq (0,203%). Die 50:50 Kontrastmittelgemische mit Glucose, zeigten erwartungsgemäß eine niedrigere Strahlendosis als die unverdünnten Lösungen.

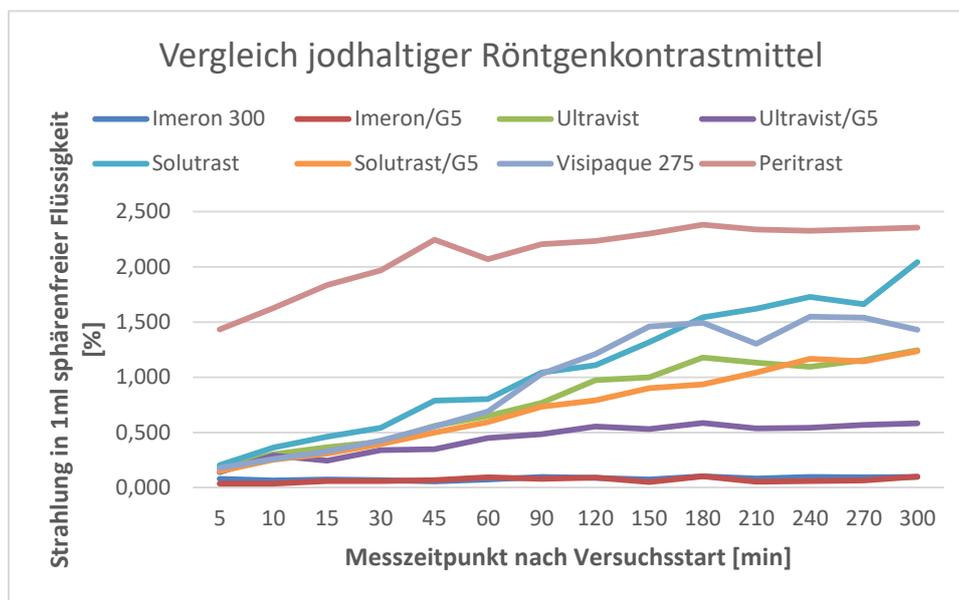


Abb. 31: graphische Darstellung der gemessenen Strahlendosis in %, jodhaltige Kontrastmittel

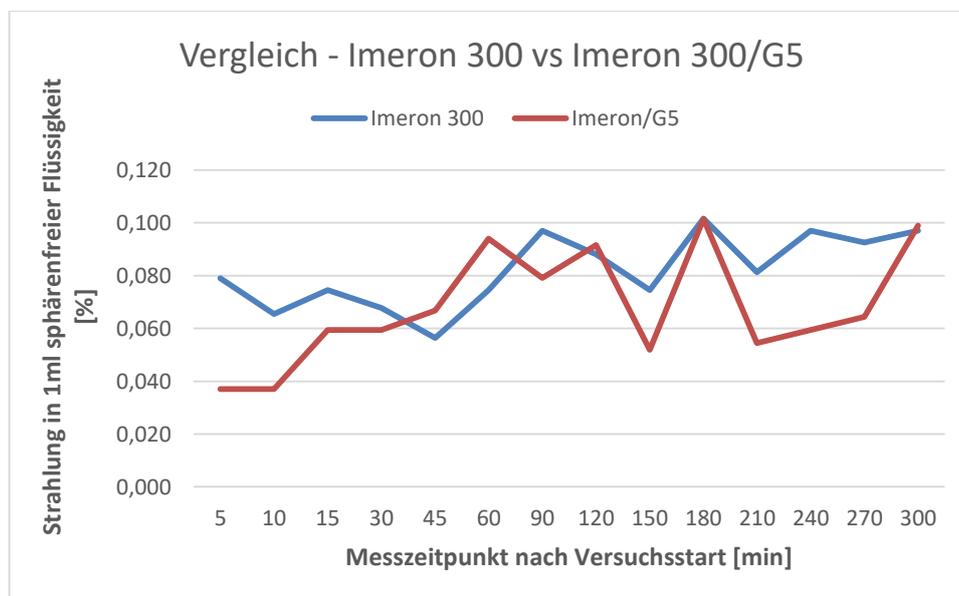


Abb. 32: graphische Darstellung der gemessenen Strahlendosis in %, Imeron vs. Imeron/G5

Wie bereits oben erwähnt kann bei Imeron die niedrigste Strahlendosis nachgewiesen werden. Betrachtet man das Imeron/G5-Gemisch sieht man, dass die gemessene Strahlung sogar noch geringer ist als im unverdünnten Kontrastmittel (Abb. 32). Dies ist durch den geringen Einfluss von Glukose auf die Yttrium-Bindung zurück zu führen. Der Ausgangswert für Imeron/G5 liegt bei 0,15 MBq (0,037%) und ist damit nur halb so hoch wie beim reinen Imeron. Allerdings nähern sich die Werte im Verlauf an und liegen am Ende des Versuchzeitraumes für Imeron bei 0,43 MBq (0,097%) und für Imeron/G5 bei 0,4 MBq (0,099%).

Bei Solustrast fällt der Unterschied zwischen unverdünntem Ansatz und Verdünnung mit G5 schon deutlicher aus. Zu Beginn der Versuchsreihe liegen die Messwerte noch nah beisammen. Im weiteren Verlauf kann man im Solustrast/G5-Gemisch jedoch eine deutlich niedrigere Strahlung messen, welche sich auch graphisch abbilden lässt (Abb. 33). In beiden Fällen zeigt sich ein fast linearer Anstieg der Strahlendosis. In absoluten Werten heißt das: die gemessene Anfangsstrahlendosis lag für unverdünntes Solustrast bei 0,89 MBq (0,203%) und für das Solustrast/G5-Gemisch bei 0,64 MBq (0,148%). Die Endwerte lagen für Solustrast bei 8,98 MBq (2,04%) und für Solustrast/G5 deutlich niedriger bei 5,36 MBq (1,24%). Wie bereits oben erwähnt ist Solustrast jedoch das ionische Kontrastmittel mit der höchsten messbaren freien Strahlendosis.

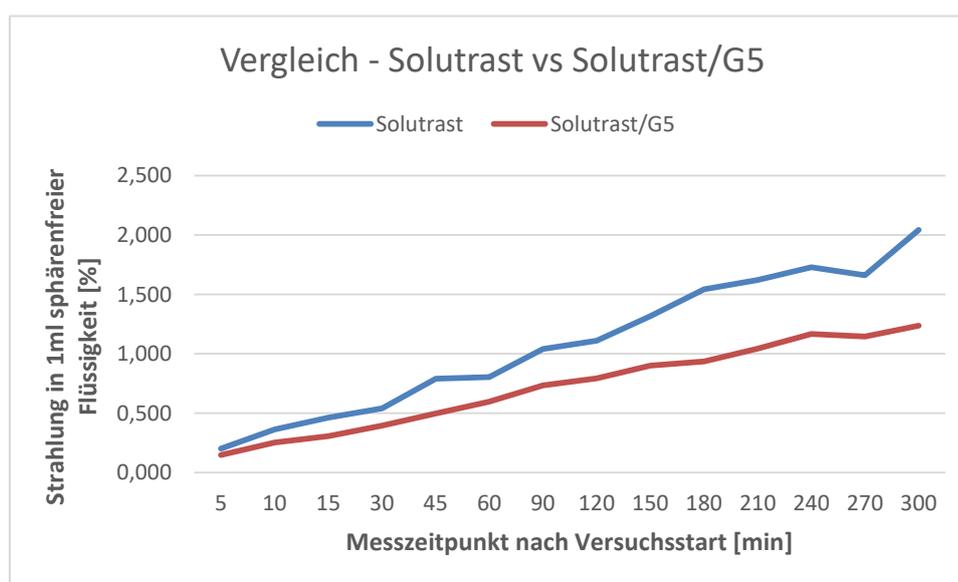


Abb. 33: graphische Darstellung der gemessenen Strahlendosis in %, Solustrast vs. Solustrast/G5

