

Aus dem Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Schönberg

**Beurteilung von neuartigen,  
multimodal sichtbaren Embolisationspartikeln -  
Anwendbarkeitsuntersuchung  
anhand eines Großtiermodells**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu Heidelberg

vorgelegt von  
Christian Malkmus

aus Freiburg im Breisgau  
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Sönke Bartling

# Inhalt

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	5
<b>1. Einleitung</b>	6
1.1 Technik und Prinzip der therapeutischen Embolisation	6
1.2 Indikationen der therapeutischen Embolisation	8
1.2.1 Akute Blutungen	8
1.2.2 Gutartige Tumore	10
1.2.3 Bösartige Tumore	11
1.2.4 Hepatozelluläres Karzinom	12
1.2 Limitationen und Risiken der transarteriellen Embolisation	13
1.2.1 Kontraindikationen	13
1.2.2 Komplikationen	14
1.3 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	14
1.4 Embolisationsmaterialien	16
1.5.1. Materialien und Entwicklung	16
1.5.2. Neuartige Partikel – Herstellungsverfahren	18
1.5.3. Weitere Entwicklung der letzten Jahre	19
1.5 Vorteile neuartiger Partikel	20
1.6 MRT-Sequenzen und Kontrastmittel	20
1.7 Zielsetzung dieser Arbeit	23
<b>2. Material und Methoden</b>	24
2.1 Versuchstiermodell	24
2.2 Versuchsablauf	26
2.2.1 Narkose	26
2.2.2 Katheterintervention	27
2.3 Bildgebung	29
2.3.1 Magnetresonanztomografie	30
2.3.2 Intraprozedurale Bildgebung - Kontrastmittelabbruch, Gefäßokklusion	30
2.4 Methoden zur Auswertung	30
2.4.1 Quantitative Beurteilung des Partikelkontrastes	30
2.4.2 Qualitative Beurteilung des Partikelkontrastes	31
2.4.3 Histologie	32
2.4.4 Katheter und Partikel	33
<b>3. Ergebnisse</b>	34
3.1 Bildgebung	34
3.1.1 Quantitative Beurteilung	34
3.1.2 Qualitative Beurteilung	37
3.2 Histologie	38

3.3	Katheter und Partikel	40
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	41
4.1	Ergebnisse aus der Versuchsdurchführung	42
4.2	Vorteile eines direkt sichtbaren Embolisationsmaterials	43
4.2.1	Ausblick	44
4.2.2	Interventionen in der Magnetresonanztomografie	45
4.2.3	Weitere Entwicklungsaspekte des neuartigen Embolisats	45
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	46
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	47
<b>7.</b>	<b>Tabellarischer Anhang</b>	60
7.1	Abbildungsverzeichnis	60
7.2	Tabellenverzeichnis	60
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	63
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	65
<b>10.</b>	<b>Bildanhang</b>	66

## Abkürzungsverzeichnis

HCC	hepatozelluläres Karzinom
TAE	transarterielle Embolisation
TACE	transarterielle Chemoembolisation
MRT	Magnetresonanztomografie
CT	Computertomografie
DSA	digitale Subtraktionsangiografie
A./Aa.	Arteria/Arteriae
V./Vv.	Vena/Venae
KCL	Kaliumchlorid
i.v.	intravenös
et al.	et alii
MAOETIB	2-methacryloyloxyethyl [2,3,5]-triiodobenzoate
GMA	Glycidylmethacrylat
NSF	Nephrogene Systemische Fibrose
ROI	Region of interest
kV	Kilovolt
HU	Hounsfield Units, Hounsfieldeinheiten
AE	arbiträre Einheiten
kgKG	Kilogramm-Körpergewicht

## 1. Einleitung

Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlung durch W.C. Röntgen im Jahr 1895 begann die Ära der Radiologie. Während in den frühen Jahren die Radiologie zur bildgebenden Diagnostik diente, hat sich ihre Rolle sichtlich gewandelt. Mit der Erstbeschreibung der modifizierten Arteriografie nach Seldinger S.I. 1953<sup>1</sup> ergaben sich zahlreiche neue Anwendungsmöglichkeiten für drahtgeführte Katheterinterventionen. Mit Hilfe der Drahtsondierung wurde eine sichere und selektive Sondierung einzelner Gefäße möglich und die operative Gefäßfreilegung zum Einbringen des Katheters für die meisten Anwendungen obsolet.

Mit den Beschreibungen der nichtoperativen intravaskulären Behandlungsverfahren seit 1964 entwickelte sich das Feld der interventionellen Radiologie. Dotter C.T. und Rösch J. beschrieben erstmals den kathetergestützten Gefäßverschluss im Rahmen gastrointestinaler Blutungen (<sup>2</sup> zitiert nach<sup>3</sup>). Während die ersten Interventionen mit Blutkoageln als Embolisat durchgeführt wurden, steht heute ein breites Spektrum an Embolisationsmaterialien zur Verfügung<sup>4</sup>. Technische Entwicklungen, wie die Entwicklung der digitalen Subtraktionsangiografie in den 1980er Jahren wurde durch die Gruppe um Mistretta C.A., Crummy A.B. et al.<sup>5</sup> beschrieben und eröffneten zahlreiche neue Indikationen für die intravaskulären Verfahren (siehe 1.2). Allen gemeinsam ist die Okklusion eines zuführenden Gefäßes oder einer vaskulären Malformation. Als einer der Pioniere in der Kathetertechnik ist Judkins M.P. zu nennen. Die durch Judkins M.P. verwendeten Katheter mit vorgeformten Spitzen ermöglichten eine zuverlässige Sondierung von Koronararterien (<sup>6, 7</sup> zitiert nach<sup>8</sup>). Die industrielle Weiterentwicklung neuer Kathetersysteme und Kontrastmittel ermöglicht mittlerweile die selektive und superselektive Embolisation einzelner Gefäßabschnitte.

Die interventionelle Radiologie hat sich rasch weiterentwickelt und ist aus der heutigen Medizinlandschaft nicht mehr wegzudenken.

### 1.1 Technik und Prinzip der therapeutischen Embolisation

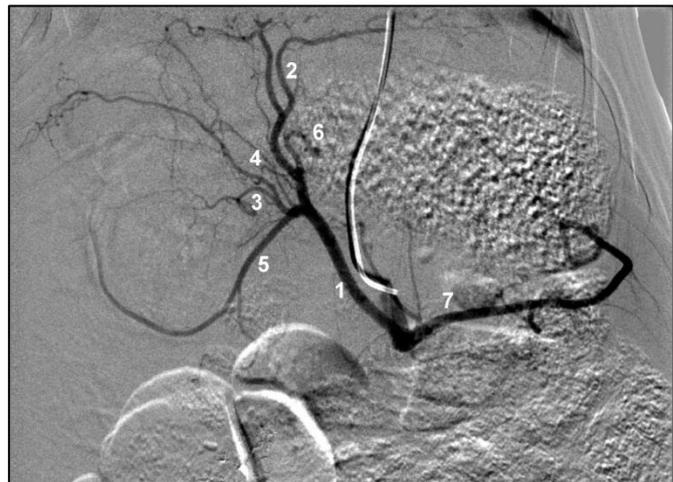
Bei der transarteriellen Embolisation handelt es sich um ein minimal invasives Verfahren. In der Regel erfolgt dieser Eingriff daher in Lokalanästhesie.

Das Verfahren der transarteriellen Embolisation wird unter Bildgebungskontrolle durchgeführt. Bisher wurde die konventionelle Röntgendurchleuchtung als intraprozedurale Bildgebung verwendet. Die Katheterinterventionen können prinzipiell auch in Computertomografie (CT)- oder Magnetresonanztomografie (MRT)-Bildgebung

durchgeführt werden. Zudem erfolgt die obligate Angiografie mit Applikation eines flüssigen Kontrastmittels zum Ausschluss von Kollateralen, Gefäßanomalien und Varianten der Anatomie (siehe Abbildung 1). Ziel dieser Maßnahme ist die Darstellung der Zielgefäße und die Minimierung von Komplikationen und Risiken für den Patienten.

Nach Hautdesinfektion und sterilem Abdecken wird mittels Punktion einer größeren, gut zugänglichen Arterie (A. femoralis; A. subclavia; A. radialis) ein Zugang zum Gefäßsystem geschaffen. Typischerweise werden Schleusensysteme zwischengeschaltet. Diese ermöglichen das Vorführen von Interventionsmaterialien, ohne dass es zu einem Blutrückstrom oder einer Luftembolie kommt. Nach Anlage einer transkutanen Schleuse kann beispielsweise ein röntgendichter Draht als Leitstruktur in das Gefäß vorgeschoben werden. Da körperfremde Materialien eingebracht werden, erfolgt die intermittierende Gabe von gerinnungshemmenden Substanzen. Eine Bildung von Thromben soll hiermit vermieden werden.

Mit einem Draht wird die Zielregion aufgesucht und selektiv das versorgende Gefäß sondiert. Über den Draht lassen sich Interventionskatheter vorführen, welche im Zielgefäß zum Liegen kommen. Einerseits kann der Embolisationskatheter direkt über den Draht vorgeschoben werden. Andererseits unterstützt die Verwendung von Führungskathetern die genaue Positionierung. Hierzu wird durch das Lumen des vorgeschobenen Führungskatheters ein weiterer Katheter mit dem gewünschten Durchmesser eingebracht. Diese Technik wird auch als Koaxialtechnik bezeichnet. Mittels Mikrokathetern mit Außendurchmessern von 1,7 - 2,9 French können kleinste Segmentarterien sondiert werden. Durch diese superselektive Platzierung des Katheters sind aggressivere Embolisationsregime und eine verbesserte Aussparung von vitalem Gewebe möglich. Die Interventionskatheter weisen dabei je nach Hersteller unterschiedliche Materialbeschaffenheiten und Spitzenkonfigurationen auf. Die unterschiedliche Spitzenkrümmung dient hierbei der besseren



(1) A. hepatica communis (2) Lappenarterien aus der A. hepatica sinistra (3) A. hepatica dextra (4) Aa. hepaticae mediae (5) A. gastroduodenalis (6) A. gastrica dextra (7) A. lienalis.

Abbildung 1: Angiografische Darstellung der Leberarterien eines Schweines.

Navigierbarkeit und selektiven Sondierung einzelner Gefäße. Die Außendurchmesser liegen bei Diagnostikkathetern zwischen 4 - 5 French, bei Führungskathetern zwischen 5 - 8 French. In der Regel bestehen diese Katheter aus einem inneren, formstabilen Fasergeflecht und einer äußeren röntgendichten Kunststoffummantelung. Zur verbesserten Handhabbarkeit können die Katheter zusätzlich hydrophil beschichtet sein.

Durch den Embolisationskatheter, der in die tumorversorgenden Arterien vorgeschoben wurde, werden die therapeutischen Substanzen eingebracht. Hierbei kann es sich um emboligene Materialien oder Chemotherapeutika handeln. Im Rahmen der TACE werden beide Materialien kombiniert.

## 1.2 Indikationen der therapeutischen Embolisation

Der Verschluss von Blutgefäßen durch eine transvaskuläre Applikation eines emboligenen Materials wird aus zahlreichen Gründen durchgeführt. Einerseits sind Notfallindikationen, wie akute Blutungen zu nennen. Andererseits wird die transarterielle Embolisation auch elektiv bei Tumoren und Gefäßfehlbildungen angewandt. Zur Anwendung kommen mechanische Verschlusssysteme (Coils, Ballons), sowie Festkörper- oder Flüssigembolisate (siehe 1.5). Insbesondere in der Neuroradiologie werden gefäßokklusive Verfahren bei Gefäßmalformationen oder intrazerebralen Blutungen angewandt. Beim hepatozellulären Karzinom zeigt sich beispielhaft die Bedeutung der Embolisationsverfahren in der Therapie bösartiger Läsionen. Grundlegende Ziele der therapeutischen Embolisation sind (nach Landwehr P., 2008<sup>9</sup>):

- Beendigung und Prophylaxe von Blutungen
- Ausschaltung pathologischer Gefäße und Zirkulation
- Unterbindung von Tumorperfusion (palliativ, kurativ, präoperativ)
- Im Rahmen von Kombinationsverfahren (z.B. TACE)

Im Weiteren sind exemplarisch einige Indikationen näher aufgeführt.

### 1.2.1 Akute Blutungen

Die transarterielle Embolisation besitzt einen besonderen Stellenwert in der Versorgung von konservativ nicht stillbaren akuten Blutungen. Die Embolisation von Blutgefäßen findet beispielsweise Einsatz bei Blutungen im Bereich des Gesichts, des Beckens oder des Abdomens.

Blutungen im Kopf-Hals-Bereich sind häufig durch Gefäßarrosion eines Tumors, Trauma oder ärztliche Maßnahmen wie Operationen oder Antikoagulationstherapien verursacht.

Bei Nasenbluten ohne Trauma steht die Therapie mit Tamponaden und lokalen Maßnahmen zur Blutstillung im Vordergrund. Gelingt dies nicht, kann die selektive Embolisation der A. maxillaris oder der Seitenäste durchgeführt werden. Dieses Verfahren wird dabei unter anderem als Zweitlinientherapie des Erwachsenen durch die französische Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde empfohlen<sup>10</sup>. Jedoch kann es auch beim stumpfen Trauma des Gesichts zu stärksten Blutungen kommen, welche nur selten lebensbedrohlich sind. Zur raschen Blutstillung kann auch in diesen Fällen die Gefäßokklusion mittels transarterieller Embolisation sinnvoll sein<sup>11</sup>.

Im Rahmen eines Polytraumas, kann es grundsätzlich zu einer Verletzung aller Bauch- und Beckenorgane kommen. Am häufigsten kommt es bei Bauchtraumen zu Verletzungen der Leber und der Milz<sup>12</sup>. Gemäss Fodor M. et al. stellt ein nichtoperatives Vorgehen nach einem Leber-/Milztrauma ein sicheres und effektives Therapiekonzept mit Mortalitätsraten unter 2% dar<sup>13</sup>. Die selektive Milzarterienembolisation bei höhergradigen Milzverletzungen mit Nachweis von arteriellen Blutungen kann die Versagensrate eines nichtoperativen Managements reduzieren<sup>14</sup>. Des Weiteren kann die standardmäßige Durchführung von Angiografien bei stumpfen Bauchtrauma die Notwendigkeit der operativen Milzentfernung reduzieren<sup>15</sup>.

Blutungen der Nieren treten durch stumpfe Bauchtraumata, Tumore oder iatrogene Ursachen auf. Sommer C.M. et al. sind der Ansicht, dass die superselektive Nierenarterienembolisation die Blutung sicher und zuverlässig beenden kann<sup>16</sup>. Verglichen mit der Nephrektomie kann die Nierenfunktion, insbesondere bei Einzelnieren, teilweise erhalten werden<sup>17</sup>. Als weitere mögliche Indikationen sind die akuten postpartalen Blutungen<sup>18</sup>, Blutungskomplikationen unter Antikoagulation<sup>19</sup>, Blutungen im unteren Gastrointestinaltrakt insbesondere aus Divertikeln<sup>20</sup>, sowie Arrosionsblutungen bei Tumoren genannt.

Grundlegende Vorteile gegenüber einem chirurgischen Vorgehen sind das geringe iatrogene Trauma, die rasche Rekonvaleszenz und Stabilisierung nach erfolgreicher Therapie. Ein anschließendes chirurgisches Vorgehen ist dabei in der Regel weiter möglich.

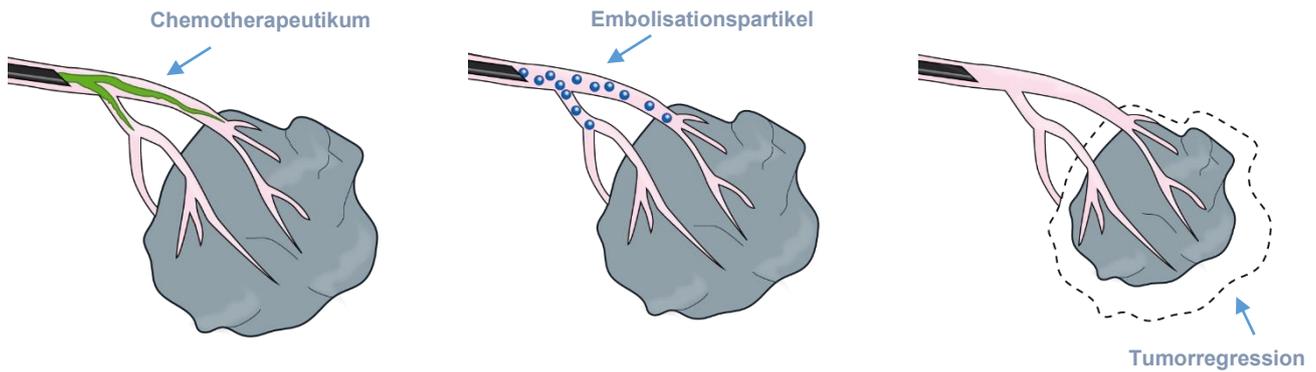


Abbildung 2: schematische Darstellung der Chemoembolisation. (eigene Grafik)

### 1.2.2 Gutartige Tumore

Als gutartige Tumore werden Geschwüre bezeichnet, welche keine Metastasen bilden. Nichtsdestotrotz können diese aus unterschiedlichen Gründen behandlungsbedürftig sein. Leberhämangiome sind die häufigsten gutartigen Tumore der Leber. Selten können Leberhämangiome deutlich an Volumen zunehmen, sodass eine Ruptur droht; bzw. eine Spontanruptur erfolgt. Eine Therapie ist in der Regel erst bei Komplikationen der Hämangiome indiziert, wobei an erster Stelle chirurgische Maßnahmen stehen. Zudem sind die primäre oder präoperative transarterielle Embolisation als effektiv beschrieben<sup>21, 22</sup>.

Des Weiteren ist der häufigste gutartige Tumor des weiblichen Genitaltraktes zu nennen, das Uterusmyom. In Kohortenuntersuchungen findet sich eine Inzidenz in Abhängigkeit der Hautfarbe und dem Alter von 40 - 80 %<sup>23</sup>. In vielen Fällen verursachen Uterusmyome keine Beschwerden, weshalb die tatsächliche Inzidenz wahrscheinlich höher ist<sup>23</sup>. Myome können jedoch auch Schmerzen, Regelbeschwerden, Unfruchtbarkeit, Blutungen und Schwangerschaftskomplikationen verursachen<sup>24</sup>. Als Alternative zur Hysterektomie oder Myomektomie mit hoher Invasivität wurde 1995 erstmals die transarterielle Embolisation von uterinen Arterien genannt (<sup>25</sup> zitiert nach<sup>26</sup>). Als frühe Vorteile sind insbesondere der geringe Blutverlust und die rasche Rekonvaleszenz zu nennen<sup>27</sup>, im Langzeitverlauf sind die Patientenzufriedenheit und Lebensqualität vergleichbar<sup>26</sup>.

In die Aufmerksamkeit ist die Embolisation der Prostata bei benigner Prostatahyperplasie und dem lokalisierten Prostatakarzinom geraten. Aktuell erfolgt vor Allem die transurethrale Resektion, die Laserenukleation oder die chirurgische Entfernung. Im Rahmen der infravesikalen Obstruktion bei benigner Prostatahyperplasie kann die TAE eine nebenwirkungsarme Alternative gegenüber der transurethralen Resektion darstellen<sup>28</sup>. Die

Bedeutung der TAE im Rahmen des Prostatakarzinoms ist aktuell noch nicht abschließend geklärt<sup>29, 30</sup>.

### 1.2.3 Bösartige Tumore

Solide Tumore entwickeln sich aus einer entarteten Zelle, der Tumorstammzelle. In Autopsiestudien wurden kleinste Tumore gefunden, welche keine klinische Relevanz oder Invasivität zeigten<sup>31</sup>. Bei schätzungsweise mehr als einem Drittel aller Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr liegen solche in situ Karzinome der Brust vor<sup>31</sup>. Das kumulative Risiko für eine signifikante Brustkrebserkrankung liegt weltweit jedoch nur bei 5 %<sup>32</sup>. Ebenfalls wurde gezeigt, dass die Übertragung von Mikrometastasen durch Organspende bei klinisch tumorfreien Spendern möglich ist<sup>33</sup>. Bereits 1954 wurde dabei der Begriff „dormant cancer cell“, der schlafenden Tumorzelle, für latente Karzinome geprägt<sup>34</sup>. Die Mechanismen, durch welche die ruhenden Tumorzellen zu invasiven Karzinomen werden können, ist dabei nicht abschließend geklärt. Als mögliche Pathomechanismen für die Tumor-Dormancy wurden der Zellzyklusarrest<sup>35</sup>, die Immunkontrolle<sup>36</sup> und der fehlende Anschluss an das Gefäßsystem (<sup>37</sup> zitiert nach<sup>38</sup>) genannt. Sowohl Primärmanifestationen als auch Tumormetastasen können dabei durch den Übergang ruhender maligner Zellen in progrediente Formen entstehen<sup>39, 40</sup>. Das Tumorstadium erfolgt durch Zellteilung. Tumorzellansammlungen bis zu wenigen Millimetern werden ausschließlich durch Diffusion versorgt. Durch Anschluss an das Gefäßsystem sind maligne Tumore in der Lage eine klinisch relevante Größe zu erreichen. Zudem besteht die Möglichkeit der hämatogenen Absiedelung aus dem Zellverband, der Metastasierung<sup>41</sup>. Bereits vor vielen Jahren beschrieb Folkman J. die Theorie der Tumorangioneogenese durch mediatorvermittelte Interaktion der Tumorzellen mit Gefäßendothelien<sup>42, 43</sup>. Wichtige Mediatoren, welche die Angioneogenese fördern, sind unter anderem VEGF (vascular endothelial growth factor) und FGF (acidic and basic fibroblast growth factor). VEGF wird von den Zellen des Gefäßendothels gebunden und induziert die Ausbildung neuer Gefäße. Die Veränderung des Mikromilieus und Akquisition weiterer Veränderungen des Tumorgenoms führen letztlich zu einer gestörten Balance der Angioneogenese<sup>35</sup>. Der Übergang aus einer ausgeglichenen Lage in eine Neovaskularisation als Grundlage für die Tumordinvasion wird als angiogenic switch bezeichnet (Reviewed durch<sup>44, 45</sup>).

Seit Jahrzehnten werden Forschungsprojekte vorangetrieben, um diesen Mechanismus für eine Tumorthherapie zu nutzen. Einerseits gibt es Erfolge in der medikamentösen Hemmung der Angioneogenese. Andererseits wächst die Zahl der Gefäßokklusionsverfahren, wie der transarteriellen Chemoembolisation (TACE).

Neben der oben genannten Kombinationstherapie lassen sich einige Tumorentitäten auch durch alleinige Embolisation behandeln. Auf Grund der exzellenten Vaskularisation sind insbesondere primäre und sekundäre Knochentumore der intraarteriellen Embolisation zugänglich. Die Embolisation von Knochentumoren erfolgt dabei in der Regel neoadjuvant zur lokalen Blutungskontrolle und um den intraoperativen Blutverlust zu reduzieren<sup>46</sup>. Auch zur primären oder palliativen Therapie kann die transarterielle Embolisation von Knochentumoren erfolgen<sup>47</sup>. Des Weiteren lassen sich Metastasen unterschiedlicher Ätiologie mit Embolisation therapieren<sup>48</sup>. Die Embolisation von Lebermetastasen kann dabei neoadjuvant oder in palliativer Intention erfolgen<sup>48</sup>.