Der letzte Vergleich in dieser Versuchsgruppe erfolgte zwischen Ultravist und dem Ultravist/G5-Gemisch (Abb. 34). Auch hier kann man graphisch einen deutlichen Unterschied im Ausmaß der messbaren Strahlendosis wahrnehmen, die sich ebenso in den Messwerten abzeichnet. Zudem kann man einen zunächst linearen Anstieg der unverdünnten Lösung mit Abflachung der Kurve am Ende der Versuchsreihe sehen, wohingegen das Gemisch mit Glukose schneller ein Plateau erreicht. Die Ausgangswerte lagen für unverdünntes Ultravist bei 0,86 MBq (0,181%) und für das Ultravist/G5-Gemisch bei 0,58 MBq (0,14%). Dahingegen stiegen die Werte des unverdünnten Ultravist auf 5,91 MBq (1,25%) an, das Ultravist/G5-Gemisch kam hingegen nur auf einen Wert von 2,42 MBq und damit einem prozentualen Anteil von 0,584%, was weniger als die Hälfte des Wertes von unverdünntem Ultravist entspricht.

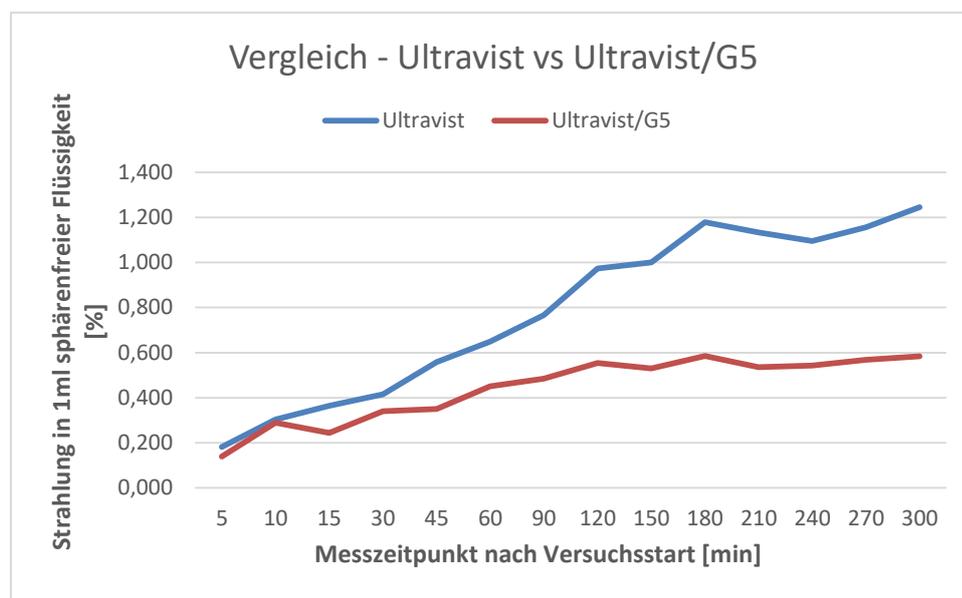


Abb. 34: graphische Darstellung der gemessenen Strahlendosis in %, Ultravist vs. Ultravist/G5

Zusammengefasst lassen sich somit folgende Aussagen treffen:

- ionische Kontrastmittel lösen mehr Yttrium von den Sphären als nicht-ionische Kontrastmittel
- Imeron hat unter den nicht-ionischen Kontrastmitteln den geringsten Einfluss auf die Yttrium-Bindung und
- eine Verdünnung mit Glukoselösung kann den Effekt weiter reduzieren.

4.3.3 nicht-jodhaltige Kontrastmittel und Axisetron

Unter den Gadolinium-haltigen MR-Kontrastmitteln (Abb. 35) konnte sowohl bei Gadovist als auch bei Dotarem keine relevante Dynamik festgestellt werden. Gadovist zeigte sogar mit Imeron vergleichbare niedrige Werte. Die Ausgangsstrahlung lag bei 0,32 MBq (0,064%), die Endmessung nach 5 Stunden ergab einen Wert von 0,41 MBq (0,081%). Dotarem zeigte einen Ausgangswert von 6,81 MBq (1,34%), bereits nach 30 Minuten erreicht die Kurve das Plateau mit einem Wert von 11,65 MBq (2,3%) und erreicht einen Endwert von 12,72 MBq (2,51%). Einzig das Kontrastmittel MagnoGraf zeigt zunächst einen steilen linearen Anstieg, bevor auch hier die Kurve abflacht. Der Ausgangswert lag bei 3,95 MBq (0,89%), der Endwert bei 23,85 MBq (5,35%).

Überraschend ist das Ergebnis für Axisetron. Nach einem zunächst nahezu exponentiellen Anstieg der gemessenen Strahlendosis wird auch hier ein Plateau erreicht. Zudem kann hier auch, die unter allen verwendeten Lösungen, höchste Strahlendosis im Überstand gemessen werden. Der Ausgangswert lag für Axisetron bei 5,66 MBq (1,38%). Der Endwert lag bei 25,43 MBq (6,21%).

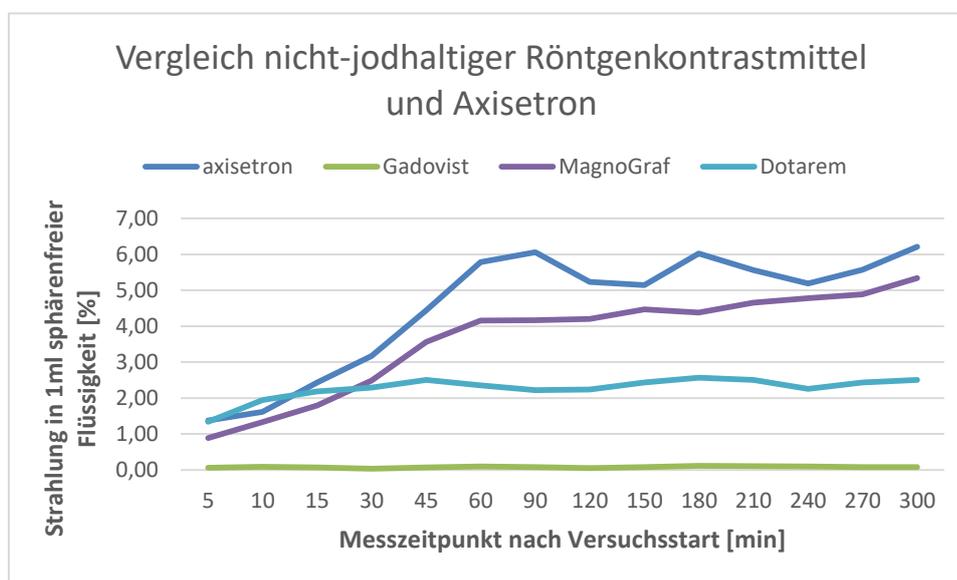


Abb. 35: graphische Darstellung der gemessenen Strahlendosis in %, MR-Kontrastmittel und axisetron