Von hoher Relevanz ist die suffiziente Darstellung der Gefäßversorgung vor der Embolisation (siehe Abbildung 1). Hierdurch sollen Kollateralen dargestellt werden, welche funktionelles Gewebe, wie zum Beispiel das Rückenmark, versorgen. Komplikationsraten sowie der Therapieerfolg lassen sich durch eine zuverlässige prä- und postinterventionelle Gefäßdarstellung beeinflussen<sup>47</sup>.

Insbesondere maligne Lebertumore weisen eine exklusive arterielle Versorgung auf<sup>49</sup>. Einen festen Stellenwert in der Therapie bösartiger Tumore besitzt daher die TACE in der Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) und hat Einzug in die Leitlinien gefunden<sup>50</sup>.

#### 1.2.4 Hepatozelluläres Karzinom

Neben dem Einwandern von malignen Zellen, sogenannter Metastasen, können sich maligne Zellen auch direkt im Lebergewebe entwickeln. Der primäre Leberkrebs geht dabei zu ca. 80 % aus den Leberzellen (hepatozelluläres Karzinom) hervor<sup>51</sup>. Das HCC tritt weltweit auf, jedoch zeigen sich starke geografische Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz. Schätzungsweise 75 % aller Erkrankungsfälle werden dabei in Asien diagnostiziert<sup>32</sup>. Der Altersgipfel liegt dort zwischen dem 30. - 40. Lebensjahr, in Europa zwischen dem 50. - 60. Lebensjahr<sup>52</sup>. Weltweit steht das HCC damit an fünfter Stelle aller bösartigen Tumorerkrankungen bei Männern<sup>32</sup>. Die Prognose hängt vom Krankheitsstadium und somit von der Therapie ab<sup>53</sup>. In einer Übersicht durch Jarnagin W. et al. aus dem Jahr 2010 finden sich 5-Jahres-Überlebensraten nach Resektion von 25 % - 50 %<sup>54</sup>. Die Mortalitätsraten des HCC liegen damit an dritter Stelle aller Malignome weltweit<sup>32</sup>.

Risikofaktoren, sowie einige der Pathomechanismen für die Entstehung von Leberzellkarzinomen sind gut bekannt (Reviewed durch<sup>55</sup>). Die Ursachen zur Entwicklung eines HCC sind mannigfaltig, allen voran stehen Leberzirrhose durch Hepatitis B- und C-Viren, Stoffwechselstörungen wie die hereditäre Hämochromatose, chronischer

Alkoholkonsum, die nicht alkoholische Fettlebererkrankung sowie Schimmelpilzgifte (Aflatoxin B1)<sup>52</sup>.

Die Diagnose kann mittels Bildgebung in der CT, MRT und Sonografie aufgrund des charakteristischen Kontrastmittel- und Wachstumsverhalten gestellt werden. Im Zweifel ist die Biopsie zur histologischen Sicherung empfohlen<sup>50</sup>. Einen wesentlichen Aspekt in der Therapie stellt die irreversible Leberzirrhose dar. Diese verursacht eine Funktionseinschränkung des Organs, welche anhand der Child-Pugh-Kriterien eingeteilt wird. Die nach der Therapie zu erwartende Restfunktion der Leber entscheidet maßgeblich über den Therapieansatz. Für einige Patienten kommt auf Grund des vorgeschädigten Lebergewebes oder der Tumorgröße keine primäre Resektion in Frage. In dem Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-System wird die Leberfunktion, wie auch die Anzahl und Verteilung der Leberherde berücksichtigt. Entsprechend gilt das Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-System als Standard zur Einteilung in stadiengerechte Therapiegruppe<sup>56</sup>.

Als kurative Therapie bei nichtresezierbarem Primärherd kommt die Lebertransplantation in Betracht. Die Transplantationsindikation wird dabei anhand der Milan-Kriterien festgelegt<sup>52</sup>. Entsprechend der Angaben von Eurotransplant warteten Ende 2018 in Deutschland mehr als 850 Patienten auf eine passende Spenderleber<sup>57</sup>. Um bei Patienten mit HCC einem Tumorprogress unter dieser Wartezeit entgegenzuwirken, kann das sogenannte Bridging-Verfahren angewandt werden. Um erstmals die Indikationskriterien nach Milan zu erfüllen, kommt das Down-Staging in Betracht. Hierbei soll die Tumorgröße reduziert werden. Die Patienten werden wiederholt mittels lokoregionärer Verfahren, wie z.B. der TACE behandelt, bis ein passendes Spenderorgan zur Verfügung steht<sup>58</sup>.

## 1.2 Limitationen und Risiken der transarteriellen Embolisation

### 1.2.1 Kontraindikationen

Die Patientenselektion für Embolisationsverfahren richtet sich nach der Grunderkrankung, den potentiellen Komplikationen, sowie dem zu erwartenden Therapieerfolg. Sowohl patientenspezifische, als auch verfahrensspezifische Kontraindikationen sind zu nennen. Die Ablehnung durch den Patienten, floride Infektionen, Blutungsneigung und Zweittumore mit schlechter Prognose stehen einer Intervention entgegen. Ebenfalls sollte bei hochgradig eingeschränkter Organfunktion von einer Embolisation abgesehen werden, da das Organversagen drohen kann. Die Embolisierungen erfolgen unter Kontrolle bildgebender Verfahren. In der Regel findet die Applikation unter Röntgendurchleuchtung in DSA-Technik oder in der CT statt. Insbesondere bei Kindern, Schwangeren oder Patientinnen mit

Kinderwunsch sollte die Strahlenbelastung dabei kritisch betrachtet werden. Zur Angiografie und Kontrolle der Perfusion wird klassischerweise jodhaltiges Kontrastmittel intravenös oder intraarteriell appliziert. Eine hochgradige Nierenfunktionseinschränkung, Schilddrüsenerkrankungen oder Allergien stellen daher alltagsrelevante Kontraindikation dar.

### 1.2.2 Komplikationen

Die Komplikationen der Embolisation lassen sich orientierend in allgemeine und spezifische Aspekte gliedern. Häufigkeit und Schwere der allgemeinen Komplikationen hängen dabei von der Grunderkrankung, dem Zugangsweg, der Untersuchungsdauer und der Erfahrung des interventionellen Radiologen ab<sup>59</sup>. Allgemeine Komplikationen sind Dissektionen und Läsionen der Gefäßwand, Ausbildung arteriovenöser Fisteln, Hämatome an der Einstichstelle und Infektionen<sup>59</sup>.

In Abhängigkeit der verwendeten Materialien besteht die Gefahr von spezifischen Komplikationen. Bei unbemerkter fehlerhafter Lage des Katheters sowie hohem Gefäßwiderstand kann es zu einem Reflux oder der Verschleppung von Embolisationsmaterial in vitales Gewebe kommen. Es besteht daher die Gefahr der inzidentellen Ischämie anderer Organe bei verzögertem Abbruch der Applikation. Bei relevanter Organischämie droht ein Funktionsverlust, zum Beispiel das Leberversagen oder spinale, zerebrale Läsionen<sup>59</sup>. Bei intraprozeduralem Verdacht auf eine Flussbehinderung oder sichtbarem Kontrastmittelreflux ist die Applikation daher sofort abbrechen.

Die Verschlussebene ist die Gefäßhöhe, auf welcher der Verschluss erfolgen soll. Diese kann durch die Wahl des Embolisationsmaterials und des entsprechenden Katheters definiert werden. Bei hohem Applikationsdruck oder inadäquater Partikeldimensionierung kann es zu dem sogenannten Shunting kommen. Hierbei gelangt das Embolisationsmaterial in die nachfolgenden Gefäßabschnitte mit drohender Verschleppung oder unzureichendem therapeutischem Erfolg<sup>9</sup>. Das Risiko des Embolisatdurchtritts ist bei partikulären gegenüber flüssigen Materialien geringer, da hier die Verschlussebene durch die Auswahl des Partikeldurchmessers definiert werden kann. Als materialspezifische Komplikationen sind insbesondere der Katheterverschluss sowie die Katheterverklebung zu nennen.

### 1.3 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die ersten Chemoembolisationen von inoperablen Lebertumoren wurden bereits 1974 durch Doyon D. et al. und 1983 durch Yamada R. et al.<sup>(60, 61 nach<sup>62</sup>)</sup> beschrieben. Sowohl die TACE als auch die TAE bieten eine Lebensverlängerung beim nicht resektablen HCC<sup>63</sup>.

<sup>64</sup>. Heute hat sich die TACE daher als eine Standardtherapie in der Behandlung des intermediären HCC etabliert und ist fester Bestandteil der Leitlinien<sup>50, 65</sup>. Des Weiteren kann die TACE in speziellen Fällen bei nicht resektablen, kolorektalen Lebermetastasen ein Überlebensvorteil bieten<sup>48</sup>. Generell kann die TACE durch Downsizing von Lebermetastasen unterschiedlicher Entitäten ein ablatives Vorgehen möglich machen<sup>66</sup>. Die transarterielle Chemoembolisation folgt in ihrem technischen Vorgehen dem oben genannten Prinzip. Im Vergleich zur reinen Embolisation wird bei der TACE zusätzlich ein Chemotherapeutikum angewandt. Als bisheriger Standard gilt die Beimischung von Doxorubicin oder eines Platinderivates zu einem flüssigen Embolisationsmaterial (z.B. Lipidol®) und wird als konventionelle TACE (cTACE) (siehe Abbildung 2) bezeichnet. Mittlerweile stehen auch zahlreiche partikelhaltige Embolisationsmaterialien zur Verfügung (z.B. PVA, Gelatineschwamm). Konventionell wird das Embolisationsmaterial mit dem Chemotherapeutikum vermischt oder sequenziell appliziert. Die TACE mit Drug-Eluting-Beads (DEB-TACE) stellt somit eine neue Entwicklungsrichtung dar. Hierzu werden Mikrosphären mit einem Chemotherapeutikum beladen, um eine kontinuierliche Abgabe des Wirkstoffes im Tumor zu gewährleisten<sup>67, 68</sup>. Die Wirkdauer wird dabei durch die Partikeldegradationszeit, sowie die Wirkstoffdosierung definiert<sup>67</sup>. Für stärkehaltige Partikel (DSM-TACE) liegt die Halbwertszeit zum Beispiel bei 40 Minuten<sup>69</sup>. Als Beispiel dieses Verfahrens sind DC-Beads® (Fa. Terumo, Japan) zu nennen. Diese Polyvinylalkoholpartikel sind mit Doxorubicin beladen und stellen eine Kombination etablierter Materialien dar. Die kontinuierliche und lokoregionäre Abgabe des Chemotherapeutikums durch DEBs kann somit eine Reduktion der systemischen Nebenwirkung verglichen zur cTACE bedeuten<sup>70</sup>. In Bezug auf die Embolisationsmaterialien und Protokolle gibt es aktuell keinen allgemeingültigen Standard. Die Wirksamkeit von partikulären Embolisationsmaterialien gegenüber Emulsionen für die TACE ist aktuell weiterhin Forschungsgegenstand.

Das Vorgehen bei der cTACE ist hier schematisch gezeigt (siehe Abbildung 2):

- Sondierung und Vorlage des Embolisationskatheters
- Initiale Embolisation (Verschluss des Kapillarbettes, z.B. mit Lipidol®)
- Langsame Applikation des Chemotherapeutikums
- Abschließend optional erneute Embolisation

Die gefäßokklusive Wirkung im Rahmen der TACE bei HCC hält zeitlich begrenzt an. Jedoch sind die Gewebehypoxie und die lokal hochdosierte zytotoxische Wirkung

synergetisch. Durch die spezifischen Eigenschaften der TACE kann somit eine gute Tumorkontrolle unter Reduktion der systemischen Nebenwirkungen angestrebt werden. Durch die TACE sind die oben genannten allgemeinen Nebenwirkungen möglich. Zusätzlich treten spezifische Nebenwirkungen durch das Chemotherapeutikum auf. Antiemetika und Analgetika sind als Komedikation notwendig. Bei vorbestehender Organfunktionsstörung kann es nachfolgend zu einer Verschlechterung bis zum Organversagen kommen. Diese Komplikation soll durch eine superselektive Applikation mit Aussparung vitalen Gewebes reduziert werden.

## 1.4 Embolisationsmaterialien

### 1.5.1. Materialien und Entwicklung

Die Wahl des Embolisationsmaterials erfolgt entsprechend der Pathologie des zu behandelnden Organs, sowie der gewünschten Dauer des Gefäßverschlusses<sup>4</sup>. Durch die Wahl eines geeigneten Embolisationsmaterials lässt sich gezielt die Verschlusssebene definieren. Aktuell stehen diverse okkludierende und thrombogene Substanzen zur Verfügung. Die gängigen Verschlusssebenen liegen zwischen wenigen Millimetern bei Coils und um 150 µm Gefäßdurchmesser bei Partikeln<sup>9</sup>. Für große Gefäße kommen selbstexpansive Spiralen (sogenannte Coils) und Geflechte (z.B. Amplatzer Plug®, AGA Medical, USA) in Betracht<sup>4, 71</sup>. Auf diese bedeutsame Gruppe wird hier jedoch nicht weiter eingegangen.

Im Rahmen der Tumorthherapie ist ein zuverlässiger Gefäßverschluss gewünscht. Das Embolisationsmaterial kann über Mikrokatheter selektiv und superselektiv in die kleinsten Tumorgefäße eingebracht werden. Daher ist eine optimale Kathetergängigkeit wünschenswert. Die Wahl des Materials, der Materialdurchmesser und die Injektionsgeschwindigkeit können dabei einen Einfluss auf die Verschlusssebene haben<sup>72</sup>. Bei zu geringem Embolisatdurchmesser kann es zum oben genannten arteriovenösen Shunting, einem Reflux oder einer Verschleppung kommen. Für den durchführenden Radiologen ist daher die sichere intraprozedurale Lokalisierbarkeit hilfreich. Aktuelle Embolisationspartikel können nicht direkt dargestellt werden. Die flüssigen Kontrastmittel ermöglichen lediglich einen indirekten Nachweis. Die direkte Sichtbarkeit bieten folglich nur Materialien mit intrinsischen Kontrasteigenschaften.

In den Anfangsjahren der Embolisationstherapien wurden biogene Materialien wie Blutkoagel, Faszienmaterial oder auch Silikonpfropfen verwendet<sup>73</sup>. Entsprechend den klinischen Bedürfnissen stehen aktuell eine Vielzahl unterschiedlicher

Embolisationsmaterialien mit spezifischen Vor- und Nachteilen zur Verfügung<sup>4, 73</sup>. Als flüssige Embolisationsmaterialien sind einerseits adhäsive Materialien, wie Zein-Alkohollösungen (Ethibloc®, Johnson & Johnson Medical, USA), Acrylate (n-butyl Cyanoacrylate (n-BCA) Histoacryl®, B-Braun, Deutschland) in Verwendung. Andererseits sind nicht adhäsive Materialien, wie Ethylen-Vinyl-Alkohol-Copolymere (ONYX®, Covidien-Medtronic, Irland) und Ethanol, zu nennen. Das Prinzip der alkoholischen Embolisationsmaterialien besteht dabei in den zytotoxischen Eigenschaften, welche eine Gefäßwandklerose induzieren. Gewebekleber führen zu Okklusion durch intravaskuläre Präzipitation oder temperaturabhängige Polymerisation (Cyanoacrylate). Lipidol® ist jodiert und weist daher eine gewisse Röntgendichte auf. Allen flüssigen Embolisationsmaterialien gemein ist die schwierige Steuerbarkeit der Verschlussebene. Für Lipidol findet sich zudem ein rascher Auswascheffekt<sup>22</sup>. Therapieerfolge sind ausserdem abhängig vom Geschick und der Erfahrung des Anwenders<sup>74</sup>. Grundsätzlich bieten Festkörperpartikel gegenüber flüssigen Materialien den Vorteil vordefinierter Durchmesser und Streubreiten. Flüssigembolisate dahin gegen zeigen eine geringe Viskosität und somit auch bei komplexer Gefäßanatomie anwendbar<sup>75</sup>. Zu Beginn der Entwicklung von Festkörperpartikeln standen vor allem unregelmäßig geformte, nichtsphärische Substanzen zur Verfügung. Eines der ersten technisch hergestellten Embolisationsmaterialien waren Gelatineverbindungen (Gelfoam®, Upjohn, USA), welche durch ihre schwammartige Struktur eine geringere Stabilität, ein erhöhtes Risiko einer Katheterokklusion oder Verschleppung aufwiesen<sup>76</sup>. Mit der Entwicklung von Polyvinylalkohol (PVA) standen formstabile Partikel zur Verfügung, welche durch das Expansionsverhalten eine sichere Okklusion ermöglichten<sup>77</sup>. In der weiteren Entwicklung wurden kalibrierte Mikrosphären entwickelt, wodurch die Größenhomogenität optimiert werden konnte<sup>78</sup>. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die Entwicklung von polymerisierten Partikeln unter Verwendung von HEMA (Hydroxyethylmethacrylat)<sup>79</sup> und MMA (Methylmethacrylat)<sup>80, 81</sup> dar. Mehrere Hersteller bieten aktuell sphärische Mikropartikel in zahlreichen Größenstufen (100 - 1200 µm, Abstufungen 200 µm) für spezifische Anwendungszwecke an (z.B. BeadBlock®, BTG International).

Seit einigen Jahren werden Partikel entwickelt, welche einen intrinsischen, direkten Kontrast in der Bildgebung aufweisen. Es wurden zahlreiche zur Embolisation geeignete, röntgendichte Partikel beschrieben<sup>80-85</sup>. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit der MRT wurden zudem Embolisationsmaterialien mit intrinsischem Kontrast durch Gadolinium<sup>86</sup> und Eisenoxid<sup>87, 88</sup> entwickelt. Partikel welche sowohl radiografisch als auch in der MRT direkt

sichtbar sind, wurden erstmals durch Bartling S. et al. im Jahr 2011 beschrieben<sup>89</sup>. Seither wurden unter anderem Studien vorangetrieben welche multimodal sichtbare Partikel mit Lipiodol-Holmiumkontrast<sup>90</sup>, sowie die Kombination von Bariumsulfat und Eisenoxid<sup>91, 92</sup> verwendeten.

### 1.5.2. Neuartige Partikel – Herstellungsverfahren

Auf Grundlage der Arbeiten und in Zusammenarbeit des chemischen Instituts der Bar-Ilan-Universität (Ramat Gan, Israel) mit dem Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung (Fraunhofer-IPA, Mannheim) und dem Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin Mannheim (IKRN, Universitätsmedizin Mannheim) wurden erstmals multimodal sichtbare Partikel entwickelt<sup>80, 81, 89</sup>. Für die neuartigen Partikel wurden die Röntgenkontrasteigenschaften von Jod mit der MRT-Detektierbarkeit von Eisenoxid ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) kombiniert. Zur Entwicklung wurden Makropartikel mit Durchmessern zwischen 40 - 200  $\mu\text{m}$  erzeugt. Die Synthese und Charakterisierung von röntgendichtem MAOETIB (2-methacryloyloxyethyl [2,3,5]-triiodobenzoate) wurde durch Davy K.W. et al. im Jahr 1997 beschrieben<sup>93</sup>. Die Arbeitsgruppe um Aviv A., Hagit A. et al. optimierte das Verfahren der MAOETIB-Copolymerisation, wie im Folgenden beschrieben<sup>81, 94</sup>. Glycidylmethacrylat (GMA) wird dabei mit den MAOETIB-Monomeren zu einer Suspension verrührt. Unter Erhitzung entstehen die Polymerverbindungen (pMAOETIB-GMA). Ab einer kritischen Länge fallen diese als Präzipitate aus und bilden nach der Gefriertrocknung den Kern der Mikro-/Nanopartikel. In einem weiteren Schritt werden die so entstandenen Partikel mit  $\text{FeCl}_2[4\text{H}_2\text{O}]$  und  $\text{NaNO}_2$  inkubiert<sup>94, 95</sup>. Im alkalischen Milieu kristallisiert das Eisenoxid an der Partikeloberfläche aus. Durch Wiederholung dieses Schrittes reichern sich so die MRT-kontrastgebenden Eisenoxidmoleküle an. Die Charakterisierung und Optimierung der Kathetertgängigkeit durch Zugabe von Albumin wurde bereits durch Budjan J. beschrieben<sup>95</sup>. Nebst der oben genannten Suspensionspolymerisation sind die Emulsionspolymerisation und Sprühpolymerisation als konventionelle Verfahren zu nennen. Die Emulsionspolymerisation unterscheidet sich zur Suspensionspolymerisation durch die Polymerisationsreaktion innerhalb der wässrigen Phase, hierzu bedarf es gewisser Hilfssubstanzen (Kolloide; Tenside)<sup>96</sup>. Bei der Sprühpolymerisation werden vorbestehende Polymere durch feinste Düsen vernebelt und in einem Heißluftstrom zu Partikeln ausgehärtet. Eine weitere Möglichkeit stellt das Mahlen von Polymerblöcken dar. Alle konventionellen Verfahren haben gemeinsam, dass der Partikeldurchmesser einer relativ großen Streubreite unterliegt<sup>97</sup>. In den Gemischen kann der Partikeldurchmesser nur in

einem geringen Maße durch die Reaktionsdauer und Substratkonzentration gesteuert werden. Das entstandene Endprodukt muss daher anschließend durch ein Porenfilter gesiebt werden. Je nach Wahl des Verfahrens besteht ein hoher zeitlicher oder technischer Aufwand, zudem ist die definierte Partikelgröße aus technischen Gründen limitiert<sup>97</sup>.

Die Arbeitsgruppe um Reis C. und Nguyen T. des Fraunhofer- Instituts in Mannheim hat mittels eines patentierten Mikrofluidikverfahrens die Partikelherstellung weiter optimiert<sup>98, 99</sup>. Dieser patentierte Prozess der Polymerisation erfolgt in einem geschlossenen System und kann voll-automatisiert ablaufen. Ein Flüssigkeitsstrom im Zentralkanal wird durch einen Hüllströmung beschleunigt, wobei es zu einem Abtropfen der Partikel kommt. Anschließend werden die Partikel mittels UV-Bestrahlung polymerisiert und ausgehärtet. Durch Anpassung der Strömungsgeschwindigkeiten wird die Passagezeit variiert. Es können daher Partikel mit Durchmessern von 20 - 2000 µm hergestellt werden, die Abweichung liegt lediglich bei ±3 - 5 % von der mittleren Zielgröße, die maximale Produktionsgeschwindigkeit liegt bei 500 Partikeln pro Sekunde<sup>98, 99</sup>. Sowohl mittels Dispersion, als auch durch Mikrofluidik produzierte Partikel fanden Einsatz in den hier beschriebenen Versuchen.

### 1.5.3. Weitere Entwicklung der letzten Jahre

Häufig liegen komplexe Gefäßanatomien von Tumoren sowie chirurgische Kontraindikationen vor. Die katheterselektive Tumorembolisation bietet daher eine sichere Therapieoption für zahlreiche Erkrankungen. Mit der digitalen Subtraktionsangiografie hat sich ein zuverlässiges Verfahren zum Gefäßtracking und zur interventionellen Therapie unter Sicht etabliert<sup>5</sup>. Durch die Entwicklung von Kathetern mit unterschiedlichen Durchmessern und Konfigurationen ergibt sich ein breites Einsatzgebiet. Aktuell bieten Hersteller kleinste Mikrokatheter bis minimal 2,0 French Außendurchmesser (Progreat Alpha®, Terumo Medical Co., USA) für Embolisationen (max. 500 µm Partikel) an<sup>100</sup>.

Wesentliche Grundlage einer gezielten, selektiven Tumorgefäßokklusion stellt eine suffiziente Bildgebung des Tumorgewebes dar. Sowohl die kontrastverstärkte Computertomografie als auch die MRT eignen sich, um Tumorgewebe bildmorphologisch zu charakterisieren und das HCC zu diagnostizieren<sup>101</sup>. Vorteile der MRT sind Einsparung ionisierender Strahlung, optimale Weichteildarstellung<sup>101</sup> und eine hohe Sensitivität in der Diagnostik des HCC<sup>102</sup>. Trotz technisch höherem Aufwand zeigt die MRT eine gewisse Überlegenheit gegenüber der CT in Bezug auf die Differentialdiagnostik von Lebertumoren<sup>103</sup>. Die Durchführung intravaskulärer MRT-Interventionen ist durch die Entwicklung von MRT-tauglichen Materialien möglich geworden<sup>104</sup>. Insbesondere wurde MRT-steuerbare Kathetersysteme beschrieben<sup>105, 106</sup>. Zur Optimierung der Nachteile jeder

Modalität und der zeitsynchronen Bildgebung werden daher Hybrid CT/MRT diskutiert<sup>107, 108</sup>.

### 1.5 Vorteile neuartiger Partikel

Aktuell gängige Embolisationsmaterialien (Gelatine/PVA/Mikrosphären) lassen sich nur indirekt durch Zugabe von Kontrastmitteln darstellen. Neuartige Partikel mit direkter Sichtbarkeit bieten daher zahlreiche Vorteile. Zum Beispiel lässt sich die Partikelapplikation unmittelbar in der Bildgebung darstellen. Drohende Komplikationen wie arteriovenöses Shunting oder Reflux könnten detektiert und die Injektion rechtzeitig unterbrochen werden<sup>95</sup>. Der Embolisierungserfolg wird bisher durch ein abschließendes konventionelles Angiogramm oder durch Beimischung iodhaltiger Lösungen in der CT dargestellt, die Embolisatdosierung erfolgt kalkuliert. Mit direkt sichtbarem Material könnte der Grad der Embolisierung in Echtzeit dargestellt werden. Eine intraprozedurale Kontrolle des Embolisationsausmaßes hat dabei Einfluss auf das onkologische Ergebnis<sup>109</sup>.

Durch die unmittelbare Sichtbarkeit könnten konventionelle Kontrastmittel eingespart werden, insbesondere bei Komorbiditäten (z.B. Niereninsuffizienz) würden unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden. Eine Verlagerung der Intervention und der Verlaufskontrollen in die MRT ist durch den Eigenkontrast denkbar. Folglich ließe sich die Strahlenbelastung reduzieren. Entsprechend einer Übersicht von Facciorusso A. gibt es aktuell keinen sicheren Konsens bezüglich der Vorteile und Indikationen partikulärer Embolise (DEB-TACE) gegenüber konventionellen Verfahren (cTACE) in der Chemoembolisation des HCC<sup>110</sup>. Die Entwicklung eines multimodal sichtbaren Festkörperembolisats knüpft daher an offene Fragestellungen an und ergänzt aktuelle Konzepte durch die Eigenschaft der direkten Darstellbarkeit von Partikeln.

### 1.6 MRT-Sequenzen und Kontrastmittel

In der hier durchgeführten Studie wurden T1- und T2\*-gewichtete Sequenzen beurteilt. Entsprechend den physikalischen Prinzipien stellen sich die Partikel in den Sequenzen unterschiedlich dar<sup>111</sup>.

Durch die Anregung mittels eines Hochfrequenzimpulses erfolgt eine Ausrichtung der Spins senkrecht zu den Hauptfeldlinien des statischen Magnetfeldes. Nach Beendigung des Radiofrequenzpulses kommt es zur Relaxation, einer Zurückstellung der Spins in ihre Ausgangspositionen entlang der longitudinalen Magnetvektoren. Die Zeit nach der 63 % der ursprünglichen Längsmagnetisierung wieder erreicht ist, wird als T1-Relaxationszeit

bezeichnet<sup>111</sup>. Im gleichen Moment kommt es zu einer Dephasierung der Spinvektoren in der Transversalebene. Die T2-Zeit beschreibt dabei die Unterschiede des Signalabfalles in dieser Ebene<sup>111</sup>. Sowohl die T1- und T2-Zeit lassen Rückschlüsse auf die Protonendichte, insbesondere der Wasserstoffatome, zu und sind somit eine gewebespezifische Konstante. Durch alternierende Zeiten zwischen zwei Anregungspulsen und Variation des Magnetfeldes lassen sich Bildgewichtungen nach T1 und T2 durchführen<sup>112</sup>. Zusätzlich zeigen sich Veränderungen der T2-Zeit durch externe Einflüsse, wie lokaler Magnetfeldinhomogenitäten. Diese Effekte lassen sich mit T2\*-gewichteten Sequenzen sensitiv darstellen<sup>113</sup>.

Eisenoxidverbindungen führen, stärker als Gadoliniumverbindungen, zu lokalen Magnetfeldinhomogenitäten im MRT mit Beeinflussung der T1-/T2-Relaxationszeiten<sup>114</sup>. Der Einfluss auf die Relaxation ist dabei konzentrations- und magnetfeldabhängig<sup>114</sup>. Bei sehr kleiner Korngröße weisen ferromagnetische Partikelsuspensionen ein übermäßig starkes magnetisches Einzelmoment auf, den sogenannten Superparamagnetismus<sup>115</sup>. Diese führen zu mikroskopischen MRT-Magnetfeldinhomogenitäten, was als kontrastgebende Eigenschaft für Embolisationspartikel Verwendung findet<sup>114</sup>. In der klinischen Praxis finden daher kontrastmodulierende Substanzen mit (super-)paramagnetischen Eigenschaften Anwendung. Der paramagnetische Effekt beschreibt dabei die Ausrichtung magnetischer Einzelmomente entlang der Feldlinien eines äußeren Feldes. Es kommt dabei zu einer Verdichtung der Feldlinien mit einer Verstärkung des lokalen Magnetfeldes. In Abhängigkeit der Teilchengröße und Temperatur verlieren diese nach Entfernung des äußeren Magnetfeldes die magnetische Ausrichtung aufgrund der thermischen Grundbewegung. Bei Paramagneten ist in der Ausgangslage die magnetische Summe Null, nach Anlegen eines äußeren Feldes erfolgt jedoch eine starke, gleichgerichtete Magnetisierung<sup>115</sup>. Ferromagneten hingegen können eine Spontanmagnetisierung aufweisen<sup>115</sup>.

Am häufigsten finden gadoliniumhaltige Kontrastmittel Anwendung. Zur Beurteilung der Sicherheit dieser Kontrastmittel wird die Einteilung in makrozyklisch und linear durch die European Medicines Agency verwendet<sup>116</sup>. Gadolinium ist in elementarer Form hochtoxisch, weswegen zur Verwendung in der Humanmedizin ausschließlich hochstabile Chelatkomplexe zugelassen sind<sup>117</sup>. Entgegen der Annahme einer nahezu hundertprozentigen Chelatstabilität und vermeintlich sicherer Arzneimittel, zeigen Studien eine gehäufte Anreicherung von Gadolinium im Gehirn nach wiederholten Kontrastmittelgaben<sup>118</sup>, sowie eine potentielle Neurotoxizität<sup>119</sup>. Die klinische Relevanz der

Anreicherung ist aktuell wissenschaftlicher Diskussionspunkt. Durch die European Medicines Agency wurde die Zulassung einiger gadoliniumhaltiger Kontrastmittel auf Grund dieser potentiellen Toxizitäten jedoch bereits widerrufen<sup>116</sup>.

Seit der Erstbeschreibung im Jahr 2000<sup>120</sup> ist die nephrogene systemische Fibrose (NSF) pathogenetisch nicht abschließend geklärt. Ursächlich wird die wiederholte Gadolinium-Kontrastmittelgabe gesehen<sup>121</sup>. Insbesondere lineare Kontrastmittel<sup>122</sup>, sowie die eingeschränkte Nierenfunktion werden als Risikofaktoren für die Ausbildung einer NSF genannt<sup>121</sup>. Nach Anpassung der Richtlinien, Berücksichtigung der Nierenfunktion und Einschränkung der Zulassungen sind die Zahl der assoziierten Neuerkrankungen drastisch zurückgegangen. Aktuell sind keine neuen Fälle einer Gadolinium-assoziierten nephrogenen systemischen Fibrose bekannt geworden<sup>122</sup>. Die NSF ist sehr selten, daher lassen sich Gadolinium-Kontrastmittel unter Berücksichtigung der Kontraindikationen im Vergleich zu jodhaltigen Kontrastmitteln nach aktuellem Wissensstand als nebenwirkungsarm bezeichnen.

Die MRT-Kontrastmittel lassen sich zudem als signal- und nicht-signalgebende Substanzen unterscheiden. Als signalgebende, MRT-hyperintense, Kontrastmittel sind Fluor-Verbindungen (<sup>19</sup>F-MRT) zu nennen. Diese eignen sich durch die Aufnahme in immunkompetente Zellen zur Darstellung von Entzündungsreaktionen<sup>123</sup>. Als weiteres sind Manganverbindungen zu nennen, finden jedoch selten Anwendung. Mangan-Dipyridoxyl-Diphosphat (Teslascan®) zur Kontrastverstärkung von Lebermetastasen hat aktuell keine Zulassung in der EU.

Eisenoxid führt durch die paramagnetischen Eigenschaften zu lokalen Inhomogenitäten und somit zu einer Signalauslöschung in T1-/T2\*-gewichteten Aufnahmen. Eisenoxidhaltige Partikel mit MRT-Kontrast können sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie verwendet werden. Die gängigen eisenoxidhaltigen Partikel werden entsprechend der Größe klassifiziert als USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide < 50 nm)<sup>124</sup>, MION (monocrystalline iron oxide nanoparticles, 8 - 20 nm)<sup>125</sup>, SPIO (superparamagnetic iron oxide) oder MPIO (micrometer-sized iron oxide particles, 0,9 - 8 µm)<sup>126</sup>.

Die orale Anwendung von SPIO-Partikeln wurde zur Darmkontrastierung durch Lönnemark M. et al. beschrieben<sup>127</sup>. Sogenannte USPIO-Nanopartikel sind sphärische Partikel bis 50 nm und können intravenös appliziert werden. Durch die geringe Partikelgröße ist die Migration durch Kapillarwände möglich<sup>124</sup>. Hierdurch lassen sich beispielsweise Lymphknotenmetastasen (Combidex®)<sup>128</sup>, und Leberläsionen<sup>129</sup> darstellen.

Zur Embolisationstherapie werden in der Regel große, okkludierende Partikel verwendet. In dieser Arbeit wurden eisenoxidhaltige sphärische Mikropartikel untersucht (> 20 µm).

## 1.7 Zielsetzung dieser Arbeit

Im Rahmen der Zusammenarbeit zwischen der Bar-Ilan-Universität (Ramat Gan, Israel), dem Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung (Fraunhofer-IPA, Mannheim) und dem Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin Mannheim (IKRN, Universitätsmedizin Mannheim) wurden neuartige multimodal sichtbare Partikel entwickelt und hergestellt<sup>89, 94, 97</sup>. Diese Partikel wurden dabei in zwei unterschiedlichen Verfahren produziert. Neuartig an diesen Partikeln sind die direkten Kontrasteigenschaften in mehreren bildgebenden Modalitäten gleichzeitig. Die neuesten Herstellungsverfahren ermöglichen eine engere Größenverteilung der Partikeldurchmesser. Einerseits bietet dies Vorteile für die zielgerichtete, superselektive Embolisation. Andererseits kann dies Einfluss auf den intrinsischen Partikelkontrast haben.

Die Eigenschaften der Sichtbarkeit in vitro wurden durch Budjan J. et. al. bereits untersucht und charakterisiert<sup>95</sup>. Zudem lagen Versuche zur Anwendbarkeit der kathetergestützten Embolisation an kleineren Säugetieren, wie Kaninchen, vor<sup>98</sup>. In den nun durchgeführten Experimenten sollte die Anwendbarkeit der neuartigen Partikel im Großtierversuch erprobt werden. In den hier beschriebenen Versuchen kamen Materialien und Katheter zum Einsatz, wie sie täglich in der Humanmedizin verwendet werden. Die Beurteilung der Kontrasteigenschaften im Großtierversuch erfolgten anhand radiologischer CT- und MRT-Standardprotokolle. Großtierversuche ermöglichen somit aufgrund vergleichbarer Gefäßanatomien und Organvolumina direkte Rückschlüsse auf die technische Umsetzbarkeit am Menschen.

In den bisherigen Embolisationsverfahren werden Kontrastmittel und emboligene Substanzen sequentiell oder gleichzeitig appliziert. Ein intrinsischer Kontrast könnte die direkte Darstellung der Embolisatpartikel ermöglichen. Einerseits könnten Komplikationen wie Shunting oder eine Partikelverschleppung unmittelbar dargestellt und die Applikation umgehend gestoppt werden. Die Patientensicherheit ließe sich dadurch verbessern. Andererseits wären zusätzliche systemische Kontrastmittelapplikationen reduzierbar. Durch eine enge Größenverteilung der Partikel ließen sich zielgerichtet definierte Gefäßebenen verschließen. Eine verbesserte Steuerbarkeit durch die direkte Sichtbarkeit und die definierten Verschlussebenen würde zahlreiche Einsatzmöglichkeiten eröffnen, auch bei benignen Erkrankungen. Im Rahmen der Chemoembolisation sind bereits

Therapiekonzepte mit wirkstoffbeladenen Partikeln etabliert (z.B. DC-Beads®). Durch Verlaufskontrollen mit direkter Partikeldarstellung wäre somit eine Überwachung der Therapieeffizienz möglich und die Degradation und Auswaschung darstellbar.

Einen weiteren wesentlichen Aspekt bietet der intrinsische Kontrast in der MRT. Sowohl die Applikation als auch die Verlaufskontrollen wären daher in einer röntgenfreien Umgebung denkbar. Die Anwendung bei Risikogruppen (z.B. Kinder, Schwangere) und die relevante Einsparung von Strahlung stellen weitere mögliche Vorteile dar.

Ziel dieser Arbeit war es daher einerseits zu zeigen, dass die Partikel einen bildmorphologisch und histologisch nachweisbaren Gefäßverschluss in vivo auslösen. Andererseits erfolgte die Beurteilung der intrinsischen Sichtbarkeit in den Modalitäten Fluoroskopie, Computertomografie und Magnetresonanztomografie. Zudem wurde die Anwendbarkeit des neuartigen Embolisationsmaterials beurteilt.

## **2. Material und Methoden**

### 2.1 Versuchstiermodell

In den vorhergehenden Studien zur Embolisation mit den neuartigen Partikeln wurde bereits mit Versuchstieren gearbeitet. Die ersten Untersuchungen fanden in Kleintiermodellen, mit Kaninchen oder Ratten, statt<sup>95, 98</sup>. Die Erprobung der multimodal sichtbaren Partikel aus konventionellen und neuen Herstellungsverfahren an größeren Organismen stand bisher aus. Für diesen weiteren Ansatz wurden 4 deutsche Hausschweine (*Sus scrofa domesticus*) untersucht. Die Tiere stammten aus einer Tierzucht in der Region und wurden nicht explizit für die Versuche gezüchtet (siehe Tabelle 1). Durch das Regierungspräsidium wurden die Versuche unter folgendem Aktenzeichen genehmigt: 35-9185.81/G-5/09.

Größere Wirbeltiere zur Untersuchung und Weiterentwicklung der neuartigen Partikel wurden aus folgenden Gründen verwendet:

- Schweine als Versuchstiere sind ein etabliertes Modell für kathetergeführte und chirurgische Interventionen<sup>130</sup>. Schweine weisen in Bezug auf die arterielle Gefäßanatomie und Herz-Kreislauf-Physiologie wesentliche Ähnlichkeiten mit dem Menschen auf, die Anatomie und Unterschiede sind beschrieben<sup>130-132</sup>.
- Die neuartigen Partikel sind multimodal, also in CT, MRT und Angiografie sichtbar. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von  $26,25 \pm 1,5$  kg waren die Versuche daher

mit den gleichen Protokollen, Gerätschaften und Materialien wie in der Humanmedizin möglich.

Tabelle 1: Übersicht über Geschlecht und Gewicht der untersuchten Tiere

<b>Nummer</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Gewicht</b>
S1	Weiblich	27kg
S2	Weiblich	28 kg
S3	Weiblich	25 kg
S4	Männlich	25 kg

## 2.2 Versuchsablauf

### 2.2.1 Narkose

Tabelle 2: Medikamente zur Narkoseeinleitung und Versuchsdurchführung

Versuchsabschnitt	Medikament	Dosis (mg/kg KG)	Applikationsart
Sedierung, Punktion einer Ohrvene	Midazolam (Dormicum®)	0,3 mg/kgKG	i.m.
Intubation	Diisopropylphenol (Propofol®)	0,3 - 0,8 mg/kgKG	i.v.; als Bolus
Gefäßintervention, Bildgebung	Pentobarbital (Narcofen®)	80 - 100 mg/kgKG	i.v.; kontinuierlich
Tötung	KCl Lösung	> 0,3 ml/kgKG	i.v.

Die Narkosedurchführung und Betreuung erfolgten durch erfahrenes und hierfür ausgebildetes Personal. Nach Anlieferung durch den Tierzüchter wurden die Schweine mit Midazolam (Dormicum®) sediert. Es folgte die Anlage einer peripheren Venenverweilkanüle (18 Gauge) am Ohr. Die Narkoseeinleitung wurde mit Propofol® als intravenösen Bolus durchgeführt. Nach Erreichen einer ausreichenden Sedierungstiefe wurde eine Atemwegsicherung durch orotracheale Sichtintubation angelegt. Die weitere Narkose wurde kontinuierlich intravenös mit Pentobarbital (Narcofen®) unterhalten (siehe Tabelle 2). Zur Vorbereitung wurden die Versuchstiere gewaschen, rasiert und desinfiziert. Durch eine Eröffnung der Haut und der Hautfaszie von wenigen Zentimetern im seitlichen Halsbereich wurde die A. carotis communis und die V. jugularis stumpf freipräpariert. Beide Gefäße wurden über einem Abschnitt von einem Zentimeter abgeklemmt und wenige Millimeter eröffnet. In die V. Jugularis erfolgte dann die Einlage eines zentralen Venenkatheters. Über den intravenösen Zugang wurde die Narkose aufrechterhalten. In die A. carotis communis wurde in gleichem Verfahren ein Schleusenkatheter (Terumo® 4 - 8 French) eingeführt, worüber die Katheterinterventionen durchgeführt wurden. Die Inzisionen wurden bei eingelegten Zugängen durch eine Naht



Abbildung 3: Versuchstiervorbereitung, zentralvenöse (gelb) und arterielle Kanüle (blau).

anschließend wieder verschlossen (siehe Abbildung 3). Alle Versuchsabschnitte am Tier wurden in Intubation mittels intravenöser Analgosedierung durchgeführt. Die Versuchstiere erhielten dabei eine Überwachung der Kreislaufparameter und der Sedierungstiefe. Des Weiteren wurden die Tiere in einer geeigneten Weise vor Auskühlung geschützt. Die Atmung wurde dabei mit maschineller Beatmung oder manueller Beutelbeatmung kontrolliert und aufrechterhalten. Die Versuchstiere wurden im Anschluss an alle Versuchsteile mit einer Injektion gesättigter Kalium-Chlorid-Lösung (kardioplege Lösung) getötet. Die Verabreichung erfolgte unter bestehender Narkose über den zentralen Venenkatheter und somit unmittelbar in den rechten Herzvorhof. Während der Tötung wurde die Herzfunktion elektrokardiografisch überwacht.

### 2.2.2 Katheterintervention

Zur Embolisation wurde über den Schleusen-katheter ein Führungsdraht (Terumo RF Guidewire®, Terumo, Japan) vorgeschoben. Über diesen Draht erfolgte die Einlage des entsprechenden Embolisationskatheters. Die Katheterisierung des zu embolisierenden Gefäßbettes wurde initial in digitaler Subtraktionsangiografie (DSA) durchgeführt. Während der gesamten Katheterinterventionen wurde intermittierend ein gerinnungshemmendes Medikament als Bolus appliziert (Heparin 5000 IE, intraarteriell), um den Verschluss der Katheter, sowie Thromboembolien zu verhindern.

Die Auswahl der Kathetergröße und -konfiguration erfolgte intraprozedural, an der Gefäßanatomie orientiert. In den Versuchen S1 - 4 fanden Makrokatheter der Größe 5 French (Radiofocus® femoral-viszeral, Terumo, Japan) Anwendung. Zusätzlich wurden in den Versuchen S1 und S2 Mikrokatheter der Größe 2,7 French (Progreat®, Terumo, Japan) verwendet. Bei allen Tieren fand entweder eine segmentale oder vollständige Embolisation der Nierenarterien statt. Die Embolisation wurde durch manuelle Injektion von 1 - 2 ml frisch aufgeschüttelter Partikelemulsion unter fluoroskopischer Kontrolle (Siemens Artis Zeego, Deutschland) durchgeführt. Im Anschluss an die Embolisation wurde intraarteriell ein Röntgenkontrastmittel appliziert, um den Embolisationserfolg zu dokumentieren. Die Materialien wurden zurückgezogen, die Schleuse belassen.

Tabelle 3: Materialien zur Embolisation.

S 1 -4: Versuchsdurchführungen nummeriert

Partikelgruppe, mittlerer Partikeldurchmesser: 1: < 100 µm (n = 7), 2: 100 - 180 µm (n = 3), 3: >180 µm (n = 2)

Versuch	Organ	Partikelgruppe	Katheter
<b>S1</b>	Niere rechts	3	Mikrokatheter 2,7 French, Progreat®, Terumo
		3	
	Niere links	2	Makrokatheter 5 French, Radifocus® femoral-visceral, Terumo
<b>S2</b>	Niere rechts (Niere links)	1	Makrokatheter 5 French, Radifocus® femoral-visceral, Terumo
		1	
	Uterus	2	Mikrokatheter 2,7 French, Progreat®, Terumo
<b>S3</b>	Niere rechts	1	Makrokatheter 5 French, Radifocus® femoral-visceral, Terumo
	Leber	1	
		1	
<b>S4</b>	Niere rechts	1	Makrokatheter 5 French, Radifocus® femoral-visceral, Terumo
	Leber	1	
		2	

In einigen Versuchen wurden weitere Organgefäße embolisiert, um die Anwendbarkeit der neuartigen Partikel für andere Indikationen zu testen. Hierzu wurden zusätzlich Äste der A. hepatica, sowie der A. uterina embolisiert. Im Versuch S2 wurde einmalig interventionell in DSA-Technik ein Katheter in die linke, nicht embolisierte Niere eingelegt. Eine Partikelapplikation erfolgte während MR-Bildgebung in zeitlich gewichteten Sequenzen. In den Versuchen S3 und S4 wurde eine CT-gesteuerte Biopsie der Partikel (roter Pfeil) im Lebergewebe durchgeführt (siehe Abbildung 4).