Tab. 5 Messergebnisse Strahlenlabor, gängige Lösungsmittel und axisetron

	Hintergrundstrahlung [MBq]	korr. Ausgangswert [MBq]	Messzeitpunkt [min]	5	10	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	270	300
aqua	0,66	416,75	Messwert [MBq]	0,92	0,83	0,81	0,94	0,84	0,78	0,93	0,94	0,99	1,01	1,02	1,01	0,98	1,07
			korr. Messwert [MBq]	0,26	0,17	0,15	0,28	0,18	0,12	0,27	0,28	0,33	0,35	0,36	0,35	0,32	0,41
			% vom Ausgangswert	0,062%	0,041%	0,036%	0,067%	0,043%	0,029%	0,065%	0,067%	0,079%	0,084%	0,086%	0,084%	0,077%	0,098%
NaCl 0,9%	0,66	441,73	Messwert [MBq]	0,85	0,9	0,87	0,87	0,87	0,83	1,00	0,94	0,99	1,06	1,02	1,09	1,09	1,12
			korr. Messwert [MBq]	0,19	0,24	0,21	0,21	0,21	0,17	0,34	0,28	0,33	0,4	0,36	0,43	0,43	0,46
			% vom Ausgangswert	0,043%	0,054%	0,048%	0,048%	0,048%	0,038%	0,077%	0,063%	0,075%	0,091%	0,081%	0,097%	0,097%	0,104%
G5	0,66	424,83	Messwert [MBq]	0,83	0,84	0,81	0,99	0,99	0,85	0,98	0,98	1,11	1,12	1,01	1,12	1,14	1,21
			korr. Messwert [MBq]	0,17	0,18	0,15	0,33	0,33	0,19	0,32	0,32	0,45	0,46	0,35	0,46	0,48	0,55
			% vom Ausgangswert	0,040%	0,042%	0,035%	0,078%	0,078%	0,045%	0,075%	0,075%	0,106%	0,108%	0,082%	0,108%	0,113%	0,129%
axisetron	0,57	409,18	Messwert [MBq]	6,23	7,19	10,55	13,58	18,79	24,28	25,39	22,03	21,64	25,28	23,36	21,84	23,38	26
			korr. Messwert [MBq]	5,66	6,62	9,98	13,01	18,22	23,71	24,82	21,46	21,07	24,71	22,79	21,27	22,81	25,43
			% vom Ausgangswert	1,38%	1,62%	2,44%	3,18%	4,45%	5,79%	6,07%	5,24%	5,15%	6,04%	5,57%	5,20%	5,57%	6,21%

Tab. 6 Messergebnisse Strahlenlabor, Imeron und Ultravist

	Hintergrundstrahlung [MBq]	korr. Ausgangswert [MBq]	Messzeitpunkt [min]	5	10	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	270	300	
Imeron 300	0,66	442,49	Messwert [MBq]	1,01	0,95	0,99	0,96	0,91	0,99	1,09	1,05	0,99	1,11	1,02	1,09	1,07	1,09	
			korr. Messwert [MBq]	0,35	0,29	0,33	0,3	0,25	0,33	0,43	0,39	0,33	0,33	0,45	0,36	0,43	0,41	0,43
			% vom Ausgangswert	0,079%	0,066%	0,075%	0,068%	0,056%	0,075%	0,097%	0,088%	0,075%	0,102%	0,081%	0,097%	0,093%	0,097%	
Imeron/G5	0,50	403,79	Messwert [MBq]	0,65	0,65	0,74	0,74	0,77	0,88	0,82	0,87	0,71	1,11	0,72	0,74	0,76	0,9	
			korr. Messwert [MBq]	0,15	0,15	0,24	0,24	0,27	0,38	0,32	0,37	0,21	0,61	0,22	0,24	0,26	0,40	
			% vom Ausgangswert	0,037%	0,037%	0,059%	0,059%	0,067%	0,094%	0,079%	0,092%	0,052%	0,151%	0,054%	0,059%	0,064%	0,099%	
Ultravist	0,50	474,36	Messwert [MBq]	1,36	1,94	2,23	2,47	3,15	3,58	4,14	5,12	5,25	6,1	5,88	5,7	5,99	6,41	
			korr. Messwert [MBq]	0,86	1,44	1,73	1,97	2,65	3,08	3,64	4,62	4,75	5,60	5,38	5,20	5,49	5,91	
			% vom Ausgangswert	0,181%	0,304%	0,365%	0,415%	0,559%	0,649%	0,767%	0,974%	1,001%	1,181%	1,134%	1,096%	1,157%	1,246%	
Ultravist/G5	0,50	414,26	Messwert [MBq]	1,08	1,7	1,51	1,91	1,95	2,37	2,51	2,8	2,7	2,93	2,72	2,75	2,86	2,92	
			korr. Messwert [MBq]	0,58	1,20	1,01	1,41	1,45	1,87	2,01	2,30	2,20	2,43	2,22	2,25	2,36	2,42	
			% vom Ausgangswert	0,140%	0,290%	0,244%	0,340%	0,350%	0,451%	0,485%	0,555%	0,531%	0,587%	0,536%	0,543%	0,570%	0,584%	