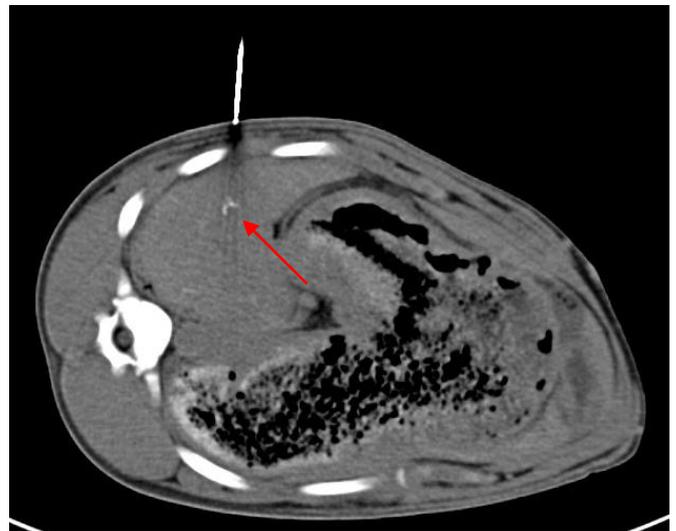


Abbildung 4: CT-gesteuerte Leberbiopsie nach Embolisation (roter Pfeil markiert röntgendichtes Embolisat).

## 2.3 Bildgebung

Die Untersuchungen fanden am Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Mannheim statt. Um eine Übertragung der Ergebnisse für die klinische Anwendung zu ermöglichen, wurden Geräte verwendet, welche zur Patientenversorgung zugelassen sind. Alle Versuchstiere wurden sowohl vor als auch nach der Katheterintervention in CT und MRT untersucht. Intraprozedural wurde die Gefäßanatomie in digitaler Subtraktionsangiografie dargestellt. Zudem erfolgte die fluoroskopische Kontrolle der Partikelapplikation und des Gefäßabbruchs.

Tabelle 4: Bildgebende Modalitäten, Geräte und Protokolle.

<b>Modalität und Gerät</b>	<b>Untersuchungsprotokoll</b>	<b>Versuch</b>
<b>Magnetresonanztomografie (MRT)</b> MAGNETOM® Trio, A Tim System 3 Tesla (Siemens, Deutschland)	T1 gewichtete Sequenz:	S 1
	Echozeit 1,28 ms Repetitionszeit 3,4 ms Schichtdicke 2,5 mm	S 2 S 4
	T2*-gewichtete Sequenz: Echozeit 20 ms Repetitionszeit 620 ms Schichtdicke 5,0 mm	
MAGNETOM® Skyra 3 Tesla (Siemens, Deutschland)	T2*- und T1-gewichtete Sequenzen (siehe oben)	S 3
<b>Computertomografie (CT)</b> SOMATOM® Definition 64 Zeilen Dual Source CT (Siemens, Deutschland)	Röhrenspannung 70, 100, 120, 140 kV	S 1-4
<b>intraprozedurale Bildgebung</b> ARTIS ZEEGO® (Siemens, Deutschland)	Standard-Abdomenprotokoll, automatische Röhrenstrom und -spannungsregelung	S 1-4

### 2.3.1 Magnetresonanztomografie

Die MR-Untersuchungen erfolgten an 3 Tesla Geräten (MAGNETOM® Trio, A Tim System und Skyra Siemens, Deutschland) mittels T2\*- und T1-gewichteten Sequenzen. Für die Tieruntersuchung wurden die gleichen Detektorspulen angewandt, wie sie im klinischen Alltag beim Menschen zum Einsatz kommen. In allen MRT-Untersuchungen wurde nach der Embolisation zusätzlich ein gadoliniumhaltiges MRT-Kontrastmittel appliziert (Dotarem®).

### 2.3.2 Intraprozedurale Bildgebung - Kontrastmittelabbruch, Gefäßokklusion

Die Gefäßdarstellung erfolgte nach Kontrastmittelbolusgabe in DSA. Die endovaskuläre Drahtsondierung und Katheterplatzierung wurde unter Röntgendurchleuchtung durchgeführt. Die Applikation des Partikelbolus wurde unter kontinuierlicher Fluoroskopie dargestellt. Abschließend wurde in einigen Versuchen ein röntgendichtes Kontrastmittel appliziert (Imeron 400®) und der Gefäßabbruch dargestellt. War keine abschließende Angiografie erfolgt, wurde die Hypoperfusion der Niere in der CT mittels i.v.-Kontrastphase postinterventionell dargestellt.

Versuch	Prä		Intra			Post		Biopsie
	CT	MRT	Fluoroskopie	CT	MRT	MRT	CT	
S 1	X	X	X	-	-	X	X	-
S 2	X	X	X	-	(X)*	X	X	-
S 3	X	X	X	-	-	X	X	X
S 4	X	X	X	-	-	X	X	X

Tabelle 5: Durchgeführte Untersuchungen. (CT: Computertomografie; MRT: Magnetresonanztomografie. \* Embolisation in der MRT); Prä: präinterventionell, Intra: intrainerventionell; Post: postinterventionell.

## 2.4 Methoden zur Auswertung

### 2.4.1 Quantitative Beurteilung des Partikelkontrastes

Im Rahmen der CT-Untersuchungen wurden postinterventionelle Protokolle mit graduierten Röhrensparnungen von 70, 80, 100, 120 und 140 kV verwendet. Die Auswertung erfolgte mithilfe der Bildbefundungssoftware Osirix® und Horos®. Im Bereich der embolisierten Nieren und Lebern wurde der Partikelkontrast mit der Auswahlfunktion im relevanten Bereich (Region Of Interest, ROI) bestimmt. Zur besseren Objektivierbarkeit erfolgte die Ermittlung des Verhältnisses von Partikel- zu Parenchymdichte. Um mögliche

Dichteschwankungen innerhalb des nicht embolisierten Parenchyms auszugleichen wurde daher der Mittelwert aus drei Messpunkten verwendet ( $ROI_{1,2,3}$ ).

Die Formel lautet wie folgt:

$$\text{Partikel – Parenchym – Ratio} = 3x \frac{ROI_{\text{Partikel}}}{(ROI_1) + (ROI_2) + (ROI_3)}$$

#### 2.4.2 Qualitative Beurteilung des Partikelkontrastes

Die Untersuchungen wurden durchgeführt, um die Sichtbarkeit sowie den intrinsischen Partikelkontrast in vivo und in der klinischen Anwendung zu beurteilen. Zur Auswertung wurde ein bereits etablierter, ordinalskaliertes Score verwendet<sup>95</sup>. Dieser Score wurde von 3 radiologisch erfahrenen Untersuchern angewandt, um den multimodalen Partikelkontrast sowohl vor und nach der Embolisation zu beurteilen:

0 = kein Partikelkontrast sichtbar

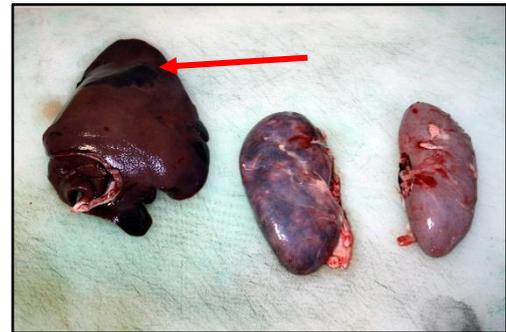
1 = Partikelkontrast nicht sicher abgrenzbar

2 = Partikelkontrast sicher abgrenzbar

Die Ergebnisse wurden in Summen zusammengefasst und mit den Ergebnissen vor der Embolisation verglichen. Bewertet wurde die Partikelsichtbarkeit für die Modalitäten MRT und CT (siehe Tabelle 10). Zusätzlich wurde die gefäßverschießende Wirkung in der Bildgebung beurteilt. Eine fehlende Parenchymkontrastierung, sowie ein Gefäßabbruch nach Kontrastmittelgabe wiesen auf einen suffizienten Gefäßverschluss durch die Embolisation hin.

### 2.4.3 Histologie

In allen Versuchen erfolgten eine Obduktion und die Entnahme beider Nieren. In den Versuchen S3 und S4 wurden zusätzlich Teile der Leber und in Versuch S2 der Uterus entnommen. Die Organe wurden nach der Entnahme makroskopisch auf Veränderungen wie Nekrosen oder Einblutungen inspiziert (siehe Abbildung 5). Anschließend wurden in allen Versuchen die embolisierten und nicht embolisierten Nieren in 1 cm dicke Scheiben geschnitten. In den Versuchen S3 und S4 wurde aus der Leber an makroskopisch auffälligen Arealen Organgewebe



Leberhämatome nach Biopsie (Pfeil, links). Rechte Niere mit (Mitte) Zeichen des Niereninfarkts. Linke Niere (rechts).

Abbildung 5: Entnommene Organe in Versuch S3.

reseziert. Das durch die Leberbiopsie (siehe Abbildung 4) in Versuch S3 und S4 gewonnene Gewebematerial wurde komplett eingebettet. Die so gewonnenen Proben wurden in zehnpromutigem Formalin eingelegt und fixiert. Aus den Organteilen wurde jeweils eine 0,5 cm dicke Gewebescheibe abgetrennt. Insgesamt entstanden nach diesem Schema 8 Scheiben pro embolisiertem Nierenoberpol. Die Scheiben wurden zerteilt und auf Einbettkassetten verteilt. Es folgte die Dehydratation in einem Autotechnikon in aufsteigenden Alkoholreihen, sowie der Ersatz des Gewebewassers durch Paraffin. Die übrigen Gewebeproben wurden gleichermaßen aufgearbeitet. Der nächste Arbeitsschritt bestand aus der Anfertigung von mikroskopischen Schnitten (3 - 5  $\mu\text{m}$ ) an einem Rotationsmikrotom (RM 2165, LEICA®, Deutschland). In einem Wasserbad wurden die Schnitte auf adhäsiv beschichtete Objektträger (Super Frost® Plus, Fa. Langenbrinck, Deutschland) gezogen. Anschließend erfolgte die Trocknung in einem Wärmeschrank bei 35° C für mehrere Stunden. Die Färbung erfolgte nach dem Standardverfahren mit Hämatoxylin und Eosin in einem Färbeautomat. Zur Sicherung des fertig aufgearbeiteten histologischen Präparates wurde die Eindeckelung mit transparentem Eindeckmedium (Eukitt®, O.Kindler & ORSAtec GmbH, Deutschland) durchgeführt und anschließend erneut für 24 Stunden unter dem Abzug getrocknet. Die mikroskopische Evaluation erfolgte an den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten. Dabei wurden alle Schnitte der ursprünglich acht Gewebescheiben unter einem aufrechten Durchlichtmikroskop (DMR, Leica®, Deutschland) in Hellfeldtechnik untersucht. Der Nachweis von intravasalen Partikelformationen und korrespondierender Thrombenbildung wurde als positiv bewertet. Die histologische Untersuchung wurde dabei

in den drei anatomischen Segmenten der Niere durchgeführt. Insofern diese im Präparat darstellbar waren, wurden folgende Blutgefäßsegmente untersucht:

- Nierenrinde: Vasa afferentia, Aa. interlobulares
- Peripheres Nierenmark: Aa. interlobares, Aa. arcuatae
- Zentrales Nierenmark: A. renalis, Aa. segmentales

Tabelle 6: Entnommene und histologisch aufgearbeitete Organe.

Versuchsnummer	Nierenoberpol rechts	Nierenoberpol links	Leberlappen rechts	Leberbiopsat	Uterus
<b>S1</b>	X	X			
<b>S2</b>	X	X			X
<b>S3</b>	X	X	X	X	
<b>S4</b>	X	X	X	X	

#### 2.4.4 Katheter und Partikel

Zusätzlich wurde die Applikationsfähigkeit des Partikelbolus sowie die komplikationsfreie Anwendung der Partikel dokumentiert und ausgewertet. Diese wurden ebenfalls anhand einer Ordinalskala durchgeführt. Beurteilungskriterien waren die Katheterdurchgängigkeit sowie die beobachteten Komplikationen:

0 = Applikation nicht möglich

1 = Applikation möglich mit Komplikation (Reflux, Katheterobstruktion, etc.)

2 = Komplikationslose Applikation

Die Suspensionen beinhalteten Partikel spezifischer Durchmesser (siehe Tabelle 8). Die Partikelgrößen aus dem konventionellen Herstellungsverfahren wiesen herstellungsbedingt eine größere Schwankungsbreite auf (3 - 5 %). Für Partikel aus dem neuartigen Herstellungsverfahren wurde durch das Fraunhofer-Institut eine Schwankungsbreite von +/- 0,6 % angegeben<sup>133</sup>. Zur Auswertung erfolgte die Gruppierung entsprechend der Partikeldurchmesser: 1: < 100 µm, 2: 100 - 180 µm, 3: > 180 µm. Aus den Werten des Scores wurden Summen gebildet und mit den verwendeten Partikelgruppen und Kathetern korreliert.

### 3. Ergebnisse

In allen Versuchen war die chirurgische Anlage eines venösen und arteriellen Zuganges problemlos durchführbar. Die Versuche gestalteten sich in Bezug auf Narkoseführung, Vitalzeichen und Beatmung komplikationslos.

Im Anschluss an die Versuche wurden die Tiere getötet. Die Überlebenszeit der Schweine nach Beginn der Nierenarterienembolisation betrug im Mittel  $284 \pm 41$  min [232 - 350 min]. Die Auswahl des Embolisationskatheters wurde während der Prozedur getroffen. In den Versuchen ergaben sich teilweise Schwierigkeiten und Komplikationen bei der Applikation (siehe 3.3). Eine definitive Partikelapplikation wurde bei allen Tieren durchgeführt. Ein Kontrollangiogramm erfolgte entweder in konventioneller Röntgentechnik oder in der CT durch i.v. - Kontrastmittelgabe nach erfolgreicher Embolisation.

#### 3.1 Bildgebung

##### 3.1.1 Quantitative Beurteilung

Für die embolisierten Nieren wurde der Jodkontrast in der CT-Bildgebung mit einer Schichtdicke 0,6 -1,0 mm bei 100 kV in den Versuchen S2 bis S4 und in Versuch S1 bei 120 kV ermittelt. Die mittlere Partikeldichte für die Versuche lag für die Nieren (n = 5) bei  $283 \pm 138$  Hounsfield-Einheiten (Hounsfield-Unit, HU), für die Lebern (n = 2) bei  $245 \pm 68$  HU. Hieraus wurde für alle Versuche der Partikel-Parenchym-Quotient gebildet; diese



Abbildung 6: Postinterventionelle Computertomographie, Partikelnachweis bei fehlender Parenchymkontrastierung nach i.v. Kontrastmittelgabe in der rechten Niere bei 120 kV (Roter Pfeil). Parenchymkontrastierung und Exkretion in der linken Niere (rote Markierung).

sind in Tabelle 7 aufgeführt. Für die embolisierten Nieren ergaben sich Werte von 2,94 - 7,02. Im Mittel lag die Ratio bei  $4,44 \pm 1,49$  für 100 - 120 kV. Die Partikel wiesen somit einen deutlichen Kontrast gegenüber dem Organgewebe auf. In Versuch S2 wurde die Messung mit Röhrensparnungen aufsteigender Stärke von 70 – 140 kV durchgeführt. Der stärkste Partikelkontrast wurde mit einer Ratio von 3,96 bei 70 kV, der geringste mit einer Ratio von 3,27 bei 140 kV gemessen. Der Mittelwert lag bei  $274 \pm 51$  HU. Der messbare

Partikelkontrast variierte somit in Abhängigkeit der Röhrenspannung (siehe Abbildung 7) und fiel mit steigender Röhrenspannung ab.

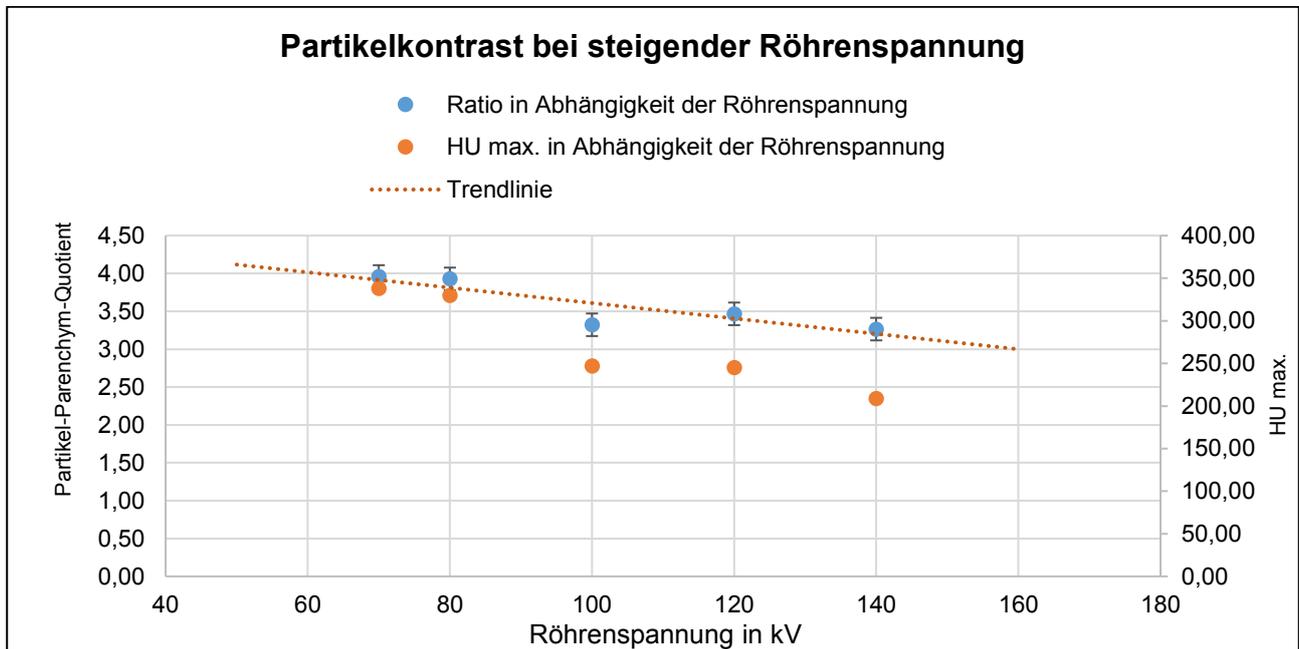


Abbildung 7: Partikelkontrast in Abhängigkeit der Röhrenspannung in der CT.

Gleichermaßen wurde die Ausprägung des Eisenkontrastes der Partikel in der MRT-Bildgebung ermittelt. Die Signalintensität im Bereich der Partikel wurde in willkürlichen, arbiträren Einheiten (AE) angegeben. In den T2\*-gewichteten Sequenzen stellen sich die Partikel als hypointense punkt- bis keilförmige Signalauslöschungen innerhalb des Parenchyms dar. Entsprechend der superparamagnetischen Eigenschaften stellte sich das unmittelbar umgebende Gewebe aufgrund starker, lokaler Feldmodulation durch das Eisenoxid ebenfalls hypointens dar. In den Bereichen der Signalauslöschung wurde wie oben beschrieben die Intensität gemessen. Es zeigte sich eine Ratio von  $0,15 \pm 0,05$ . Auch in der T2\*-gewichteten MRT wiesen die Partikel somit einen abgrenzbaren Kontrast gegenüber dem Organgewebe auf.

Tabelle 7: Quantitative Beurteilung des Partikelkontrasts in der Bildgebung. Werte in Hounsfield Units (HU) in der Computertomografie (CT), in abiträren Einheiten (AE) in der Magnetresonanztomografie (MRT)

Versuch	Organ	Modalität	ROI(Partikel)	ROI(1)	ROI(2)	ROI(3)	Ratio
<b>Partikelkontrast der Leber</b>							
S3	Leber	CT 100 kV	313,00	110,00	118,00	129,00	2,63
S4	Leber	CT 100 kV	177,00	77,00	70,00	56,00	2,62
	Mittelwert		<b>245,00</b>				<b>2,62</b>
	Standardabweichung		<b>68,00</b>				<b>0,01</b>
<b>Partikelkontrast der Nieren</b>							
S1	Niere links	CT 120 kV	185,00	51,00	21,00	45,00	4,74
S1	Niere rechts	CT 120 kV	179,00	39,00	33,00	47,00	4,51
S2	Niere rechts	CT 100 kV	230,00	80,00	65,00	90,00	2,94
S3	Niere rechts	CT 100 kV	550,00	76,00	71,00	88,00	7,02
S4	Niere rechts	CT 100 kV	270,00	94,00	77,00	98,00	3,01
	Mittelwert		<b>282,80</b>				<b>4,44</b>
	Standardabweichung		<b>137,61</b>				<b>1,49</b>
S1	Niere rechts	MRT T2*	114,00	549,00	544,00	498,00	0,21
S1	Niere links	MRT T2*	35,00	109,00	225,00	128,00	0,23
S2	Niere rechts	MRT T2*	21,00	93,00	158,00	203,00	0,14
S2	Niere links	MRT T2*	19,00	226,00	175,00	155,00	0,10
S3	Niere rechts	MRT T2*	18,00	133,00	124,00	175,00	0,13
S4	Niere rechts	MRT T2*	18,00	87,00	191,00	185,00	0,12
	Mittelwert		<b>37,50</b>				<b>0,15</b>
	Standardabweichung		<b>34,72</b>				<b>0,05</b>
<b>Partikelkontrast in Abhängigkeit der Röhrenspannung</b>							
S2	Niere rechts	CT 70 kV	338,00	79,00	80,00	97,00	3,96
		CT 80 kV	330,00	82,00	86,00	84,00	3,93
		CT 100 kV	247,00	73,00	78,00	72,00	3,32
		CT 120 kV	245,00	63,00	74,00	75,00	3,47
		CT 140 kV	209,00	62,00	64,00	66,00	3,27
	Mittelwert		<b>273,80</b>				<b>3,59</b>
	Standardabweichung		<b>51,04</b>				<b>0,30</b>

### 3.1.2 Qualitative Beurteilung

Nach der Embolisation zeigte sich ein Perfusionsdefizit der Nieren angiografisch oder CT-grafisch (siehe Abbildung 6). Es konnte somit bildmorphologisch gezeigt werden, dass durch Applikation des neuartigen Embolisationsmaterials eine Gefäßokklusion innerhalb der Nieren erzielt werden kann. In Versuch S 3 konnten die Partikel intraprozedural als röntgendichte Formationen dargestellt werden (siehe Abbildung 8).

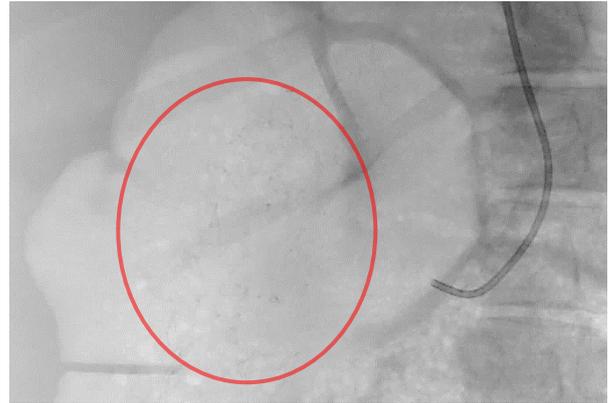


Abbildung 8: S3 Niere rechts, röntgendichte Partikel in der Röntgendurchleuchtung nach Embolisation der rechten Niere (rote Markierung).