Tab. 7 Messergebnisse Strahlenlabor, Solustrast/ Visipaque und Peritrast

	Hintergrundstrahlung [MBq]	korr. Ausgangswert [MBq]	Messzeitpunkt [min]														
				5	10	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Solustrast	0,50	439,39	Messwert [MBq]	1,39	2,1	2,53	2,88	3,97	4,03	5,08	5,38	6,29	7,28	7,63	8,1	7,81	9,48
			korr. Messwert [MBq]	0,89	1,60	2,03	2,38	3,47	3,53	4,58	4,88	5,79	6,78	7,13	7,60	7,31	8,98
			% vom Ausgangswert	0,203%	0,364%	0,462%	0,542%	0,790%	0,803%	1,042%	1,111%	1,318%	1,543%	1,623%	1,730%	1,664%	2,044%
Solustrast/G5	0,50	432,92	Messwert [MBq]	1,14	1,59	1,83	2,21	2,66	3,08	3,68	3,93	4,4	4,55	5,02	5,56	5,46	5,86
			korr. Messwert [MBq]	0,64	1,09	1,33	1,71	2,16	2,58	3,18	3,43	3,90	4,05	4,52	5,06	4,96	5,36
			% vom Ausgangswert	0,148%	0,252%	0,307%	0,395%	0,499%	0,596%	0,735%	0,792%	0,901%	0,936%	1,044%	1,169%	1,146%	1,238%
Visipaque 275	0,66	446,59	Messwert [MBq]	1,46	1,82	2,13	2,57	3,13	3,74	5,27	6,07	7,19	7,34	6,49	7,58	7,54	7,06
			korr. Messwert [MBq]	0,8	1,16	1,47	1,91	2,47	3,08	4,61	5,41	6,53	6,68	5,83	6,92	6,88	6,4
			% vom Ausgangswert	0,179%	0,260%	0,329%	0,428%	0,553%	0,690%	1,032%	1,211%	1,462%	1,496%	1,305%	1,550%	1,541%	1,433%
Peritrast	0,57	470,08	Messwert [MBq]	7,31	8,22	9,21	9,83	11,13	10,31	10,94	11,08	11,39	11,77	11,57	11,52	11,59	11,66
			korr. Messwert [MBq]	6,74	7,65	8,64	9,26	10,56	9,74	10,37	10,51	10,82	11,2	11	10,95	11,02	11,09
			% vom Ausgangswert	1,43%	1,63%	1,84%	1,97%	2,25%	2,07%	2,21%	2,24%	2,30%	2,38%	2,34%	2,33%	2,34%	2,36%

Tab. 8 Messergebnisse Strahlenlabor, MR-Kontrastmittel

	Hintergrundstrahlung [MBq]	korr. Ausgangswert [MBq]	Messzeitpunkt [min]	5	10	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	270	300
Gadovist 1,0	0,57	503,16	Messwert [MBq]	0,89	1,01	0,93	0,77	0,91	1,06	0,96	0,83	0,97	1,13	1,12	1,05	0,96	0,98
			korr. Messwert [MBq]	0,32	0,44	0,36	0,2	0,34	0,49	0,39	0,26	0,4	0,56	0,55	0,48	0,39	0,41
			% vom Ausgangswert	0,064%	0,087%	0,072%	0,040%	0,068%	0,097%	0,078%	0,052%	0,079%	0,111%	0,109%	0,095%	0,078%	0,081%
MagnoGraf	0,57	445,73	Messwert [MBq]	4,52	6,51	8,58	11,67	13,47	19,12	19,17	19,33	20,52	20,13	21,36	21,91	22,36	24,42
			korr. Messwert [MBq]	3,95	5,94	8,01	11,1	12,9	18,55	18,6	18,76	19,95	19,56	20,79	21,34	21,79	23,85
			% vom Ausgangswert	0,886%	1,333%	1,797%	2,490%	2,894%	4,162%	4,173%	4,209%	4,476%	4,388%	4,664%	4,788%	4,889%	5,351%
Dotarem 0,5	0,57	506,74	Messwert [MBq]	7,38	10,44	11,66	12,22	13,28	12,51	11,82	11,91	12,93	13,58	13,29	12,04	12,91	13,29
			korr. Messwert [MBq]	6,81	9,87	11,09	11,65	12,71	11,94	11,25	11,34	12,36	13,01	12,72	11,47	12,34	12,72
			% vom Ausgangswert	1,34%	1,95%	2,19%	2,30%	2,51%	2,36%	2,22%	2,24%	2,44%	2,57%	2,51%	2,26%	2,44%	2,51%

5. Diskussion

Da in der Literatur leider keine Publikationen mit ähnlichen Versuchsansätzen zu finden sind kann ein Vergleich dementsprechend nicht erfolgen. Einzig in Herstellerangaben kann man unzureichende Informationen bezüglich des untersuchten Verhaltens der Sphären in verschiedenen Flüssigkeiten finden. Die Diskussion stützt sich daher überwiegend auf die Ergebnisse der durchgeführten in-vitro Versuche und den daraus abgeleiteten Erkenntnissen.

Betrachtet man also die Ergebnisse der Agglutinationsversuche, lässt sich feststellen, dass hingegen der Herstellerangaben eine Agglutination mit Kontrastmitteln oder physiologischer Kochsalzlösung nicht nachgewiesen werden kann. Eine Agglutination könnte die Gabe der Mikrosphären insofern beeinträchtigen, dass die Mikrozirkulation des tumorösen Gewebes nicht mehr miterfasst wird und somit eine adäquate lokale Radiotherapie nicht mehr gewährleistet wäre und sollte somit auf jeden Fall vermieden werden. Eine weitere Komplikation könnte die Verstopfung des Katheters oder des Applikationsapparates sein, welches zu einer Verzögerung der Therapie und durch den notwendigen Austausch des Applikationssystems auch zu einem Verlust an Sphären führt (im System gefangene Sphären werden verworfen) wodurch sich die zuvor berechnete Strahlendosis reduziert. Da die Lage des Katheters präzise erfolgen muss, führt ein Wechsel des Systems ebenfalls zu möglichen Komplikationen. Die Vermutung, dass es zu einer Agglutination kommen könnte stützt sich auf der Herstellerangaben und der Erkenntnis, dass die Resinsphären ionisch geladen sind und durch andere ionische Mittel Wechselwirkungen stattfinden die eine Agglutination bedingen könnten. Einen mikroskopischen Hinweis hierfür lässt sich jedoch wie bereits oben erwähnt nicht finden. Wobei berücksichtigt werden muss, dass in den Versuchen ausschließlich mit verschiedenen Konzentrationen von Imeron gearbeitet wurde. Andere Kontrastmittel wurden nicht untersucht, daher kann keine generell geltende Aussage zum Verhalten von SirSpheres in Kontrastmittel abgeleitet werden. Es lässt sich jedoch die These aufstellen, dass das Verhalten von nicht-ionischen Kontrastmitteln, zu dem auch Imeron zählt, ein ähnliches Verhalten in Verbindung mit den Mikrosphären zeigen. Dies müsste allerdings in weiteren Versuchen untersucht werden.

Bei der Auswertung des Verhaltens der Mikrosphären in verschiedenen Konzentrationen von Imeron konnten leider keinerlei neuen Erkenntnisse, weder für die Therapie im Allgemeinen noch für die Gabe der Sphären im Speziellen, gewonnen werden. Es lässt sich lediglich ableiten, dass je nach Konzentration bzw. Osmolalität und somit Dichte der Lösung, Sphären entweder sedimentieren, nach oben treiben oder in Schwebelage bleiben. Ob das Auswirkung auf die Applikation der Sphären über die Apparatur und den Katheter hat, lässt sich in diesem Versuchsansatz nicht beurteilen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass solange eine gute Homogenisierung erreicht werden kann, auch die Applikation problemlos möglich sein sollte.