In der computertomographischen Untersuchung nach Embolisation zeigten sich zudem punktförmig scharf begrenzte Dichteanhebungen im Bereich des Nieren- und Leberparenchyms. Diese konnten in allen Nachuntersuchungen gefunden werden. In den präinterventionellen Untersuchungen waren diese hyperdensen Formationen nicht sichtbar. In den nichtembolisierten Nieren konnten ebenfalls keine diese Formationen dargestellt werden. Für die Sichtbarkeit in der CT ergab sich ein Summenscore nach Embolisation von 42/42 Punkten und vor Embolisation von 0/42 Punkten (0 vs 42 Punkte). Im Bereich des Uterus konnten in Versuch S2 keine Kontrastanstiege oder charakteristischen Formationen nachgewiesen werden. Jedoch fanden sich bei diesem Versuch

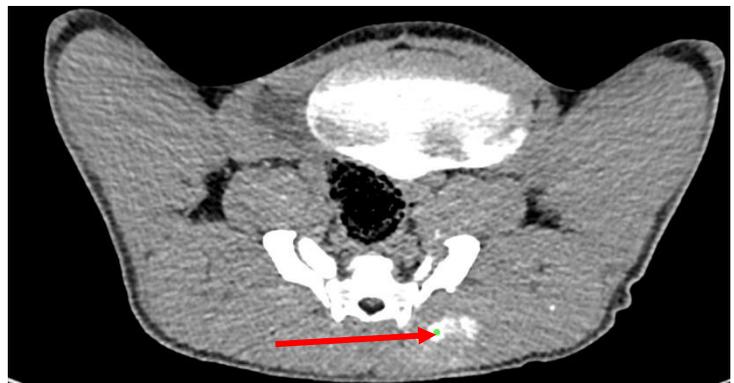


Abbildung 9: Verstreutes Embolisat in der Glutealmuskulatur (Pfeil).

postinterventionell im Bereich der Glutealmuskulatur röntgendichte Formationen (siehe Abbildung 9). Für diese lag die Signaldichte bei ca. 297 HU. Diese sind möglicherweise als fehlembolisierte Partikel bei beobachtetem Embolisatreflux der A. uterina zu werten.

In der MRT-Bildgebung wurden sowohl T2\*- als auch T1-gewichtete Sequenzen beurteilt. Die Bildgebung zeigte in T2\*-gewichteten Sequenzen punktförmige Signalauslöschungen mit starkem Umgebungsartefakt im Nieren- und Leberparenchym aller embolisierten Organe (siehe Abbildung 10). In den T1-gewichteten Sequenzen fanden sich nach Kontrastmittelgabe keilförmige Signalauslöschungen im Parenchym der embolisierten Niere

in Versuch S4, sowie ein hypointensives Parenchymsignal in S1 und S4. Diese waren als Zeichen der Hypoperfusion und partiellen Organischämie zu werten. Anhand der sensitiven T2\*-gewichteten Sequenzen wurde ein Summscore von 36/36 Punkten vergeben. Hingegen zeigte die präinterventionelle Untersuchung ein Summscore von 0/36 Punkten. (0 vs 36 Punkte. In Versuch S2 wurde die linke Niere in der MRT embolisiert. Eine intraprozedurale Bildgebung wurde durchgeführt. Jedoch ließen sich die Partikel unter Applikation nicht sicher abgrenzen. Postinterventionell zeigten sich in der linken Niere in S2 ebenfalls ausgeprägte Signalauslösungen in den T2\*-gewichteten Sequenzen.

Im Gesamten ergab sich für die Modalitäten CT und MRT ein Gesamtscore von 78/78 Punkten nach Embolisation und von 0/0 Punkten vor Embolisation. Der intraprozedurale Partikelnachweis, sowie die Darstellung des postinterventionellen Gefäßabbruchs gelang. Der intrinsische Partikelkontrast war somit in allen Versuchen und Modalitäten gut sichtbar (0 vs 78 Punkte).

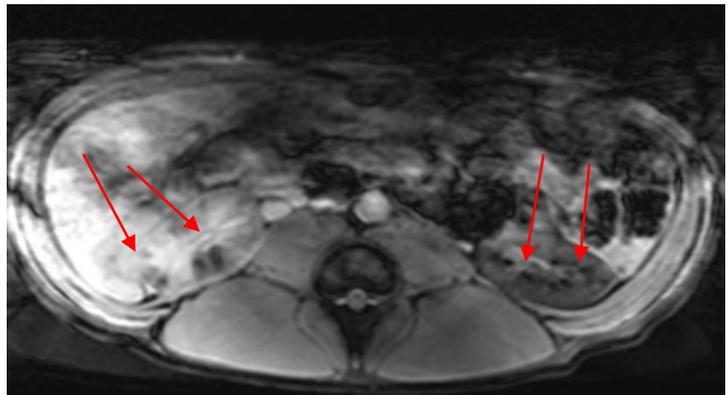


Abbildung 10: Versuch S1, T2\*-gewichtete Darstellung nach Embolisation der Nieren mit Signalauslöschung durch Partikelkontrast in beiden Nieren (rote Pfeile).

### 3.2 Histologie

Das Ziel der histologischen Aufarbeitung war die Partikel in Übereinstimmung mit der Bildgebung nachzuweisen. Zusätzlich wurde beurteilt ob Thromben in den histologischen Schnitten vorlagen. Als positiv wurde Thrombusmaterial gewertet, welches assoziiert zu den Partikeln nachgewiesen werden konnte. Makroskopisch präsentierten sich bei Obduktion und Organteilung alle embolisierten Nieren mit segmentartigen livide-bläulichen Verfärbungen. Diese waren auf der Gegenseite nicht nachweisbar (siehe Abbildung 5). Auf der Leberoberfläche zeigten sich in Versuch S3 und S4 typische Hämatome entlang des Biopsie-Einstichkanals.

Es erfolgte die systematische Aufarbeitung der Nierenoberpolanteile aller Versuche. Mikroskopisch ließen sich in allen Gewebeschnitten der rechten Nieren zahlreiche intraarterielle Agglomerate mit rundlichen, ungefärbten Aussparungen nachweisen. Um die Agglomerationen herum zeigten sich entsprechende zelluläre, kernarme, eosingefärbte

Ansammlungen. Diese eosinreichen Ansammlungen entsprachen dem thrombotischen Material. In den ungefärbten Schnitten ließen sich intravaskuläre rundliche Formationen mit kristallinem Charakter nachweisen (siehe Abbildung 11). In Organen, in welchen sich bildmorphologisch keine Partikel nachweisen ließen, konnte auch histologisch keine der genannten Formationen nachgewiesen werden. In diesen Organen stellten sich die arteriellen Gefäße überwiegend blutleer dar. In der strukturierten Durchsicht konnten die rundlichen Formationen in allen untersuchten Gefäßebenen dargestellt werden. Lediglich in vier Einzelschnitten (Versuch S1/S2/S4) waren innerhalb der größeren intrarenalen Arterien keine Partikel oder Thromben mehr darstellbar. Dies ist auf mögliche Auswascheffekte im Rahmen der histologischen Aufarbeitung, sowie auf die Wahl der Partikelgröße zurückzuführen.

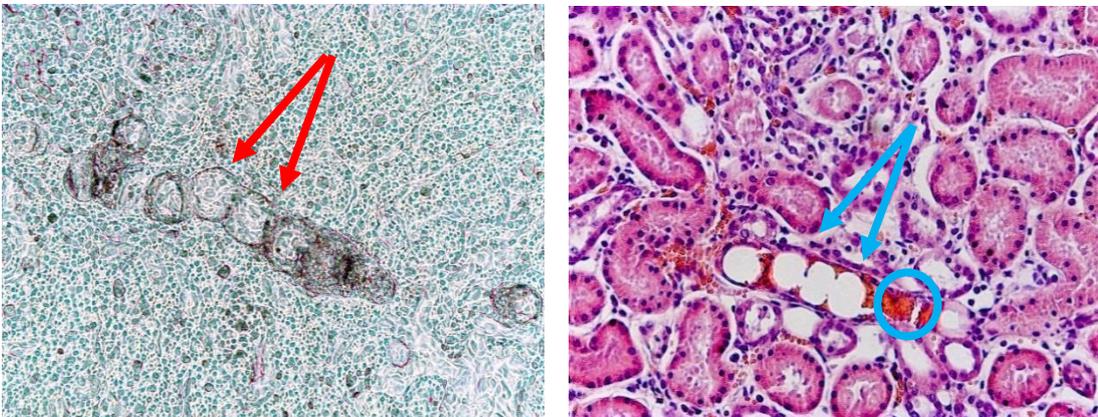


Abbildung 11: Histologische Präparate der Niere mit Partikeldarstellung, links ungefärbt, rechts HE-gefärbt. (Pfeile: Partikelstrukturen. Blauer Kreis: intraluminales Thrombusmaterial)

In der histologischen Aufarbeitung der Leberschnitte konnten ebenfalls vereinzelte rundliche Formationen in den Aa. interlobulares nachgewiesen werden. Ein entsprechender Nachweis aus dem Leberbiopsat gelang jedoch nicht. In den histologischen Schnitten des Uterus ließen waren wie zu erwarten keine Partikelformationen nachweisbar.

In der Zusammenschau war ein frischer Thrombus oder zumindest eine entsprechende Stase in den embolisierten Arterien nachzuweisen. Diese Thromben lagen alle im Bereich der rundlichen Formation oder waren damit unmittelbar assoziiert. In den ungefärbten Präparaten waren kristalline Strukturen in den rundlichen Formationen zu erkennen. Im Rahmen des Färbeprozesses scheinen diese ausgewaschen zu werden. Jedoch korrelierte diese Aussparung in der HE-Färbung mit den kristallinen Strukturen der nativen Schnitte in Lokalisation und Durchmesser. Der Nachweis von rundlichen Partikeln stimmt mit den Nachweisen der Bildgebung überein. Es zeigt sich somit, dass der Kontrasteffekt durch die applizierten Partikel bedingt wird und eine entsprechende gefäßverschießende Wirkung erzielt wird.

### 3.3 Katheter und Partikel

Die Applikationsfähigkeit während der Embolisation wurde anhand einer Ordinalskala bewertet (siehe 2.4.4). Wenn die Applikation technisch nicht durchführbar war, wurde diese mit einem anderen Partikelgemisch wiederholt, sodass in jedem Versuch eine suffiziente Partikelinjektion erfolgte. In einzelnen Versuchen wurden bis zu zwei Embolisationen des gleichen Gefäßes mit Partikeln unterschiedlicher Größe durchgeführt. Insgesamt fanden 12 Applikationen statt.

Es zeigte sich in Versuch S1 ein Verschluss des Mikrokatheters. Durch den Makrokatheter war in Versuch S1 nur die partielle Applikation des Embolisats möglich. In Versuch S2 fand sich bei Uterusembolisation ein retrograder Embolisatreflux. Die Scores wurden mit den verwendeten Embolisatgruppen und Kathetern korreliert (siehe Tabelle 8). Es zeigte sich ein Summenscore mit 14/14 Punkten ( $n = 7$ ) für die Verwendung von Embolisaten  $< 100 \mu\text{m}$  mit Makrokathetern. Embolisate dieser Gruppe wurden nicht mittels Mikrokatheter appliziert. Für Embolisate zwischen  $100 - 180 \mu\text{m}$  ergab sich ein Summenscore mit 5/6 Punkten ( $n = 3$ ), wobei die Applikation aufgrund des Refluxes mit dem Wert 1 bewertet wurde. Die Gruppe der Embolisate  $> 180 \mu\text{m}$  wurde mit insgesamt 1/4 Punkten bewertet. Bei der Verwendung des Mikrokatheters war die Applikation mit 0 bewertet worden, die Applikation mittels Makrokatheter mit 1 bei Katheterverschluss.

Tabelle 8: Summenscores zur Applikationsfähigkeit.

Partikel	Makrokatheter (5 French)	Mikrokatheter (2,7 French)	Summe
$< 100 \mu\text{m}$	14/14 ( $n=7$ )		14/14
$100 - 180 \mu\text{m}$	4/4 ( $n=2$ )	1/2 ( $n=1$ )	5/6
$> 180 \mu\text{m}$	1/2 ( $n=1$ )	0/2 ( $n=1$ )	1/4

Die beste Durchgängigkeit und geringsten Materialkomplikationen wurden bei der Kombination von Makrokathetern mit Embolisaten  $< 100 \mu\text{m}$  verzeichnet (14/14). Für die Partikelgröße zwischen  $100 - 180 \mu\text{m}$  zeigten sich bessere Anwendbarkeitsergebnisse für Makrokatheter gegenüber Mikrokatheter (4/4 versus 1/2). Die schlechteste Scorebeurteilung lag für Partikel  $> 180 \mu\text{m}$  in Kombination sowohl mit Mikrokathetern (0/2) als auch Makrokathetern (1/2) vor.

#### 4. Diskussion

Die transarterielle Embolisationstherapie stellt ein verbreitetes Verfahren in der interventionellen Radiologie dar. Daher sind sichere Embolisationsmaterialien und eine suffiziente intraprozedurale Kontrollierbarkeit wünschenswert.

Diese Arbeit knüpft an vorhergehende Untersuchungen an Kleintieren durch Budjan J. et. al an<sup>95, 98</sup>. Die Erprobung des neuartigen Embolisationsmaterials konnte auch im Schweineversuch erfolgreich durchgeführt werden. Hierzu erfolgten Interventionen an insgesamt vier Schweinen. Der Ansatz beinhaltete die Embolisation von sechs Nieren und zwei Leberlappen, sowie eines Uterus. Es gelang die Nierengefäße selektiv zu embolisieren, eine entsprechende Gefäßokklusion konnte im Vergleich der prä- und postinterventionellen Angiografie nachgewiesen werden (siehe Abbildung 12). Zudem zeigte sich nach Kontrastmittelgabe postinterventionell in der CT ein Perfusionsdefizit der embolisierten Niere. Ebenfalls konnte in zwei Versuchen die Applikation des Embolisats in die Lebergefäße erfolgen. Lediglich während der Embolisation des Uterus (Versuch S2) gelang die Embolisation aufgrund eines intravasalen Refluxes nicht.

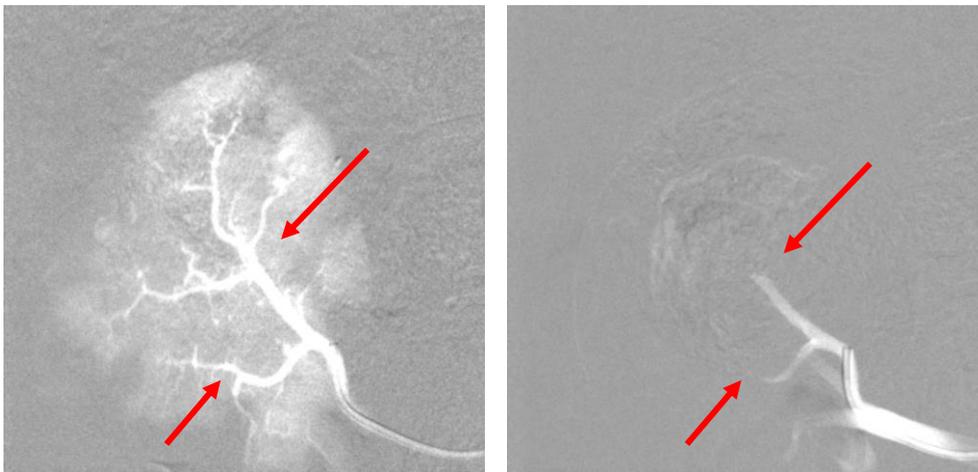


Abbildung 12: Perfusionsdefizit (Pfeile) im Kontrastmittel-Angiogramm. Links präinterventionell, rechts postinterventionell.

Nach den erfolgten Versuchen wurden die Tiere getötet und obduziert. Eine histologische Aufarbeitung aller embolisierten Organe ist erfolgt. In den Präparaten konnten die Embolisatartefakte auf zentraler, segmentaler und kortikaler Nierenparenchymebene nachgewiesen werden. Es zeigten sich in allen Präparaten die korrespondierende Thrombenbildung. Neben den gefäßverschließenden Eigenschaften besaßen die neuartigen Partikel aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften einen intrinsischen Kontrast für die Modalitäten Fluoroskopie, Computer- und Kernspintomografie. Diese Eigenschaften beruhen auf einer Polymerstruktur mit Jodanteilen, sowie einer eisenoxidhaltigen

Ummantelung. Daher war es möglich die Kontrasteffekte in der Bildgebung nachzuweisen. Anhand der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse erscheint eine Verwendung der neuartigen Embolisatpartikel in der Therapie am Menschen potentiell möglich. Die weitere Entwicklung und Erprobung des multimodal sichtbaren Embolisats wäre wünschenswert. Im Folgenden sind die gewonnenen Erkenntnisse zu den Vor- und Nachteilen der neuartigen Partikel aufgezeigt. Zudem sollen aktuelle Grenzen der Anwendbarkeit sowie ein Ausblick auf neue Fragestellungen gegeben werden.

#### 4.1 Ergebnisse aus der Versuchsdurchführung

In den Versuchen wurden Materialien verwendet, welche auch in der täglichen Routine der interventionellen Radiologie Anwendung finden. Veterinärmedizinische Besonderheiten stellten die anästhesiologischen Maßnahmen und die chirurgische Anlage der vaskulären Zugänge dar. Die Durchführung der Embolisation im Großtierversuch erfolgte unter anderem, um Rückschlüsse auf eine potentielle Anwendbarkeit am Menschen ziehen zu können.

In den Embolisationen der Nieren und Lebern wurden keine schwerwiegenden Komplikationen beobachtet. Katheter- und Materialkomplikationen waren beherrschbar, eine Embolisation erfolgte in jedem Versuch. Vor jeder Embolisation erfolgte eine Angiografie zur Darstellung der Gefäßanatomie. Die Anatomie der A. uterina des Schweines unterscheidet sich von der des Menschen. In Versuch S2 erfolgte die Angiografie der A. uterina, wobei die Gefäßanatomie nicht sicher nachzuvollziehen war. Dennoch erfolgte die Applikation eines Partikelbolus. Es kam in diesem Versuch zu einem sichtbaren Partikelreflux, so dass die Applikation vorzeitig abgebrochen werden konnte. Ein neuerlicher Embolisationsversuch des Uterus erfolgte nicht. Grundsätzlich stellt eine unzureichende Darstellbarkeit des zu embolisierenden Gefäßabschnittes eine Kontraindikation dar (siehe 1.1). Es ist daher festzuhalten, dass die Refluxkomplikation hätte vermieden werden können. Das fehlembolisierte Material war anschließend in der CT-Kontrolle detektierbar. Somit scheint die Embolisation mit neuartigen Partikeln grundsätzlich durchführbar und kontrollierbar zu sein.

Es zeigten sich Probleme in der Anwendung bezüglich der Materialkombinationen. Lediglich die Verwendung von Partikeln bis 180 µm mit Makrokathetern war erfolgreich. Somit war mit den verwendeten Partikeln keine superselektive Embolisation möglich. Partikel, welche im Mikrofluidikverfahren hergestellt wurden, konnten nicht an Mikrokathetern erprobt werden. Eine Beurteilung der technischen Anwendbarkeit ist somit nur begrenzt möglich.

Als häufigste Katheterkomplikation zeigte sich die Katheterobstruktion durch das Partikelgemisch. Im Probengefäß zeigte sich zudem ein rasches Aussedimentieren der Partikel nach Aufmischen. In Hinblick auf die Embolisationsmaterialien besteht daher weiterer Entwicklungsbedarf für folgende Aspekte:

- Suspensionsstabilität
- Optimierte Kathetergängigkeit
- Definierte Partikeldurchmesser mit geringer Streubreite

Die Durchführungsdauer der Versuche beruhte auf einem hohen logistischen Aufwand. Die Parameter der Bildgebung wurden zudem zur Untersuchung weiterer Aspekte angepasst. Ein großes Optimierungspotential für weitere Forschungsvorhaben besteht daher auch in der Verwendung einheitlicher und optimierter Protokolle.

Die Untersuchungen und Embolisationen waren als finale Versuche konzipiert. Eine Tötung der Tiere ohne Aufwachversuch erfolgte konsequenterweise. Es lassen sich somit aus den durchgeführten Versuchen keine Rückschlüsse auf die hämodynamische und funktionelle Bedeutung der Embolisationen ziehen. Auch Aussagen über die Dauer des Gefäßverschlusses, in vivo Degradationszeiten und Revaskularisierungen sind nicht möglich.

#### 4.2 Vorteile eines direkt sichtbaren Embolisationsmaterials

In konventionellen Embolisationsverfahren sowie auch in den durchgeführten Embolisationen lässt sich eine suffiziente Gefäßokklusion postinterventionell durch Kontrastmittelapplikation darstellen. Partikel mit intrinsischem Kontrast bieten zudem einen relevanten intraprozeduralen Vorteil. Aufgrund des Kontrastverhaltens lässt sich die Applikation unmittelbar kontrollieren. Drohende Komplikationen wie Embolisatverschleppung oder Reflux könnten dargestellt werden, ein vorzeitiger Abbruch ist möglich. In unseren Versuchen konnten die Partikel während der angiografischen Intervention dargestellt werden (siehe Abbildung 8). Drohende Komplikationen wie ein Reflux waren sichtbar und entsprechend konnte die Applikation unterbrochen werden. Dennoch war der Kontrast der hier verwendeten Partikel intraprozedural sehr schwach gewesen. Dies kann unter anderem auf die Partikelkonzentration, sowie den Jodanteil der Partikel zurückgeführt werden. Eine Optimierung und Erprobung der Partikelkonfiguration wäre sinnvoll.

Weiterhin bieten Partikel mit intrinsischem Kontrast in den bildgebenden Verlaufskontrollen einen relevanten Vorteil gegenüber konventionellen Embolisationsmaterialien. Durch die gute Partikelsichtbarkeit könnte die Kontrolle der Embolisatlage, sowie zweizeitige Embolisatverschleppungen nichtinvasiv beurteilt werden. In Versuch S2 gelang es das fehlapplizierte Material in der CT-Untersuchung ohne eine weitere Intervention oder Kontrastmittelapplikation nachzuweisen.

In der bisherigen klinischen Praxis finden transarterielle Embolisationen bisher überwiegend in konventioneller Röntgentechnik oder CT statt. Für die Embolisierung von Uterusmyomen werden mit moderner Angiografietechnologie (z.B. Artis Zeego) Flächendosisprodukte von 1159.0 cGycm<sup>2</sup> und für konventionelle Verfahren von 3123.5 cGycm<sup>2</sup> angegeben<sup>134</sup>. Die multimodalen Partikel sind in der CT, sowie moderner Angiografie sichtbar. Diese Eigenschaften sind als Potential anzusehen, um die Verwendung moderner Embolisationsverfahren voranzutreiben. Dies könnte entsprechend mit einer Reduktion der Strahlenbelastung einhergehen.

Die neuartigen Partikel verfügen über einen intrinsischen MRT-Kontrast. In der post-interventionellen Bildgebung waren die Partikel zuverlässig darstellbar. Grundsätzlich ist daher die Verlagerung der morphologischen Kontrolle, sowie der Kontrolle des Embolisierungserfolgs in die MRT denkbar. Hierdurch würde sich die Strahlenbelastung deutlich reduzieren lassen. In Hinblick auf Verfahren mit kurativem Ansatz und im Rahmen benignen Erkrankungen ist dieser Vorteil besonders günstig.

#### 4.2.1 Ausblick

In den durchgeführten Versuchen wurde die generelle und sichere Anwendbarkeit der neuartigen Partikel im Großtierversuch gezeigt. Eine Applikation mit Mikrokathetern gelang nicht zuverlässig. Insofern besteht weiterhin Entwicklungsbedarf. Zur Anwendung kamen Partikelsuspensionen mit einem mittleren Durchmesser von 150 µm [20 - 500 µm]. Eine ausschließliche Untersuchung von Partikelsuspensionen mit geringer Streubreite und definierten Durchmessern wäre daher wünschenswert. Ebenfalls sollten insbesondere Versuche zur superselektiven Embolisierung mittels Mikrokatheter erfolgen. Weitere Entwicklungen in den Produktionsverfahren werden konstante und zuverlässige Partikeleigenschaften ermöglichen<sup>133</sup>.

Nach Embolisierung der Leber erfolgte die CT-gesteuerte Punktion und Probeentnahme. Auf Grund des intrinsischen Partikelkontrastes konnte die Zielregion sicher punktiert werden. Die neuartigen Partikel eignen sich somit auch zur Markierung von vaskularisiertem

Gewebe. Somit könnten die Partikel zum Beispiel auch Anwendung als Zielmarkierung für Planungs-CTs und in der Strahlentherapie finden.

#### 4.2.2 Interventionen in der Magnetresonanztomografie

Im Rahmen unserer Forschungsarbeit erfolgte einmalig die Embolisation einer Niere mit dem neuartigen Embolisat in der MRT-Bildgebung. Eine intraprozedurale Kontrolle misslang. Einerseits bestand die Problematik in der bisher fehlenden intraprozeduralen Erfahrung mit solch einem Embolisat. Andererseits waren die durchgeführten zeitlich hochaufgelösten Untersuchungen sehr zeitintensiv. Zudem waren die Vorbereitung und Lagerung der sedierten und medizinisch Betreuungspflichtigen Tiere aufwendig.

Für die Bildgebung während der Embolisation erfolgte ein Atemstopp der beatmeten Tiere für wenige Sekunden, um Bewegungsartefakte zu verringern. Eine Bewegungsunterdrückung ist zum Beispiel bereits beim EKG-getriggerten Kardio-MRT etabliert. Für Untersuchungen, in welchen die Atemkommandos nicht durchgeführt werden können, wären atmungstriggerte Aufnahmen sinnvoll.

In der beschriebenen Studie konnte die generelle Sichtbarkeit der neuartigen Embolisate in der MRT gezeigt werden. Ein weiterer nächster Schritt könnte die Einsparung ionisierender Strahlung durch Verlagerung der Interventionen in die MRT sein. Die weitere Erprobung des Embolisats mit MRT-tauglichen Kathetersystemen und in Echtzeit-Bildgebung sind dafür wünschenswert. Die grundsätzlichen Möglichkeiten der MRT-gesteuerten endovaskulären Interventionen wurden bereits aufgezeigt<sup>106, 135, 136</sup>. Durch die Entwicklung von Echtzeit-MRT-Sequenzen sind sichere kathetergestützte Applikationen möglich geworden<sup>136</sup>.

#### 4.2.3 Weitere Entwicklungsaspekte des neuartigen Embolisats

Aktuell stehen unterschiedliche Konzepte wirkstoffbeschichteter Partikel zur Verfügung. Sphärische Partikel können zum Beispiel mit Chemotherapeutika<sup>69, 137</sup> sowie Antikörpern wie Bevacizumab beschichtet werden<sup>138</sup>. Eine gleichmäßige und langfristige Wirkstoffapplikation kann somit in lokal hohen Dosen bewirkt werden. Die hier verwendeten Partikel wurden mit Eisenoxid beschichtet. Auf Grund der Oberflächeneigenschaften wäre eine zusätzliche Beladung mit organischen Substanzen denkbar. Die weitere Charakterisierung und Modifikation der Oberflächeneigenschaften der neuartigen Partikel wäre daher interessant.

## **5. Zusammenfassung**

In der durchgeführten Studie wurde ein neuartiges Embolisat erfolgreich in vier Schweineversuchen erprobt. Es erfolgte die Embolisation von sechs Nieren, sowie zwei Leberlappen. Die Embolisation des Uterus gelang nicht. Es konnte gezeigt werden, dass die Applikation der Festkörperpartikel mit intrinsischem Kontrast im Großtierversuch zuverlässig durchführbar ist. Der Perfusionsabbruch, sowie die konsekutive Thrombenbildung konnten die gefäßverschießenden Eigenschaften der Embolise belegen. Die bildmorphologischen Kontrasteigenschaften, sowohl in konventionellen wie auch modernen angiographischen Verfahren, der CT und der MRT wurden dargestellt.

Die Ergebnisse knüpfen an die bisherigen Arbeiten von Budjan J. et al.<sup>95, 98</sup> an. Die Untersuchungen belegen eine grundsätzlich sichere in vivo Durchführbarkeit und den suffizienten Embolisierungserfolg der neuartigen Partikel an größeren Lebewesen. In weiteren Studien sollten daher vor allem die Machbarkeit von superselektiven Embolisierungen, die Verwendung von Mikrokathetern, sowie die intraprozedurale Bildgebung in der MRT untersucht werden. Zudem sollte die hämodynamische Relevanz und Dauer der ischämischen Wirkung der Embolisation beurteilt werden, hierzu wären Aufwachversuche interessant.

Die durchgeführten Versuche stellen einen wichtigen Schritt zur Translation von multimodal-sichtbaren Embolisaten dar. Die Weiterentwicklung von schonenden, minimal-invasiven und individualisierten Therapieverfahren wird hierdurch profitieren.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Seldinger, SI: Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol*, 39: 368-376, 1953.
2. Rosch, J, Dotter, CT, Brown, MJ: Selective arterial embolization. A new method for control of acute gastrointestinal bleeding. *Radiology*, 102: 303-306, 1972.
3. Matolo, NM, Link, DP: Selective embolization for control of gastrointestinal hemorrhage. *Am J Surg*, 138: 840-844, 1979.
4. Lubarsky, M, Ray, CE, Funaki, B: Embolization agents-which one should be used when? Part 1: large-vessel embolization. *Semin Intervent Radiol*, 26: 352-357, 2009.
5. Crummy, AB, Strother, CM, Sackett, JF, Ergun, DL, Shaw, CG, Kruger, RA, Mistretta, CA, Turnipseed, WD, Lieberman, RP, Myerowitz, PD, Ruzicka, FF: Computerized fluoroscopy: digital subtraction for intravenous angiocardiology and arteriography. *American journal of roentgenology*, 135: 1131-1140, 1980.
6. Judkins, MP: Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology*, 89: 815-824, 1967.
7. Judkins, MP, Mitchell, WA, Simmons, CR, Gander, MP: Vascular catheters, smooth and rough. *N Engl J Med*, 287: 1100-1101, 1972.
8. Price, JE, Jr., Rosch, J: Selective coronary arteriography by percutaneous left transaxillary approach using preshaped torquecontrol catheters. *Circulation*, 48: 1321-1323, 1973.
9. Landwehr, P, Arnold, S, Voshage, G, Reimer, P: Embolotherapy: principles and indications. *Radiologe*, 48: 73-95; quiz 96-77, 2008.
10. Verillaud, B, Robard, L, Michel, J, Pruliere Escabasse, V, Bequignon, E, Crampette, L, Malard, O, Work-Group, S: Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). Second-line treatment of epistaxis in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 134: 191-193, 2017.
11. Cogbill, TH, Cothren, CC, Ahearn, MK, Cullinane, DC, Kaups, KL, Scalea, TM, Maggio, L, Brasel, KJ, Harrison, PB, Patel, NY, Moore, EE, Jurkovich, GJ, Ross, SE: Management of maxillofacial injuries with severe oronasal hemorrhage: a multicenter perspective. *J Trauma*, 65: 994-999, 2008.
12. Martin, JG, Shah, J, Robinson, C, Dariushnia, S: Evaluation and Management of Blunt Solid Organ Trauma. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 20: 230-236, 2017.

13. Fodor, M, Primavesi, F, Morell-Hofert, D, Kranebitter, V, Palaver, A, Braunwarth, E, Haselbacher, M, Nitsche, U, Schmid, S, Blauth, M, Gassner, E, Ofner, D, Stattner, S: Non-operative management of blunt hepatic and splenic injury: a time-trend and outcome analysis over a period of 17 years. *World J Emerg Surg*, 14: 29, 2019.
14. Gaarder, C, Dormagen, JB, Eken, T, Skaga, NO, Klow, NE, Pillgram-Larsen, J, Buanes, T, Naess, PA: Nonoperative management of splenic injuries: improved results with angioembolization. *J Trauma*, 61: 192-198, 2006.
15. Capecchi, LM, Jeremitsky, E, Smith, RS, Philp, F: Trauma centers with higher rates of angiography have a lesser incidence of splenectomy in the management of blunt splenic injury. *Surgery*, 158: 1020-1024; discussion 1024-1026, 2015.
16. Sommer, CM, Stampfl, U, Bellemann, N, Ramsauer, S, Loenard, BM, Haferkamp, A, Hallscheidt, P, Richter, GM, Kauczor, HU, Radeleff, BA: Patients with life-threatening arterial renal hemorrhage: CT angiography and catheter angiography with subsequent superselective embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 33: 498-508, 2010.
17. Mohsen, T, El-Assmy, A, El-Diasty, T: Long-term functional and morphological effects of transcatheter arterial embolization of traumatic renal vascular injury. *BJU Int*, 101: 473-477, 2008.
18. Ganguli, S, Stecker, MS, Pyne, D, Baum, RA, Fan, CM: Uterine artery embolization in the treatment of postpartum uterine hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol*, 22: 169-176, 2011.
19. Zissin, R, Gayer, G, Kots, E, Ellis, M, Bartal, G, Griton, I: Transcatheter arterial embolisation in anticoagulant-related haematoma--a current therapeutic option: a report of four patients and review of the literature. *Int J Clin Pract*, 61: 1321-1327, 2007.
20. Senadeera, SC, Vun, SV, Butterfield, N, Eglinton, TW, Frizelle, FA: Role of super-selective embolization in lower gastrointestinal bleeding. *ANZ J Surg*, 88: E644-E648, 2018.
21. Seo, HI, Jo, HJ, Sim, MS, Kim, S: Right trisegmentectomy with thoracoabdominal approach after transarterial embolization for giant hepatic hemangioma. *World J Gastroenterol*, 15: 3437-3439, 2009.
22. Zeng, Q, Li, Y, Chen, Y, Ouyang, Y, He, X, Zhang, H: Gigantic cavernous hemangioma of the liver treated by intra-arterial embolization with pingyangmycin-lipiodol emulsion: a multi-center study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 27: 481-485, 2004.

23. Baird, DD, Dunson, DB, Hill, MC, Cousins, D, Schectman, JM: High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*, 188: 100-107, 2003.
24. Sabry, M, Al-Hendy, A: Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol Int*, 2012: 943635, 2012.
25. Ravina, JH, Herbreteau, D, Ciraru-Vigneron, N, Bouret, JM, Houdart, E, Aymard, A, Merland, JJ: Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet*, 346: 671-672, 1995.
26. de Bruijn, AM, Ankum, WM, Reekers, JA, Birnie, E, van der Kooij, SM, Volkers, NA, Hehenkamp, WJ: Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol*, 215: 745 e741-745 e712, 2016.
27. Gupta, JK, Sinha, A, Lumsden, MA, Hickey, M: Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *The Cochrane database of systematic reviews: Cd005073*, 2012.
28. Abt, D, Hechelhammer, L, Mullhaupt, G, Markart, S, Gusewell, S, Kessler, TM, Schmid, HP, Engeler, DS, Mordasini, L: Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial. *BMJ*, 361: k2338, 2018.
29. Mordasini, L, Hechelhammer, L, Diener, PA, Diebold, J, Mattei, A, Engeler, D, Mullhaupt, G, Kim, SK, Schmid, HP, Abt, D: Prostatic Artery Embolization in the Treatment of Localized Prostate Cancer: A Bicentric Prospective Proof-of-Concept Study of 12 Patients. *J Vasc Interv Radiol*, 29: 589-597, 2018.
30. Pisco, J, Bilhim, T, Costa, NV, Ribeiro, MP, Fernandes, L, Oliveira, AG: Safety and Efficacy of Prostatic Artery Chemoembolization for Prostate Cancer-Initial Experience. *J Vasc Interv Radiol*, 29: 298-305, 2018.
31. Nielsen, M, Thomsen, JL, Primdahl, S, Dyreborg, U, Andersen, JA: Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer*, 56: 814-819, 1987.
32. Ferlay J, EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F: *Cancer Today*. 2018, (powered by GLOBOCAN 2018) IARC CancerBase No. 2015. Online: <http://globocan.iarc.fr>, Stand: 14.07.2019.
33. MacKie, RM, Reid, R, Junor, B: Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med*, 348: 567-568, 2003.

34. Hadfield, G: The dormant cancer cell. *Br Med J*, 2: 607-610, 1954.
35. Hanahan, D, Weinberg, RA: The hallmarks of cancer. *Cell*, 100: 57-70, 2000.
36. Weinhold, KJ, Miller, DA, Wheelock, EF: The tumor dormant state. Comparison of L5178Y cells used to establish dormancy with those that emerge after its termination. *J Exp Med*, 149: 745-757, 1979.
37. Folkman, J, Watson, K, Ingber, D, Hanahan, D: Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature*, 339: 58-61, 1989.
38. Naumov, GN, Akhlen, LA, Folkman, J: Role of angiogenesis in human tumor dormancy: animal models of the angiogenic switch. *Cell Cycle*, 5: 1779-1787, 2006.
39. Leman, JA, Mac Kie, RM: Late (> 10 years) recurrence of melanoma: the Scottish experience. *Br J Dermatol*, 148: 372-373, 2003.
40. Karrison, TG, Ferguson, DJ, Meier, P: Dormancy of mammary carcinoma after mastectomy. *J Natl Cancer Inst*, 91: 80-85, 1999.
41. Folkman, J, Shing, Y: Angiogenesis. *J Biol Chem*, 267: 10931-10934, 1992.
42. Folkman, J: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*, 285: 1182-1186, 1971.
43. Folkman, J, Merler, E, Abernathy, C, Williams, G: Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med*, 133: 275-288, 1971.
44. Folkman, J, Hanahan, D: Switch to the angiogenic phenotype during tumorigenesis. *Princess Takamatsu Symp*, 22: 339-347, 1991.
45. Hanahan, D, Folkman, J: Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, 86: 353-364, 1996.
46. Jha, R, Sharma, R, Rastogi, S, Khan, SA, Jayaswal, A, Gamanagatti, S: Preoperative embolization of primary bone tumors: A case control study. *World journal of radiology*, 8: 378-389, 2016.
47. Rossi, G, Mavrogenis, AF, Rimondi, E, Ciccarese, F, Tranfaglia, C, Angelelli, B, Fiorentini, G, Bartalena, T, Errani, C, Ruggieri, P, Mercuri, M: Selective arterial embolisation for bone tumours: experience of 454 cases. *Radiol Med*, 116: 793-808, 2011.
48. Gruber-Rouh, T, Naguib, NN, Eichler, K, Ackermann, H, Zangos, S, Trojan, J, Beeres, M, Harth, M, Schulz, B, Nour-Eldin, AN, Vogl, TJ: Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: long-term results over a 10-year period. *Int J Cancer*, 134: 1225-1231, 2014.

49. Breedis, C, Young, G: The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*, 30: 969-977, 1954.
50. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, DK, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0. 2013, AWMF-Registernummer: 032/053OL. Online: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf), Stand: 20.08.2019.
51. McGlynn, KA, Petrick, JL, London, WT: Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis*, 19: 223-238, 2015.
52. Herold, G: Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis, Köln, Gerd Herold, 2018.
53. Dhir, M, Melin, AA, Douaiher, J, Lin, C, Zhen, WK, Hussain, SM, Geschwind, JF, Doyle, MB, Abou-Alfa, GK, Are, C: A Review and Update of Treatment Options and Controversies in the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*, 263: 1112-1125, 2016.
54. Jarnagin, W, Chapman, WC, Curley, S, D'Angelica, M, Rosen, C, Dixon, E, Nagorney, D, American Hepato-Pancreato-Biliary, A, Society of Surgical, O, Society for Surgery of the Alimentary, T: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*, 12: 302-310, 2010.
55. Fattovich, G, Stroffolini, T, Zagni, I, Donato, F: Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 127: S35-50, 2004.
56. Llovet, JM, Bru, C, Bruix, J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 19: 329-338, 1999.
57. Eurotransplant International Foundation: Annual report 2018 edited by Branger P, Samuel U. 2018. Online: [http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ET\\_Jaarverslag\\_20186.pdf](http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ET_Jaarverslag_20186.pdf), Stand: 20.08.2019.
58. Al Sebayel, MI, Elsiey, H, Al-Hamoudi, W, Alabbad, S, ElSheikh, Y, Elbeshbeshy, H, Salih, I, Yousif, S, Saleh, Y, Eldali, A, Abaalkhail, FA: Effect of Downstaging and Bridging of Hepatocellular Carcinoma on Survival Following Liver Transplant: A Single Center Experience. *Exp Clin Transplant*, 15: 7-11, 2017.
59. Schild, HH, Born, M: Angiographie: 41 Tabellen, Stuttgart u.a., Thieme, 2003.

60. Doyon, D, Mouzon, A, al., e: Hepatic, arterial embolization in patients with malignant liver tumours. *Ann Radiol*, 17: 593-603, 1974.
61. Yamada, R, Sato, M, al., e: Intra-arterial one-shot injection of anticancer drugs and transcatheter arterial embolization for hepatic tumor. *Rinsho Hoshasen*, 28: 19-25, 1983.
62. Sato, M, Yamada, R, Uchida, B, Hedgepeth, P, Rosch, J: Effects of hepatic artery embolization with Lipiodol and gelatin sponge particles on normal swine liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 16: 348-354, 1993.
63. Burrel, M, Reig, M, Forner, A, Barrufet, M, de Lope, CR, Tremosini, S, Ayuso, C, Llovet, JM, Real, MI, Bruix, J: Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*, 56: 1330-1335, 2012.
64. Llovet, JM, Real, MI, Montana, X, Planas, R, Coll, S, Aponte, J, Ayuso, C, Sala, M, Muchart, J, Sola, R, Rodes, J, Bruix, J: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 359: 1734-1739, 2002.
65. Korean Liver Cancer Study, G, National Cancer Center, K: 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol*, 16: 465-522, 2015.
66. Vogl, TJ, Mack, MG, Balzer, JO, Engelmann, K, Straub, R, Eichler, K, Woitaschek, D, Zangos, S: Liver metastases: neoadjuvant downsizing with transarterial chemoembolization before laser-induced thermotherapy. *Radiology*, 229: 457-464, 2003.
67. Lencioni, R, Aliberti, C, de Baere, T, Garcia-Monaco, R, Narayanan, G, O'Grady, E, Rilling, WS, Walker, D, Martin, RC: Transarterial treatment of colorectal cancer liver metastases with irinotecan-loaded drug-eluting beads: technical recommendations. *J Vasc Interv Radiol*, 25: 365-369, 2014.
68. Guo, Z, Yu, H, Liu, C, Si, T, Yang, X, Zhang, W, Xu, Y, Li, Y: Advances in endovascular therapy to treat primary hepatocellular carcinoma. *Drug Discov Ther*, 9: 342-351, 2015.
69. Iezzi, R, Pompili, M, Rinninella, E, Annicchiarico, E, Garcovich, M, Cerrito, L, Ponziani, F, De Gaetano, A, Siciliano, M, Basso, M, Zocco, MA, Rapaccini, G, Posa, A, Carchesio, F, Biolato, M, Giuliani, F, Gasbarrini, A, Manfredi, R: TACE with

- degradable starch microspheres (DSM-TACE) as second-line treatment in HCC patients dismissing or ineligible for sorafenib. *Eur Radiol*, 29: 1285-1292, 2019.
70. Karalli, A, Teiler, J, Haji, M, Seth, E, Brismar, TB, Wahlin, S, Axelsson, R, Stal, P: Comparison of lipiodol infusion and drug-eluting beads transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma in a real-life setting. *Scand J Gastroenterol*: 1-8, 2019.
  71. Lopera, JE: The Amplatzer Vascular Plug: Review of Evolution and Current Applications. *Semin Intervent Radiol*, 32: 356-369, 2015.
  72. Choe, DH, Han, MH, Kang, GH, Yeon, KM, Han, MC: An experimental study of embolic effect according to infusion rate and concentration of suspension in transarterial particulate embolization. *Invest Radiol*, 32: 260-267, 1997.
  73. Vaidya, S, Tozer, KR, Chen, J: An overview of embolic agents. *Semin Intervent Radiol*, 25: 204-215, 2008.
  74. Layer, G: [Radiological procedures in gastrointestinal bleeding--treatment]. *Dtsch Med Wochenschr*, 128: 2078-2080, 2003.
  75. Izaki, K, Yamaguchi, M, Kawasaki, R, Okada, T, Sugimura, K, Sugimoto, K: N-butyl cyanoacrylate embolization for pseudoaneurysms complicating pancreatitis or pancreatectomy. *J Vasc Interv Radiol*, 22: 302-308, 2011.
  76. Derdeyn, CP, Moran, CJ, Cross, DT, Dietrich, HH, Dacey, RG, Jr.: Polyvinyl alcohol particle size and suspension characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol*, 16: 1335-1343, 1995.
  77. Tadavarthy, SM, Moller, JH, Amplatz, K: Polyvinyl alcohol (Ivalon)--a new embolic material. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 125: 609-616, 1975.
  78. Senturk, C, Cakir, V, Yorukoglu, K, Yilmaz, O, Goktay, AY: Looking for the ideal particle: an experimental embolization study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 33: 336-345, 2010.
  79. Thanoo, BC, Jayakrishnan, A: Barium sulphate-loaded p(HEMA) microspheres as artificial emboli: preparation and properties.
  80. Aviv, H, Bartling, S, Grinberg, I, Margel, S: Synthesis and characterization of Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/HSA core-shell nanoparticles for X-ray imaging applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 101: 131-138, 2013.
  81. Aviv, H, Bartling, S, Kiesling, F, Margel, S: Radiopaque iodinated copolymeric nanoparticles for X-ray imaging applications. *Biomaterials*, 30: 5610-5616, 2009.
  82. Tacher, V, Duran, R, Lin, M, Sohn, JH, Sharma, KV, Wang, Z, Chapiro, J, Gacchina Johnson, C, Bhagat, N, Dreher, MR, Schafer, D, Woods, DL, Lewis, AL, Tang, Y,