Lange Zeit galt laut Herstellerangaben, dass ein Vermischen der Sphären ausschließlich, aufgrund der bereits oben genannten möglichen Wechselwirkungen mit anderen Verdünnungslösungen, mit aqua dest. erfolgen sollte. Dies hat jedoch zur Folge, dass aufgrund des im Vergleich zum Blutplasma hypotonen Charakters von aqua dest., Schmerzen durch zum Beispiel Vasokonstriktion, Endothelschäden oder auch Veränderungen an den Blutzellen – wodurch die Mikrozirkulation durch die fehlende Verformbarkeit beeinträchtigt werden kann - auftreten können. Die generelle Empfehlung ist daher aqua dest als Lösungsmittel zu verwenden und ausschließlich nach Zugabe weiterer Substanzen zur Herstellung von zum Beispiel Infusionslösungen, zu verabreichen. Trotz der Nebenwirkungen wurde ausdrücklich die Verwendung anderer Trägerlösungen untersagt. Einzig im Bereich des Spülens des Katheters ist mittlerweile die Verwendung von Glucose erlaubt.

In einer Studie von Paprottka, K.J. et al aus dem Jahr 2017 [70] wurde zudem untersucht, ob ein 50/50 Gemisch aus Glukose (G5) und Kontrastmittel zur angiographischen Kontrolle zwischen den Gaben von Sir-Sphären eingesetzt werden könnte. Der Standard sieht eine Gabe der eingesetzten Lösungen in Sandwich-Technik vor, die wie folgt aussieht: Gabe von Sphären, Lösung zum Spülen des Katheters, Kontrastmittel und erneutes Spülen des Katheters vor der nächsten Sphärenapplikation. Hierdurch soll ein Vermischen von Kontrastmittel und Sphären verhindert werden. Um den Prozess und die Therapiezeit zu verkürzen wurde untersucht, ob ein Gemisch aus Imeron und G5 eine

qualitativ aussagekräftige Angiographie liefert. In der genannten Studie wurde die Qualität der Angiographie mit einem 50/50 Gemisch aus Imeron und G5 untersucht. Die Auswertung ergab tatsächlich eine Verkürzung der Applikationszeit ohne Nachweis klinisch signifikanter Nebenwirkungen bei ausreichend guten angiographischen Darstellungen.

Berücksichtigt man nun zusätzlich die Ergebnisse unserer Versuche aus dem Strahlenlabor, lässt sich bestätigen, dass die Gabe des Imeron/G5-Gemisches nahezu ungefährlich ist, da weder Imeron noch G5 im Vergleich zum aqua dest., eine signifikant höhere Freisetzung des gebundenen Yttriums induziert. Es lässt sich sogar die These aufstellen, dass die Möglichkeit besteht die Sphären direkt mit Glukoselösungen zu vermengen, um eine durch den isotonen Charakter der Glukoselösung bedingte bessere Verträglichkeit der Therapie zu erzielen.

Da zur verbesserten indirekten Darstellung der Sphären die Gabe von Kontrastmittel unumgänglich ist, erfolgte die Untersuchung der Wirkung von Kontrastmittel auf das gebundene Yttrium und das Ausmaß der Ablösung desselben von den Harzsphären. Unter der Annahme, dass die Radioaktivität im gefilterten Überstand eines Sphäremisches durch freies Yttrium verursacht wird, wurde genau dies untersucht. Die im klinischen Alltag gängigen iodhaltigen Kontrastmittel waren bis auf das ionische Kontrastmittel Peritrast, nicht-ionisch. Da bei Peritrast, im Vergleich zu den nicht-ionischen Röntgenkontrastmitteln, eine deutlich höhere Strahlung im Überstand gemessen werden konnte, wird vermutet, dass durch die elektrischen Ladungen die Ablösung des Yttriums begünstigt wird. Von einer Verwendung ionischer Kontrastmittel sollte daher abgeraten werden.

Aber auch innerhalb der nicht-ionischen Kontrastmittel zeigen sich deutliche Unterschiede, wobei ein Gemisch aus Glukose die Wirkung der Kontrastmittel deutlich reduziert und teilweise halbieren kann. Einzig Imeron kann vergleichsweise niedrige Werte analog zu aqua dest. oder Glucose liefern. Eine mögliche Erklärung für die beobachteten Unterschiede ist die Osmolalität. Je höher die Osmolalität, desto höher auch die gemes-

sene Strahlung. Diese These lässt sich jedoch nur für Imeron, Ultravist und Solustrast anwenden. Da die Viskosität bei den genannten Kontrastmitteln nahezu identisch ist, scheint diese daher in diesem Fall vernachlässigbar. Allerdings kann die Theorie nicht auf Visipaque angewendet werden, welches trotz einer deutlich niedrigeren Osmolalität im Vergleich zu den anderen nicht-ionischen Kontrastmitteln, eine hohe Strahlendosis im Überstand aufweist. Allerdings ist die Viskosität im Vergleich mit den anderen Kontrastmitteln deutlich höher, sodass die Vermutung nahe liegt, dass die Viskosität ebenfalls einen relevanten Einfluss auf die Ablösung der Sphären haben könnte. Da die Jodkonzentrationen durchgehend bei 300 bzw. 270 mg/dl lagen, kann ein Einfluss auf die Ablösung des Yttriums nicht beurteilt werden. Die besten Ergebnisse erzielten Imeron und Ultravist, sodass zu empfehlen ist diese beiden der Verwendung von Solustrast oder Visipaque vorzuziehen.

Die gadoliniumhaltigen MR-Kontrastmittel zeigten ebenfalls sehr unterschiedliche Ergebnisse. Eine klinische Relevanz ergibt sich hieraus jedoch nicht, da sie in der Angiographie nicht zum Einsatz kommen.

Axisetron, ein gängiges Antiemetikum, welches prä-, intra- sowie je nach Ausmaß der Nebenwirkungen auch noch postinterventionell verabreicht wird zeigt unerwartet die höchste zu messende Strahlendosis, wodurch die Gabe kritisch hinterfragt werden sollte. Allerdings erfolgt die Gabe über periphere Venen und kommt daher erst im Rahmen des first-pass-Effektes mit dem Lebergewebe und den darin enthaltenen Sphären in Kontakt. Es ist anzunehmen, dass in diesem Falle die Wirkung abgeschwächer ist. Eine Überlegung wäre dennoch, wenn möglich die simultane Gabe von axisetron und Sphären zu unterlassen, um eine mögliche Vermengung in der A. hepatica während der Therapiesitzung zu vermeiden.

In Zusammenschau aller Ergebnisse lässt sich daher sagen, dass Kontrastmittel keine Kontraindikation im Sinne möglicher Agglutinationen darstellen. Des Weiteren kann den Ergebnissen zufolge eine erhöhte Menge freien Yttriums im Vergleich zum gängigen a.dest bei Imeron nicht festgestellt werden. Somit wäre, unter Berücksichtigung der

Kontraindikationen für die Gabe von iodhaltigen Kontrastmitteln und die zusätzliche Strahlenbelastung bei einer höheren Durchleuchtungsrate, Kontrastmittel oder besser noch ein Kontrastmittel-Glukose-Gemisch als Trägerlösung für die Sphären möglich. Dadurch wäre eine kontinuierliche visuell gesteuerte Gabe ermöglicht werden. Ein zusätzlicher Vorteil wäre die weitere Verkürzung der reinen Therapiezeit. Diese Vermutungen stützten sich jedoch ausschließlich auf die Ergebnisse dieser Arbeit und den daraus abgeleiteten Rückschlüssen. Weitere Versuche, zum Beispiel am Tiermodell oder in vitro an Leberimitaten, müssten folgen um die These unterstützen zu können.