- Grass, M, Wood, BJ, Geschwind, JF: Multimodality Imaging of Ethiodized Oil-loaded Radiopaque Microspheres during Transarterial Embolization of Rabbits with VX2 Liver Tumors. *Radiology*, 279: 741-753, 2016.
83. Constant, MJ, Keeley, EM, Cruise, GM: Preparation, characterization, and evaluation of radiopaque hydrogel filaments for endovascular embolization. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 89: 306-313, 2009.
84. Galperin, A, Margel, D, Baniel, J, Dank, G, Biton, H, Margel, S: Radiopaque iodinated polymeric nanoparticles for X-ray imaging applications. *Biomaterials*, 28: 4461-4468, 2007.
85. Galperin, A, Margel, D, Margel, S: Synthesis and characterization of uniform radiopaque polystyrene microspheres for X-ray imaging by a single-step swelling process. *J Biomed Mater Res A*, 79: 544-551, 2006.
86. Cilliers, R, Song, Y, Kohlmeir, EK, Larson, AC, Omary, RA, Meade, TJ: Modification of embolic-PVA particles with MR contrast agents. *Magn Reson Med*, 59: 898-902, 2008.
87. Gupta, T, Virmani, S, Neidt, TM, Szolc-Kowalska, B, Sato, KT, Ryu, RK, Lewandowski, RJ, Gates, VL, Woloschak, GE, Salem, R, Omary, RA, Larson, AC: MR tracking of iron-labeled glass radioembolization microspheres during transcatheter delivery to rabbit VX2 liver tumors: feasibility study. *Radiology*, 249: 845-854, 2008.
88. Lee, KH, Liapi, E, Vossen, JA, Buijs, M, Ventura, VP, Georgiades, C, Hong, K, Kamel, I, Torbenson, MS, Geschwind, JF: Distribution of iron oxide-containing Embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: evaluation with MR imaging and implication for therapy. *J Vasc Interv Radiol*, 19: 1490-1496, 2008.
89. Bartling, SH, Budjan, J, Aviv, H, Haneder, S, Kraenzlin, B, Michaely, H, Margel, S, Diehl, S, Semmler, W, Gretz, N, Schonberg, SO, Sadick, M: First multimodal embolization particles visible on x-ray/computed tomography and magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*, 46: 178-186, 2011.
90. Oerlemans, C, Seevinck, PR, Smits, ML, Hennink, WE, Bakker, CJ, van den Bosch, MA, Nijssen, JF: Holmium-lipiodol-alginate microspheres for fluoroscopy-guided embolotherapy and multimodality imaging. *Int J Pharm*, 482: 47-53, 2015.
91. Sommer, CM, Stampfl, U, Bellemann, N, Holzschuh, M, Kueller, A, Bluemmel, J, Gehrig, T, Shevchenko, M, Kenngott, HG, Kauczor, HU, Pereira, PL, Radeleff, BA: Multimodal visibility (radiography, computed tomography, and magnetic resonance

- imaging) of microspheres for transarterial embolization tested in porcine kidneys. *Invest Radiol*, 48: 213-222, 2013.
92. Stampfl, U, Sommer, CM, Bellemann, N, Holzschuh, M, Kueller, A, Bluemmel, J, Gehrig, T, Shevchenko, M, Kenngott, H, Kauczor, HU, Radeleff, B: Multimodal visibility of a modified polyzene-F-coated spherical embolic agent for liver embolization: feasibility study in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol*, 23: 1225-1231 e1222, 2012.
  93. Davy, KWM, Anseau, MR, Odlyha, M, Foster, GM: X-Ray Opaque Methacrylate Polymers for Biomedical Applications. *Polymer International*, 43: 143-154, 1997.
  94. Hagit, A, Soenke, B, Johannes, B, Shlomo, M: Synthesis and characterization of dual modality (CT/MRI) core-shell microparticles for embolization purposes. *Biomacromolecules*, 11: 1600-1607, 2010.
  95. Budjan, J: In vitro und in vivo Evaluation eines multimodalen Embolisats mittels Fluoroskopie, Magnetresonanz- und Computertomographie. Med. Dissertation. Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, 2012.
  96. Slomkowski, S, et al.: Terminology of polymers and polymerization processes in dispersed systems (IUPAC Recommendations 2011). *Pure Appl Chem*, 83: 2229-2259, 2011.
  97. Siegert, C, Nguyen, T, Schubert, S, Diehl, S, Bartling, S, Appel, E, Reis, C: Production of Multimodal Embolisation Particles - Challenges and Possibilities. *Biomed Tech (Berl)*, 58 Suppl 1, 2013.
  98. Budjan, J, Appel, E, Malkmus, C, Nguyen, T, Diehl, S, Schoenberg, S, Reis, C, Bartling, S: Eine neue Generation multimodal sichtbarer Embolisatpartikel: Automatisiertes Produktionsverfahren und erste Anwendung im Tierversuch. *Fortschr Röntgenstr*, 186: VO207\_201, 2014.
  99. Reis, C, Nguyen, T: Vorrichtung und Verfahren zur Herstellung von Embolisatpartikeln sowie Embolisatpartikel. Patentnummer (DAKZ): 10 2013 220 238.5., Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V. 2015. Online: <https://register.dpma.de/DPMAREGISTER/pat/register?AKZ=1020132202385>. Status: 20.08.2019.
  100. Terumo Medical Interventional-Systems: Progreat-Family-Brochure. 2017. Online: <http://www.terumo.com/content/dam/terumopublic/products/progreat/Progreat-Family-Brochure.pdf>, Stand: 20.08.2019.
  101. Willatt, J, Ruma, JA, Azar, SF, Dasika, NL, Syed, F: Imaging of hepatocellular carcinoma and image guided therapies - how we do it. *Cancer Imaging*, 17: 9, 2017.

102. Le Moigne, F, Durieux, M, Bancel, B, Boublay, N, Bousel, L, Ducerf, C, Berthezene, Y, Rode, A: Impact of diffusion-weighted MR imaging on the characterization of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *Magn Reson Imaging*, 30: 656-665, 2012.
103. Nakao, S, Tanabe, M, Okada, M, Furukawa, M, Iida, E, Miyoshi, K, Matsunaga, N, Ito, K: Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) v2018: comparison between computed tomography and gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Japanese journal of radiology*, 2019.
104. Kramer, NA, Kruger, S, Schmitz, S, Linssen, M, Schade, H, Weiss, S, Spuntrup, E, Gunther, RW, Bucker, A, Krombach, GA: Preclinical evaluation of a novel fiber compound MR guidewire in vivo. *Invest Radiol*, 44: 390-397, 2009.
105. Roberts, TP, Hassenzahl, WV, Hetts, SW, Arenson, RL: Remote control of catheter tip deflection: an opportunity for interventional MRI. *Magn Reson Med*, 48: 1091-1095, 2002.
106. Lillaney, PV, Yang, JK, Losey, AD, Martin, AJ, Cooke, DL, Thorne, BR, Barry, DC, Chu, A, Stillson, C, Do, L, Arenson, RL, Saeed, M, Wilson, MW, Hetts, SW: Endovascular MR-guided Renal Embolization by Using a Magnetically Assisted Remote-controlled Catheter System. *Radiology*, 281: 219-228, 2016.
107. Wang, G, Kalra, M, Murugan, V, Xi, Y, Gjestebj, L, Getzin, M, Yang, Q, Cong, W, Vannier, M: Vision 20/20: Simultaneous CT-MRI--Next chapter of multimodality imaging. *Med Phys*, 42: 5879-5889, 2015.
108. Hushek, SG, Martin, AJ, Steckner, M, Bosak, E, Debbins, J, Kucharzyk, W: MR systems for MRI-guided interventions. *J Magn Reson Imaging*, 27: 253-266, 2008.
109. Miyayama, S, Yamashiro, M, Hashimoto, M, Hashimoto, N, Ikuno, M, Okumura, K, Yoshida, M, Matsui, O: Comparison of local control in transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma  $\leq 6$  cm with or without intraprocedural monitoring of the embolized area using cone-beam computed tomography. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 37: 388-395, 2014.
110. Facciorusso, A: Drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Current state of the art. *World J Gastroenterol*, 24: 161-169, 2018.
111. Bloch, F: The Principle of Nuclear Induction. *Science*, 118: 425-430, 1953.
112. De Silva, A, Salem, V, Matthews, PM, Dhillo, WS: The use of functional MRI to study appetite control in the CNS. *Exp Diabetes Res*, 2012: 764017, 2012.

113. Chavhan, GB, Babyn, PS, Thomas, B, Shroff, MM, Haacke, EM: Principles, techniques, and applications of T2\*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics*, 29: 1433-1449, 2009.
114. Chambon, C, Clement, O, Le Blanche, A, Schouman-Claeys, E, Frija, G: Superparamagnetic iron oxides as positive MR contrast agents: in vitro and in vivo evidence. *Magn Reson Imaging*, 11: 509-519, 1993.
115. Greulich, W, Teilweise mit Redaktion durch Kilian U. (Editoren): *Lexikon der Physik : in sechs Bänden*, Heidelberg ; Berlin, Spektrum Akad. Verl., 1998-2003.
116. European Medicines Agency: European Commission final Decision. Article-31 referral. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. EMA/625317/2017. 2017. Online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents_de.pdf), Stand: 20.08.2019.
117. European Medicines Agency: Article-31 referral. Annex I. List of nationally authorised medicinal products. 2017. Online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-annex-i\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-annex-i_en-0.pdf), Stand: 20.08.2019.
118. Kanda, T, Ishii, K, Kawaguchi, H, Kitajima, K, Takenaka, D: High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*, 270: 834-841, 2014.
119. Bower, DV, Richter, JK, von Tengg-Koblogk, H, Heverhagen, JT, Runge, VM: Gadolinium-Based MRI Contrast Agents Induce Mitochondrial Toxicity and Cell Death in Human Neurons, and Toxicity Increases With Reduced Kinetic Stability of the Agent. *Invest Radiol*, 54: 453-463, 2019.
120. Cowper, SE, Robin, HS, Steinberg, SM, Su, LD, Gupta, S, LeBoit, PE: Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet*, 356: 1000-1001, 2000.
121. Grobner, T: Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*, 21: 1104-1108, 2006.
122. Endrikat, J, Dohanish, S, Schleyer, N, Schwenke, S, Agarwal, S, Balzer, T: 10 Years of Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Comprehensive Analysis of Nephrogenic Systemic Fibrosis Reports Received by a Pharmaceutical Company from 2006 to 2016. *Invest Radiol*, 53: 541-550, 2018.

123. Fogel, U, Ding, Z, Hardung, H, Jander, S, Reichmann, G, Jacoby, C, Schubert, R, Schrader, J: In vivo monitoring of inflammation after cardiac and cerebral ischemia by fluorine magnetic resonance imaging. *Circulation*, 118: 140-148, 2008.
124. Weissleder, R, Elizondo, G, Wittenberg, J, Rabito, CA, Bengele, HH, Josephson, L: Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology*, 175: 489-493, 1990.
125. Shen, T, Weissleder, R, Papisov, M, Bogdanov, A, Jr., Brady, TJ: Monocrystalline iron oxide nanocompounds (MION): physicochemical properties. *Magn Reson Med*, 29: 599-604, 1993.
126. Slotkin, JR, Cahill, KS, Tharin, SA, Shapiro, EM: Cellular magnetic resonance imaging: nanometer and micrometer size particles for noninvasive cell localization. *Neurotherapeutics*, 4: 428-433, 2007.
127. Lonnemark, M, Hemmingsson A, Bach-Gansmo, T, Ericsson, A, Oksendal A, Nyman R, Moxnes, A: Effect of superparamagnetic particles as oral contrast medium at magnetic resonance imaging. A phase I clinical study. *Acta Radiologica*, 30:2, 193-196. 1989.
128. Heesakkers, RA, Jager, GJ, Hovels, AM, de Hoop, B, van den Bosch, HC, Raat, F, Witjes, JA, Mulders, PF, van der Kaa, CH, Barentsz, JO: Prostate cancer: detection of lymph node metastases outside the routine surgical area with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology*, 251: 408-414, 2009.
129. Reimer, P, Weissleder, R, Brady, TJ, Yeager, AE, Baldwin, BH, Tennant, BC, Wittenberg, J: Experimental hepatocellular carcinoma: MR receptor imaging. *Radiology*, 180: 641-645, 1991.
130. Swindle, MM, Smith, AC: Swine in Biomedical Research. In: *Sourcebook of Models for Biomedical Research*. edited by CONN, M., Totowa, NJ, Humana Press, 2008, pp 233-239.
131. Swindle, MM, Makin, A, Herron, AJ, Clubb, FJ, Jr., Frazier, KS: Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol*, 49: 344-356, 2012.
132. Osterman, FA, Bell, WR, Montali, RJ, Novak, GR, White, RI: Natural history of autologous blood clot embolization in swine. *Invest Radiol*, 11: 267-276, 1976.
133. Fraunhofer Institut, IPA: Jahresbericht. 2013. Online: [https://www.ipa.fraunhofer.de/content/dam/ipa/de/documents/Publikationen/Jahresbericht/Jahresbericht\\_2013.pdf](https://www.ipa.fraunhofer.de/content/dam/ipa/de/documents/Publikationen/Jahresbericht/Jahresbericht_2013.pdf), Stand: 27.07.2019.

134. Sommer, CM, Voigt, W, Klapp Oliger, M, Schlett, CL, Erpenbach, S, Thomas, K, Hatopp, A, Kurz, P, Richter, GM: Radiation Exposure During Uterine Fibroid Embolization (UFE): A Confounder-Controlled Comparison Between a State-of-the-Art Angiography Unit and a Conventional Angiography unit. *FortschrRöntgenstr*, 190: 250–258, 2018.
135. Saeed, M, Hetts, SW, English, J, Wilson, M: MR fluoroscopy in vascular and cardiac interventions (review). *Int J Cardiovasc Imaging*, 28: 117-137, 2012.
136. Kos, S, Huegli, R, Bongartz, GM, Jacob, AL, Bilecen, D: MR-guided endovascular interventions: a comprehensive review on techniques and applications. *Eur Radiol*, 18: 645-657, 2008.
137. Lewis, AL, Gonzalez, MV, Lloyd, AW, Hall, B, Tang, Y, Willis, SL, Leppard, SW, Wolfenden, LC, Palmer, RR, Stratford, PW: DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*, 17: 335-342, 2006.
138. Oselkin, M, Sedora-Roman, NI, Pukenas, BA, Kung, D, Hurst, RW: Loading and elution characteristics of quadrasphere microspheres loaded with bevacizumab. *Ther Deliv*, 8: 747-751, 2017.

## 7. Tabellarischer Anhang

Soweit nicht anders gekennzeichnet sind die Abbildungen, Daten und Tabellen aus der vorliegenden Studie am Institut für klinische Radiologie und Nuklearmedizin in Mannheim entstanden.

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Angiografische Darstellung der Leberarterien eines Schweines. ....	7
Abbildung 2: schematische Darstellung der Chemoembolisation. ....	10
Abbildung 3: Versuchstievorbereitung, zentralvenöse (gelb), arterielle Kanüle (blau). ....	26
Abbildung 4: CT-gesteuerte Leberbiopsie nach Embolisation .....	28
Abbildung 5: Entnommene Organe in Versuch S3. ....	32
Abbildung 6: Postinterventionelle Computertomographie, Partikelnachweis in der rechten Niere bei 120 kV .....	34
Abbildung 7: Partikelkontrast in Abhängigkeit der Röhrenspannung in der CT .....	35
Abbildung 8: Röntgendichte Partikel in der Röntgendurchleuchtung nach Embolisation der rechten Niere. ....	37
Abbildung 9: Verstreutes Embolisat in der Glutealmuskulatur. ....	37
Abbildung 10: Versuch S1, T2*-gewichtete Darstellung nach Embolisation der Nieren mit Signalauslöschung durch Partikelkontrast in beiden Nieren. ....	38
Abbildung 11: Histologische Präparate der Niere mit Partikeldarstellung .....	39
Abbildung 12: Perfusionsdefizit im Kontrastmittel-Angiogramm. ....	41

### 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über Geschlecht und Gewicht der untersuchten Tiere .....	25
Tabelle 2: Medikamente zur Narkoseeinleitung und Versuchsdurchführung .....	26
Tabelle 3: Materialien zur Embolisation. ....	28
Tabelle 4: Bildgebende Modalitäten, Geräte und Protokolle. ....	29
Tabelle 5: Durchgeführte Untersuchungen. ....	30
Tabelle 6: Entnommene und histologisch aufgearbeitete Organe. ....	33
Tabelle 7: Quantitative Beurteilung des Partikelkontrasts in der Bildgebung. ....	36
Tabelle 8: Summenscores zur Applikationsfähigkeit. ....	40
Tabelle 9: Qualitative Beurteilung der Sichtbarkeit in der Bildgebung. ....	61
Tabelle 10: Qualitative Beurteilung der Sichtbarkeit in der Histologie. ....	62

Tabelle 9: Qualitative Beurteilung der Sichtbarkeit in der Bildgebung.

Ausgewertete Bildgebung	Befunder 1		Befunder 2		Befunder 3		Summenscore	
	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post	Prä	Post
<b>CT - 100/120 KV</b>								
S1 Niere rechts	0	2	0	2	0	2	0	6
S1 Niere links	0	2	0	2	0	2	0	6
S2 Niere rechts	0	2	0	2	0	2	0	6
S3 Niere rechts	0	2	0	2	0	2	0	6
S3 Leber	0	2	0	2	0	2	0	6
S4 Niere rechts	0	2	0	2	0	2	0	6
S4 Leber	0	2	0	2	0	2	0	6
<b>Zwischensumme</b>	0	14	0	14	0	14	0	42
<b>MRT - T2*</b>								
S1 Niere rechts	0	2	0	2	0	2	0	6
S1 Niere links	0	2	0	2	0	2	0	6
S2 Niere rechts	0	2	0	2	0	2	0	6
S2 Niere links	0	2	0	2	0	2	0	6
S3 Niere rechts	0	2	0	2	0	2	0	6
S4 Niere rechts	0	2	0	2	0	2	0	6
<b>Zwischensumme</b>	0	12	0	12	0	12	0	36
<b>Gesamtsumme</b>	0	26	0	26	0	26	0	78

Sichtbarkeit: 0 = nicht abgrenzbarer Partikelkontrast, 1 = fraglich abgrenzbarer Partikelkontrast, 2 = sicher abgrenzbarer Partikelkontrast

Tabelle 10: Qualitative Beurteilung der Sichtbarkeit in der Histologie.

Niere (Oberpol) Partikelnachweis		inneres Nierenmark	äußeres Nierenmark	Nierenrinde	Thrombus	Summe	Mittelwert	
S1 (1060/13)	R1	1	1	1	+	3	2,875	
	R2	1	1	1	+	3		
	R3	1	1	1	+	3		
	R4	0	1	1	+	2		
	R5	1	1	1	+	3		
	R6	1	1	1	+	3		
	R7	1	1	1	+	3		
	R8	1	1	1	+	3		
	L1 L2	1	1	1	+	3		3
	L3	1	1	1	+	3		
L4 L5	1	1	1	+	3			
L6	1	1	1	+	3			
L7	1	1	1	+	3			
L8	1	1	1	+	3			
L9	1	1	1	+	3			
L10	1	1	1	+	3			
S2 (1692/13)	L1	0	1	1	+	2	2,75	
	L2	0	1	1	+	2		
	L3	1	1	1	+	3		
	L4	1	1	1	+	3		
	L5	1	1	1	+	3		
	L6	1	1	1	+	3		
	L7	1	1	1	+	3		
	L8 L9	1	1	1	+	3		
	R1	1	1	1	+	3		3
	R2	1	1	1	+	3		
R3	1	1	1	+	3			
R4	1	1	1	+	3			
R5	1	1	1	+	3			
R6	1	1	1	+	3			
R7 /R8	1	1	1	+	3			
R9	1	1	1	+	3			
S3 (571/14)	R1	1	1	1	+	3	3	
	R2	1	1	1	+	3		
	R3	1	1	1	+	3		
	R4	1	1	1	+	3		
	R5	1	1	1	+	3		
	R6	1	1	1	+	3		
	R7	1	1	1	+	3		
	R8	1	1	1	+	3		
	L1	0	0	0	0	0		0
	L2	0	0	0	0	0		
L3	0	0	0	0	0			
S4 (757/14)	R1	1	1	1	+	3	2,875	
	R2	1	1	1	+	3		
	R3	1	1	1	+	3		
	R4	0	1	1	+	2		
	R5	1	1	1	+	3		
	R6	1	1	1	+	3		
	R7	1	1	1	+	3		
	R8	1	1	1	+	3		
	L1	0	0	0	0	0		0
	L2	0	0	0	0	0		
L3	0	0	0	0	0			

0 = Partikel(-artefakt) nicht sichtbar; 1 = Partikel (-artefakt) sichtbar; + = Thrombusmaterial in mindestens einem Segment nachweisbar

## 8. Lebenslauf

Christian Malkmus

Geboren 29.03.1987 in Freiburg im Breisgau

Familienstand: ledig

Vater: Albrecht Malkmus

Mutter: Irene Malkmus

### Beruflicher Werdegang

Seit 08.2018	Assistenzarzt, Urologische Klinik Kantonsspital Luzern, Prof. Dr. med. A. Mattei
05.2017 – 06/2018	Assistenzarzt, Abteilung für Innere Medizin Kantonsspital Sursee, Prof. Dr. med. A. Schmassmann
2015 – 2016	Praktisches Jahr Klinik für Innere Medizin, Landesspital Liechtenstein, Vaduz Chirurgische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim Hochschulambulanz für HNO, Universitätsmedizin Mannheim Urologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg
2011 – 2015	Teilzeitbeschäftigung als Gesundheits- und Krankenpfleger Loretto-Krankenhaus, Freiburg Diakonissen Krankenhaus, Mannheim
2007 – 2010	Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger Loretto-Krankenhaus, Freiburg

### Schul- und Hochschulbildung

2010 - 2016	Studium der Humanmedizin Universität Heidelberg, medizinische Fakultät Mannheim erstes Staatsexamen 2012 zweites Staatsexamen 2016
2006 – 2007	Zivildienst, Loretto-Krankenhaus, Freiburg
1997 – 2006	Gymnasium, Kolleg St. Sebastian, Stegen Abitur 2006

### Weiteres

Teilnahme am 95. deutschen Röntgenkongress in Hamburg (2014)

Teilnahme an der Fachmesse für Medizintechnik, MEDICA“ in Düsseldorf (2014)

## **Publikationen**

Budjan J, Appel E, Malkmus C, Nguyen T, Diehl S, Schönberg SO, Reis C, Bartling S: Eine neue Generation multimodal sichtbarer Embolisatpartikel: Automatisiertes Produktionsverfahren und erste Anwendung im Tierversuch. Fortschr Röntgenstr; 186 - VO207\_1, 2014. DOI: 10.1055/s-0034-1372760.

Budjan J, Appel E, Malkmus C, Nguyen T, Diehl S, Schönberg SO, Reis C, Bartling S. Next Generation Multimodal Visible Embolization Particles: Feasibility Study in Rabbit and Pig Animal Models. (SS 109), B-0128. DOI 10.1007/s13244- 014 - 0320-x

## **9. Danksagung**

Herrn PD Dr. med. Sönke Bartling danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Zudem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Stefan Schönberg danken, der es ermöglichte die Räumlichkeiten und Geräte des Instituts für klinische Radiologie und Nuklearmedizin zu verwenden.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. med. Johannes Budjan aus der medizinischen Klinik Mannheim der Universität Heidelberg, der mir zum Verständnis des Themas verhalf und mir wichtige sachliche Hinweise gab. Zudem danke ich ihm für die Ratschläge die zur Vollendung der Arbeit notwendig waren.

Dank geht auch an Dr. Ing. Christian Reis und Thien Nguyen vom Fraunhofer Institut Mannheim für die Bereitstellung der Partikel und Einblicke in die Produktionsverfahren.

Frau Dr. med. vet. Bettina Kränzlin und dem Team des Zentrums für medizinische Forschung der medizinischen Fakultät Mannheim möchte ich für die technische und fachliche Unterstützung in der histologischen Aufarbeitung und Auswertung danken.

Zudem danke ich meiner Partnerin für die ausdauernde Motivation, sowie meiner Schwester Katharina für ihre Ratschläge und Hilfe in gestalterischen Fragen.