6. Zusammenfassung

In dieser experimentellen Doktorarbeit, welche sich über einen Zeitraum von ca. 2,5 Jahren (2015-17) erstreckte, wurden in verschiedenen Versuchsansätzen Faktoren überprüft, welche eine verbesserte Darstellung der SirSpheres® möglich machen könnten. Im Einzelnen wurden im Rahmen der unterschiedlichen Versuchsreihen das Agglutinationsverhalten in unterschiedlichen Trägerlösungen, das Sedimentationsverhalten in Abhängigkeit unterschiedlicher Kontrastmittelkonzentrationen sowie der direkte Einfluss von Kontrastmittel und anderen Verdünnungsmitteln auf die ⁹⁰Yttrium-Bindung an den SirSpheres® analysiert. Studien mit ähnlichen Versuchsansätzen konnten leider nicht gefunden werden, sodass ein Vergleich mit der Literatur nicht durchgeführt werden kann.

Eine Agglutination der Sphären, wodurch eine Embolisation bereits in größeren, vor dem Malignom gelegenen Gefäßen induziert werden könnte oder ein Verstopfen des Kathetersystems zur Folge haben könnte, welches folglich eine gezielte und komplikationsarme lokale Radiotherapie verhindern würde, konnte nicht nachgewiesen werden.

Das Sedimentationsverhalten in Abhängigkeit unterschiedlicher Kontrastmittelkonzentrationen scheint ebenfalls keinen oder nur geringen Einfluss auf eine komplikationslose Applikation zu haben, solange zuvor eine gute Homogenisierung des Sphären-Gemisches gewährleistet ist.

Im Rahmen der Aktivitätsmessung freien Yttriums im Überstand unterschiedlicher Verdünnungsmittel, konnte bei allen getesteten Lösungsmitteln Radioaktivität und somit eine Lösung der Yttriumbindung, nachgewiesen werden. Der prozentuale Anteil an der Gesamtstrahlung lag nach 5 Stunden, für aqua dest. bei 0,098 %, für 5%ige Glucose bei 0,129 % und für physiologische Kochsalzlösung bei 0,104 %. Damit lässt sich kein signifikanter Unterschied verzeichnen. Imeron zeigt als einziges der getesteten Kontrastmittel ein ähnliches Verhalten wie aqua dest bzw. Glucose mit einem prozentualen Anteil des Endwertes von 0,097% an der Ausgangsstrahlung. Bei allen weiteren getesteten Kontrastmitteln konnten deutlich höhere Strahlendosen gemessen werden, wobei ein

50/50-Gemisch mit Glucose den Effekt deutlich reduziert. Peritrast als einziges ionisches Kontrastmittel verzeichnete mit einem Anteil von 2,36% die höchste Strahlung.

Zusammengefasst zeigt die Studie unter Berücksichtigung aller Ergebnisse, dass Kontrastmittel keine wesentliche Agglutination bewirken und somit in dieser Hinsicht keine Kontraindikation darstellen. Zudem kann für Imeron bzw. das Imeron/Glucose-Gemisch keine, im Vergleich zum reinen aqua dest., signifikante höhere Strahlung freien Yttriums im Überstand nachgewiesen werden. Somit lässt sich die These aufstellen, dass unter der Berücksichtigung aller Risiken und allgemeinen Kontraindikationen jodhaltiger Kontrastmittel, die simultane Gabe von Sphären und Kontrastmittel oder besser Kontrastmittel/Glucose-Gemisch zur kontinuierlichen visuell kontrollierten Applikation der Sphären zum Einsatz kommen könnte.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Einteilung der Lebersegmente nach Couinaud und Bismuth [Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Springer 2011]	4
Abb. 2: SPECT-CT Bild (links) und dazugehöriges CT-Bild (rechts); eigene Bilder, Lizenzen liegen beim Klinikum rechts der Isar	13
Abb. 3: Chemische Struktur kommerziell erhältlicher iodhaltiger Kontrastmittel, ionische KM [Contrast Media, Springer 2014]	17
Abb. 4: Chemische Struktur kommerziell erhältlicher iodhaltiger Kontrastmittel, nicht-ionische KM [Contrast Media, Springer 2014]	18
Abb. 5: Osmolalität (mOsmol/kg) iodhaltiger Kontrastmittel mit einer Konz. von ca. 300mg/ml [Contrast Media, Springer 2014]	19
Abb. 6: Viskosität (mPa.s) jodhaltiger Kontrastmittel mit einer Konz. von ca. 300mg/ml bei 37°C [Contrast Media, Springer 2014]	20
Abb. 7: Beispiel eines Versuchsansatzes nach Sedimentation; hier KM + Sphären; eigene Aufnahme	22
Abb. 8: Versuchsansatz nach Homogenisierung; KM + Sphären; eigene Aufnahme	22
Abb. 9: Original Applikations-System von Sirtex®; eigene Aufnahme	24
Abb. 10: Seitansicht Original Applikationssystem von Sirtex®; eigene Aufnahme	24
Abb. 11: Katheterimitat; eigene Aufnahme	24
Abb. 12: Ende des Katheterimitats auf Objektträger fixiert; eigene Aufnahme	24
Abb. 13: Für die Abmessung der Sphären verwendeter Löffel; eigene Aufnahme	25
Abb. 14: Versuchsaufbau KM-Verdünnungsreihe mit Imeron 300 mg/ml; eigene Aufnahme	26
Abb. 15: verwendete Materialien, Versuchsvorbereitung; eigene Aufnahme	31
Abb. 16: Arbeitsplatz im Strahlenlabor; eigene Aufnahme	32
Abb. 17: Entnahme von 1ml Probenlösung; eigene Aufnahme	33
Abb. 18: Messeinheit; eigene Aufnahme	33
Abb. 19: Auflichtmikroskopie, 40x Vergr., 0,9% NaCl; eigene Aufnahme	34

Abb. 20: Auflichtmikroskopie, 40xVergr., Imeron; eigene Aufnahme	34
Abb. 21: Durchlichtmikroskopie, 400x Vergr., Imeron 300 + a.dest; eigene Aufnahme.....	34
Abb. 22: Durchlichtmikroskopie, 400x Vergr., Imeron 300; eigene Aufnahme	34
Abb. 23 Führungsdraht mit einzelnen SirSpheres; eigene Aufnahme.....	35
Abb. 24 Simulation Katheterende unter Gabe des Kontrastmittel-Sphären-Gemisches; eigene Aufnahme.....	35
Abb. 25: Verdünnungsreihe mit Imeron 350 und a. dest nach 24 h; eigene Aufnahme.....	36
Abb. 26 Verdünnungsreihe Imeron 350 + a.dest, RG 1-5; eigene Aufnahme	37
Abb. 27: Verdünnungsreihe Imeron 350 + a.dest, RG 6-10; eigene Aufnahme	37
Abb. 28: Verdünnung Visipaque 270 und 350 [Project ACHENAR, conducted by Sirtex 2013]	38
Abb. 29: graphische Darstellung der Strahlenbelastung in 1ml Flüssigkeit, Übersicht aller verwendeten Lösungsmittel	39
Abb. 30: graphische Darstellung klassischer medizinischer Verdünnungsmittel, Messung der Strahlenbelastung im Überstand	40
Abb. 31: graphische Darstellung der gemessenen Strahlendosis in %, jodhaltige Kontrastmittel.....	41
Abb. 32: graphische Darstellung der gemessenen Strahlendosis in %, Imeron vs. Imeron/G5	41
Abb. 33: graphische Darstellung der gemessenen Strahlendosis in %, Solutrast vs. Solutrast/G5.....	42
Abb. 34: graphische Darstellung der gemessenen Strahlendosis in %, Ultravist vs. Ultravist/G5.....	43
Abb. 35: graphische Darstellung der gemessenen Strahlendosis in %, MR-Kontrastmittel und axisetron	44