## 10. Bildanhang

**Histologie-Ergebnisse: S1 (1060-13) Niere links**

L1 - 10: Organschnitte nummeriert (siehe Tabelle 10)

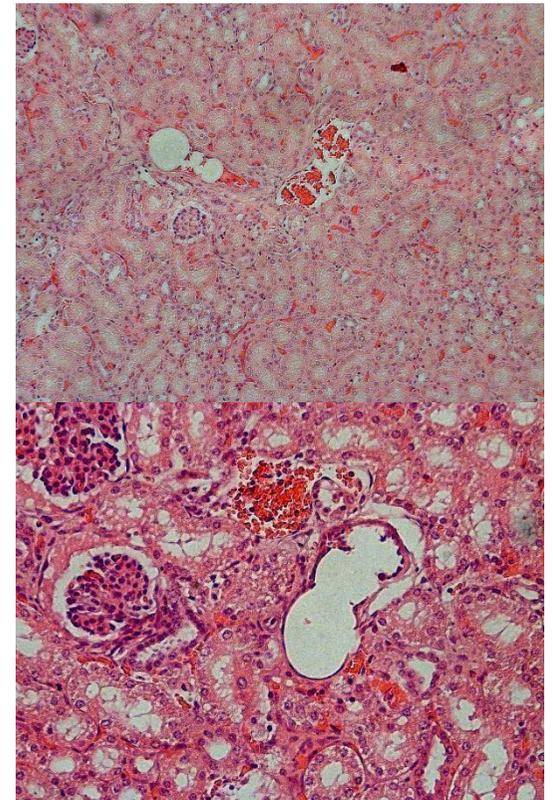
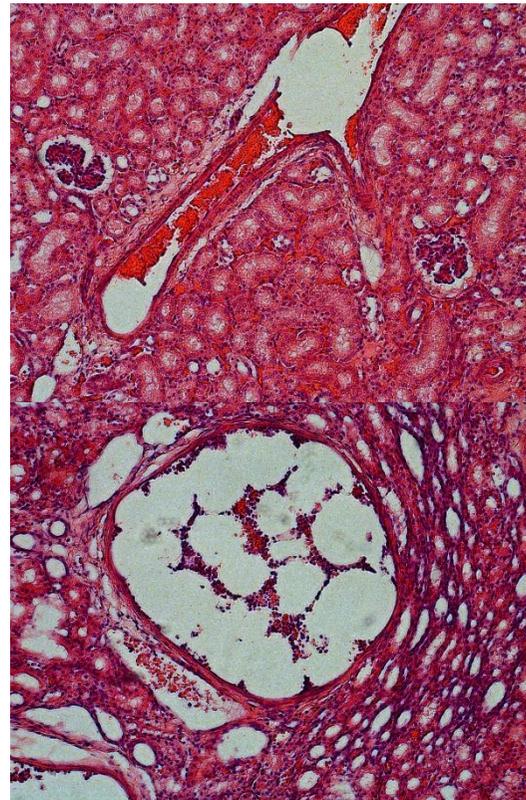
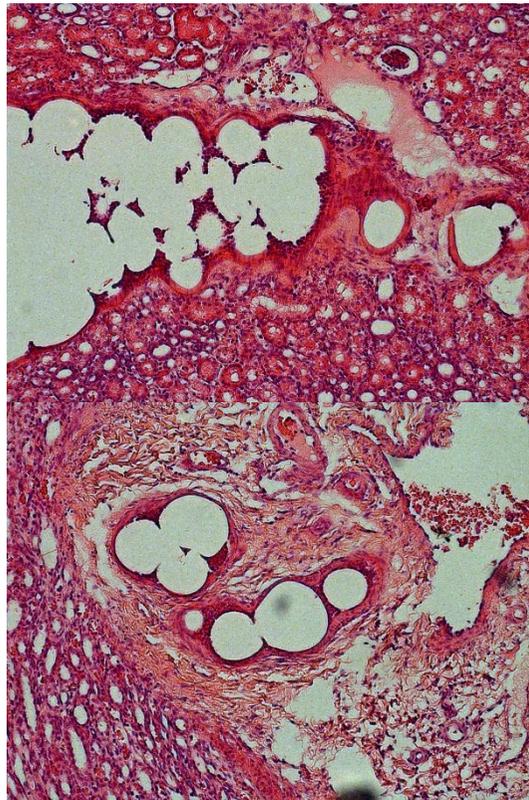
**Aa. Segmentales /  
A. renalis**

**Aa. Interlobares /  
Aa. Arcuatae**

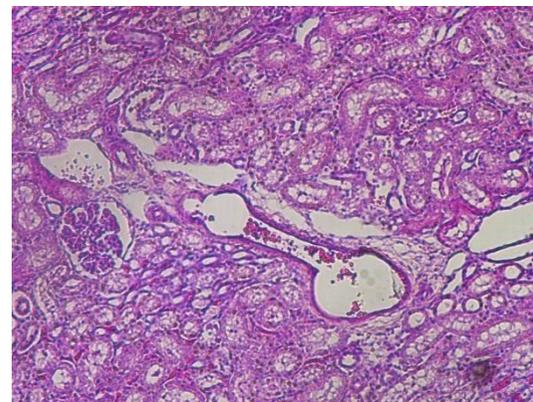
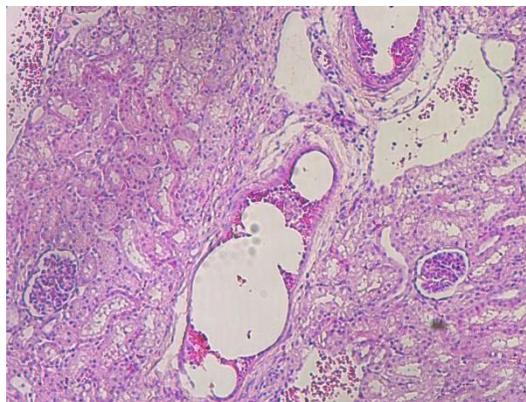
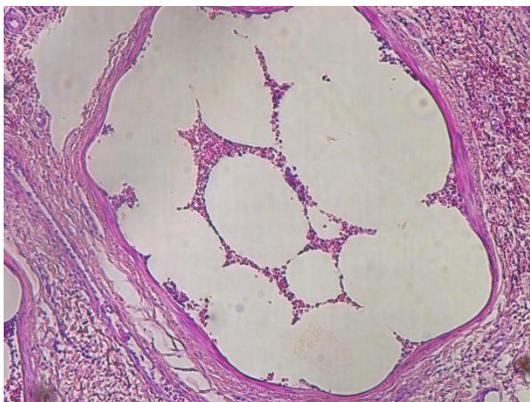
**Aa. Interlobulares /  
Vass. afferentes**

L1/L2

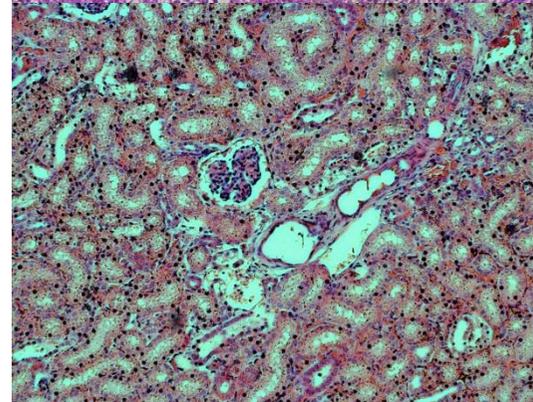
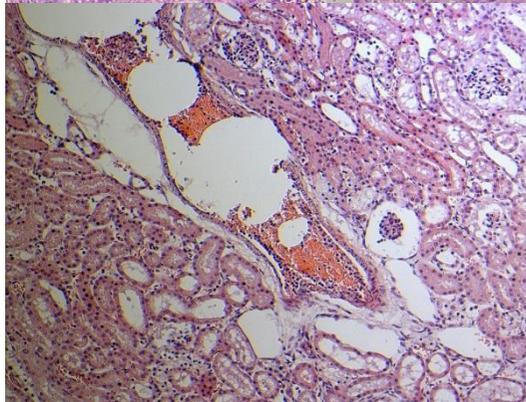
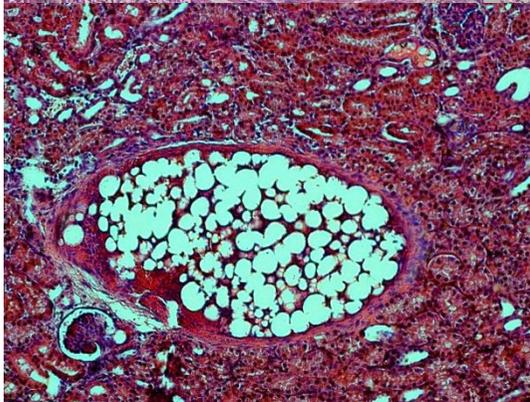
L3



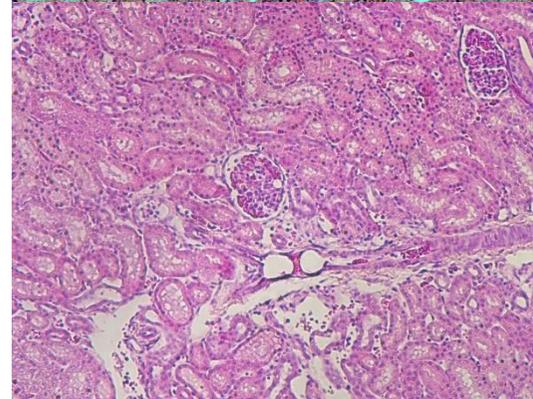
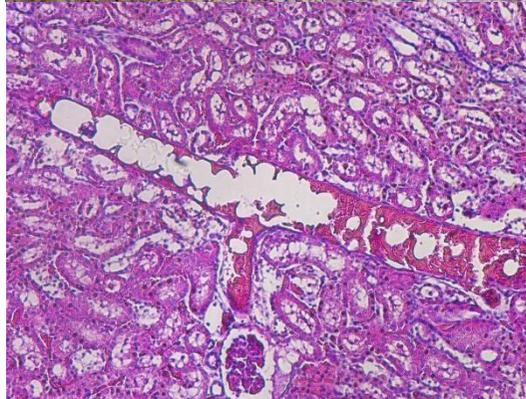
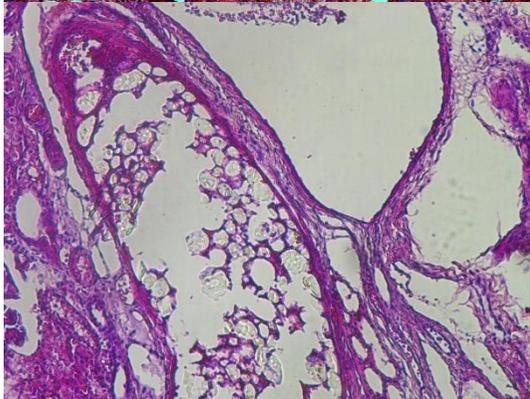
L4/L5



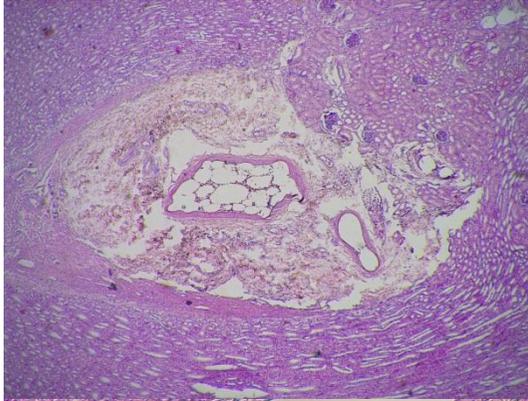
L6



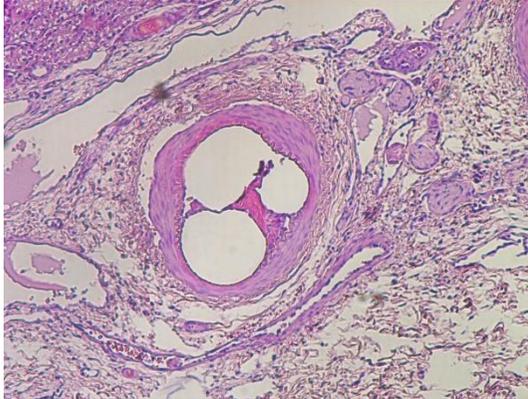
L7



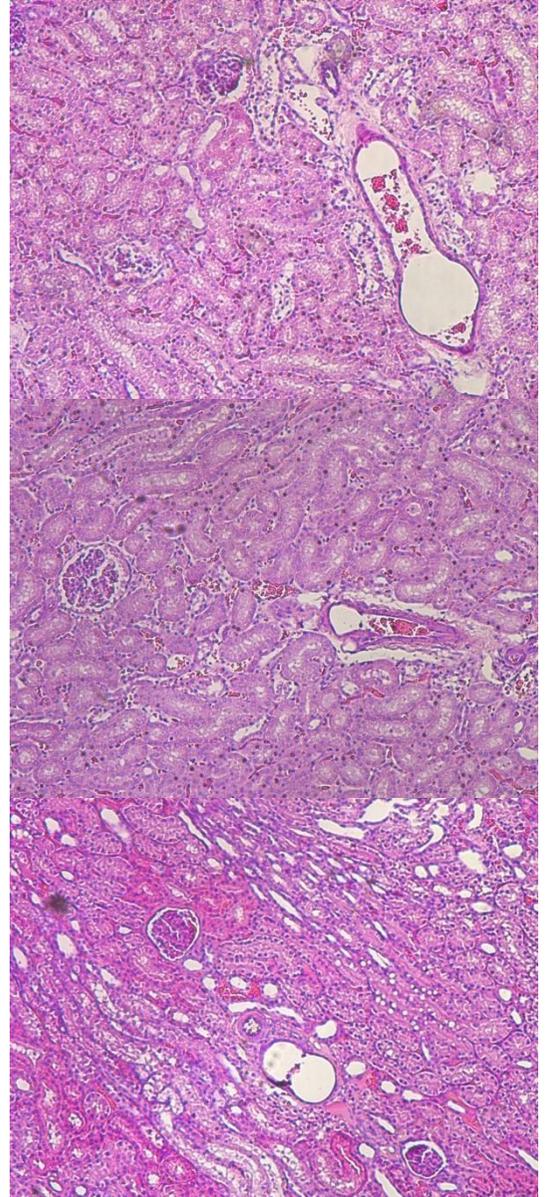
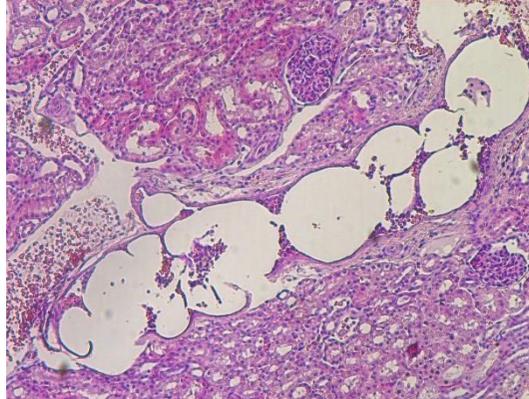
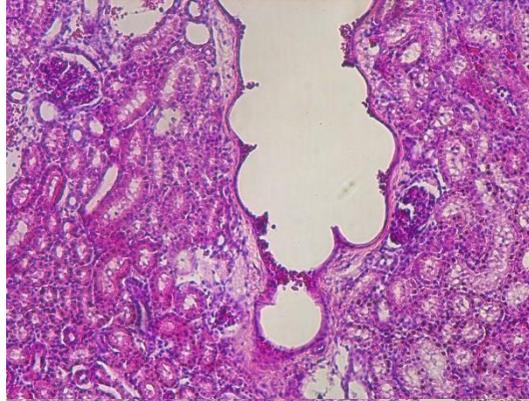
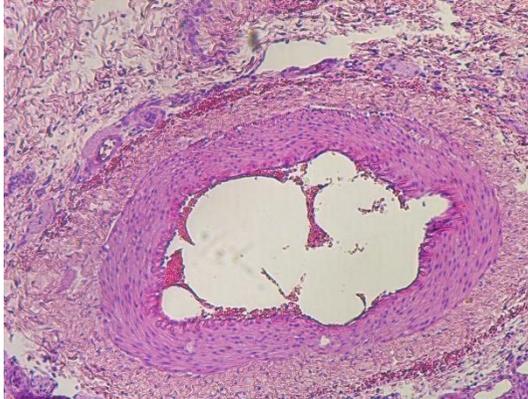
L8



L9



L10



**Histologie-Ergebnisse: S1 (1060-13) Niere rechts**

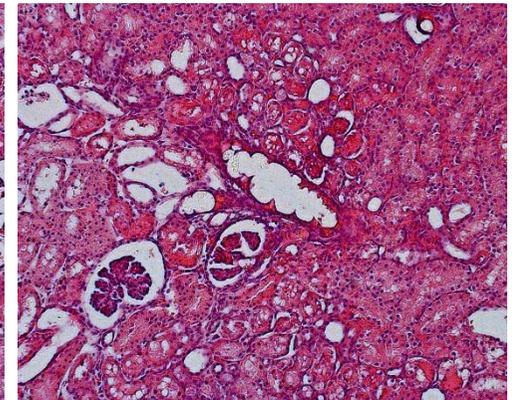
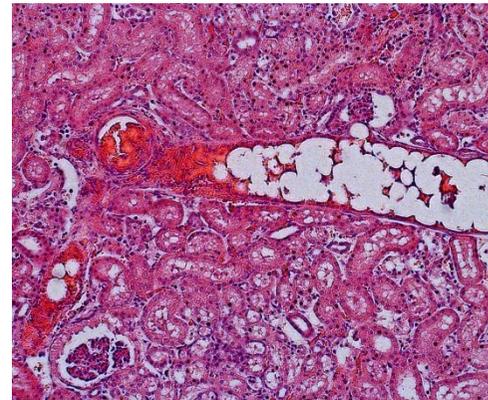
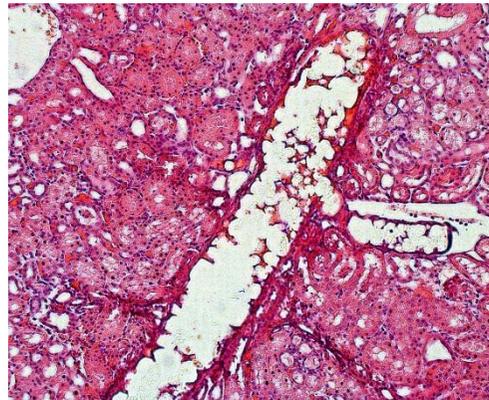
R1 - 8: Organschnitte nummeriert (siehe Tabelle 10)

**Aa. Segmentales /  
A. renalis**

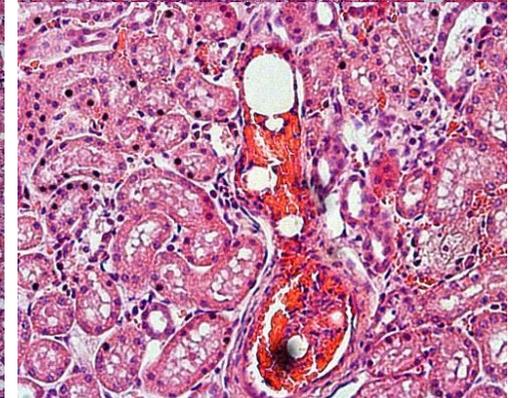
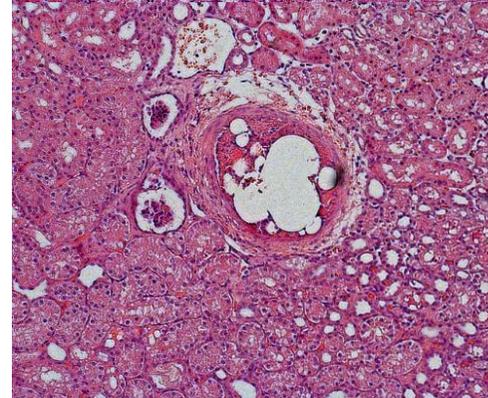
**Aa. Interlobares /  
Aa. Arcuatae**

**Aa. Interlobulares /  
Vass. afferentes**

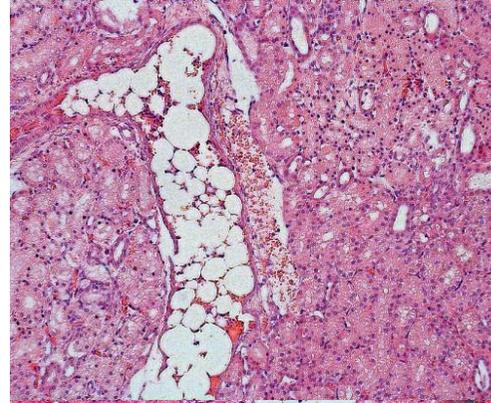
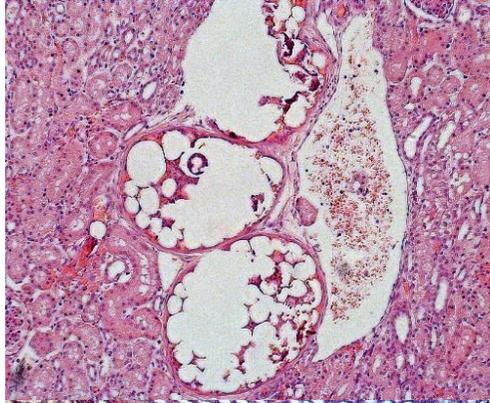
**R1**



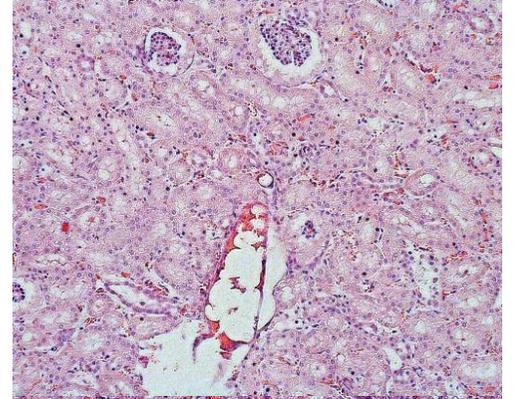
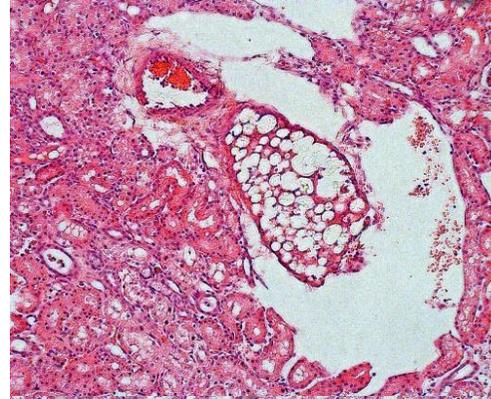
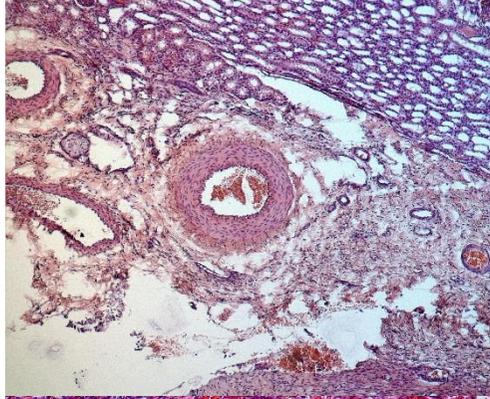
**R2**