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Auflistung iodierter Kontrastmittel inkl. elektrischer Ladung, Osmolalität und Iodkonz. [Contrast Media, Springer 2014]	20
Tab. 2 Verdünnungsreihe Kontrastmittel - aqua dest.	26
Tab. 3 Jodhaltige Kontrastmittel.....	29
Tab. 4 Gadoliniumhaltige Kontrastmittel	30
Tab. 5 Messergebnisse Strahlenlabor, gängige Lösungsmittel und axisetron	45
Tab. 6 Messergebnisse Strahlenlabor, Imeron und Ultravist	46
Tab. 7 Messergebnisse Strahlenlabor, Solustrast/ Visipaque und Peritrast	47
Tab. 8 Messergebnisse Strahlenlabor, MR-Kontrastmittel	48

7.3 Abkürzungsverzeichnis

µm	Mikrometer
0,9% NaCl	physiologische Kochsalzlösung
⁹⁰ Y	⁹⁰ Yttrium
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRC	kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
Gd	Gadolinium
HCC	hepatozelluläres Karzinom, Leberzellkarzinom
HOcm	hochosmolare Kontrastmittel
HWZ	Halbwertszeit
IOCM	isoosmolare Kontrastmittel

KM	Kontrastmittel
Konz.	Konzentration
MBq	Megabecquerel
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendokriner Tumor
NOCM	niederosmolare Kontrastmittel
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
REILD	radioembolization-induced liver disease
RFA	Radiofrequenzablation
RG	Reagenzglas
RKI	Robert Koch-Institut
RKM	Röntgenkontrastmittel
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
TARE	transarterielle Radioembolisation

unverd.	unverdünnt
Vergr.	Vergrößerung
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

8. Literaturverzeichnis

1. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. 359-86.
2. World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. [cited 20 August 2017]
3. World Health Organisation. *Cancer*. Fact sheet. February 2017; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. [cited 20 August 2017]
4. Ferlay, J., et al., *Cancer statistics for the year 2020: an overview*. Int J Cancer, 2021.
5. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin., 2021.
6. Barnes, B., et al. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Robert Koch-Institut. Berlin, 2016.
7. Kaatsch, P., et al. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2015. S. 18-22
8. World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer
GLOBOCAN 2020: Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+]. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>. [cited 12 Apr 2021]
9. World Health Organisation. *Cancer prevention*. Available from: <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>. [cited 12 August 2017]
10. Kasper, H.U., et al., *Liver metastases: incidence and histogenesis*. Z Gastroenterol, 2005. **43**(10): p. 1149-57.
11. Kim, Y.S., J.W. Lafave, and L.D. Maclean, *The use of radiating microspheres in the treatment of experimental and human malignancy*. Surgery, 1962. **52**: p. 220-31.
12. Ariel, I.M., *Treatment of Inoperable Primary Pancreatic and Liver Cancer by the Intra-Arterial Administration of Radioactive Isotopes (Y(90) Radiating Microspheres*. Annals of Surgery, 1965. **162**(2): p. 267-278.
13. Häfeli, U.O., et al., *Hepatic tumor radioembolization in a rat model using radioactive rhenium (186Re/188Re) glass microspheres*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **44**(1): p. 189-99.
14. Conzone, S.D., et al., *Preparation and properties of radioactive rhenium glass microspheres intended for in vivo radioembolization therapy*. J Biomed Mater Res, 1998. **42**(4): p. 617-25.
15. Kim, J.Y., et al., *Adjuvant internal hepatic radiotherapy using colloidal 32P chromic phosphate in colorectal cancer*. Radiat Med, 1990. **8**(6): p. 246-9.
16. Lin, W.Y., et al., *Effects of 90Y-microspheres on liver tumors: comparison of intratumoral injection method and intra-arterial injection method*. J Nucl Med, 2000. **41**(11): p. 1892-7.
17. Wollner, I., et al., *Effects of hepatic arterial yttrium 90 glass microspheres in dogs*. Cancer, 1988. **61**(7): p. 1336-44.

18. Wollner, I.S., et al., *Effects of hepatic arterial yttrium-90 microsphere administration alone and combined with regional bromodeoxyuridine infusion in dogs*. *Cancer Res*, 1987. **47**(12): p. 3285-90.
19. Hoffmann, R.-T., *Selektive interne Radiotherapie (SIRT). Grundlagen und klinische Anwendung*. 1. Aufl. UNI-MED-Verl. Bremen [u.a.], 2008
20. Couinaud, C., *Le foie; études anatomiques et chirurgicales*. Masson Paris, 1957
21. Aumiller, G., et al., *Duale Reihe: Anatomie*. 2. Auflage. Thieme Stuttgart, 2010
22. Berchtold, R. and H.-P. Bruch, *Chirurgie*. Urban & Fischer München [u.a.], 2001
23. Cazejust, J., et al., *Hepatocellular carcinoma vascularization: From the most common to the lesser known arteries*. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2014. **95**(1): p. 27-36.
24. Vogl, T.J., W. Reith, and E.J. Rummeny, *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. 1. Auflage. Springer Berlin; Heidelber; New York, 2011
25. Schwarz, N.T., *Intensivkurs zur Weiterbildung: Allgemein- und Viszeralchirurgie*. 8. Auflage. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; New York, 2017
26. Böcker, W. and A. Aguzzi, *Pathologie*. Elsevier, Urban & Fischer München [u.a.], 2004
27. Settmacher, U. and P.M. Schlag, *Primäre Malignome der Leber*. *Der Onkologe*, 2012. **18**(7): p. 570-572.
28. Kulik, L. and H.B. El-Serag, *Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma*. *Gastroenterology*, 2019. **156**(2): p. 477-491.e1.
29. Yang, J.D., et al., *A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019. **16**(10): p. 589-604.
30. Shen, Y., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma (HCC) in the northeast of the United States: results of a case-control study*. *Cancer Causes Control*, 2020. **31**(4): p. 321-332.
31. Ananthakrishnan, A., V. Gogineni, and K. Saeian, *Epidemiology of primary and secondary liver cancers*. *Semin Intervent Radiol*, 2006. **23**(1): p. 47-63.
32. Gupta, A. and E. Dixon, *Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma*. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2017. **6**(2): p. 101-104.
33. Petrick, J.L., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare*. *PLoS One*, 2017. **12**(10): p. e0186643.
34. Clements, O., et al., *Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis*. *J Hepatol*, 2020. **72**(1): p. 95-103.
35. Breedis, C. and G. Young, *The blood supply of neoplasms in the liver*. *Am J Pathol*, 1954. **30**(5): p. 969-77.
36. Watson, J., K. Hydon, and P. Lodge, *Primary and secondary liver tumours*. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice*, 2016. **9**(8): p. 477-482.
37. Horn, S.R., et al., *Epidemiology of liver metastases*. *Cancer Epidemiol*, 2020. **67**: p. 101760.
38. Stribley, K.V., et al., *Internal radiotherapy for hepatic metastases II: The blood supply to hepatic metastases*. *J Surg Res*, 1983. **34**(1): p. 25-32.
39. Shi, G.F., et al., *[Blood supply of liver metastatic tumors observed by both CT arterial portography via superior mesenterica arterial and multi-slice spiral CT perfusion imaging]*. *Ai Zheng*, 2007. **26**(11): p. 1257-62.

40. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, V.-u.S.e.V.D. and D.K.e.V. (DKG), *Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, S3-Leitlinie des hepatozellulären Karzinoms*. 2013.
41. Gholam, P.M., R. Iyer, and M.S. Johnson, *Multidisciplinary Management of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Critical Appraisal of Current Evidence*. *Cancers* (Basel), 2019. **11**(6).
42. Vogl, T.J., et al., *Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: Palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications*. *European Journal of Radiology*, 2009. **72**(3): p. 505-516.
43. Zampino, M.G., et al., *Treatments for colorectal liver metastases: A new focus on a familiar concept*. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2016. **108**: p. 154-163.
44. Kuwert, T., et al., *Nuklearmedizin*. 4. neu erstellte und erweiterte Auflage. Thieme Verlag Stuttgart [u.a.], 2008
45. Dietlein, M., K. Kopka, and M.C. Schmidt, *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. 8. vollständig überarbeitete Auflage. Schattauer Stuttgart, Germany, 2017
46. Schicha, H., O. Schober, and M. Dietlein, *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. 7. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Schattauer Verlag Stuttgart, 2013
47. Salem, R. and K.G. Thurston, *Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations*. *J Vasc Interv Radiol*, 2006. **17**(8): p. 1251-78.
48. Campbell, A.M., I.H. Bailey, and M.A. Burton, *Tumour dosimetry in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy*. *Phys Med Biol*, 2001. **46**(2): p. 487-98.
49. Kennedy, A.S., et al., *Pathologic response and microdosimetr of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **60**(5): p. 1552-63.
50. Sarfaraz, M., et al., *Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepato cellular carcinoma*. *Med Phys*, 2004. **31**(9): p. 2449-53.
51. Salem, R., et al., *Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes*. *Gastroenterology*, 2010. **138**(1): p. 52-64.
52. Salem, R. and K.G. Thurston, *Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 3: comprehensive literature review and future direction*. *J Vasc Interv Radiol*, 2006. **17**(10): p. 1571-93.
53. Pöpperl, G., et al., *Selective internal radiation therapy with SIR-Spheres in patients with nonresectable liver tumors*. *Cancer Biother Radiopharm*, 2005. **20**(2): p. 200-8.
54. Großer, O., et al., *Radioembolisation mit 90Y-markierten Mikrosphären: Posttherapeutische Therapievalidierung mit Bremsstrahlungs-SPECT*. *Zeitschrift Fur Medizinische Physik - Z MED PHYS*, 2011. **21**.
55. Ahmadzadehfar, H., et al., *The role of SPECT/CT in radioembolization of liver tumours*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. **41 Suppl 1**: p. S115-24.
56. Elschot, M., et al., *Quantitative comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for imaging the in vivo yttrium-90 microsphere distribution after liver radioembolization*. *PLoS One*, 2013. **8**(2): p. e55742.

57. Padia, S.A., et al., *Comparison of positron emission tomography and bremsstrahlung imaging to detect particle distribution in patients undergoing yttrium-90 radioembolization for large hepatocellular carcinomas or associated portal vein thrombosis.* J Vasc Interv Radiol, 2013. **24**(8): p. 1147-53.
58. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada.* J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(3): p. 205-16.
59. Peters, P.E. and E. Zeitler, *Röntgenkontrastmittel: Nebenwirkungen, Prophylaxe, Therapie.* Springer Verlag Berlin [u.a.], 1991
60. Reiser, M.F., H. Hricak, and M. Knauth, *Contrast media. Safety Issues and ESUR guidelines.* 3rd. Springer Berlin [u.a.], 2014
61. Elke, M., *Kontrastmittel in der radiologischen Diagnostik: Eigenschaften, Nebenwirkungen, Behandlung.* 3., neubearb. und erw. Aufl. Thieme Stuttgart ; New York, 1992
62. Cho, K., *Carbon Dioxide Angiography: Scientific Principles and Practice.* Vasc Specialist Int, 2015. **31**(3): p. 67-80.
63. Himi, K., et al., *Effects of ionic and nonionic contrast media on the blood coagulation system, the fibrinolytic system and platelets.* Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi, 1991. **51**(9): p. 1037-44.
64. Winkler, U.H., et al., *Activation of blood coagulation and fibrinolysis after angiocardigraph with ionic and non-ionic contrast media.* Rofo, 1997. **166**(6): p. 539-43.
65. Miklautz, H., K. Fichte, and K. Wegscheider, *Osmolality of nonionic contrast media.* Fortschr Geb RontgenstrahlenNuklearmed Ergänzungsbd, 1989. **128**: p. 16-20.
66. Gottlob, R., *An animal experimental model for evaluating endothelial damage caused by various angiographic contrast media.* Rofo, 1981. **135**(5): p. 560-5.
67. Gospos, C., et al., *The effect of contrast media on the aortic endothelium of rats.* Radiolog, 1983. **147**(3): p. 685-8.
68. Dawson, P., et al., *Contrast, coagulation, and fibrinolysis.* Invest Radiol, 1986. **21**(3): p. 248-52.
69. Thomsen, H.S., *Contrast Media: Safety Issues and ESUR Guidelines.* 1. Auflage. Springer Berlin; Heidelberg; New York, 2006
70. Paprottka, K.J., et al., *Evaluation of Visualization Using a 50/50 (Contrast Media/Glucose 5% Solution) Technique for Radioembolization as an Alternative to a Standard Sandwich Technique.* Cardiovascular and Interventional Radiology, 2017. **40**(11): p. 1740-1747.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand am ehemaligen Institut für klinische Radiologie der LMU München, Campus Großhadern unter der Leitung von Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser und Betreuung durch Dr. med. T. Wagershauser.

Ich möchte an dieser Stelle allen Menschen, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Doktorarbeit unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. T. Wagershauser für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung dieser Arbeit, besonders für die hervorragende Betreuung und die enorme und kompetente Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt Georg Stark, ohne dessen Unterstützung die Durchführung der Versuchsreihe in der Klinik für Nuklearmedizin der LMU München nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.

Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Grönbold, Tatjana

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Verbesserung der Röntgensichtbarkeit von SIR-Sphären

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Dachau, 28.11.2022

Ort, Datum

_____ T. Grönbold _____

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand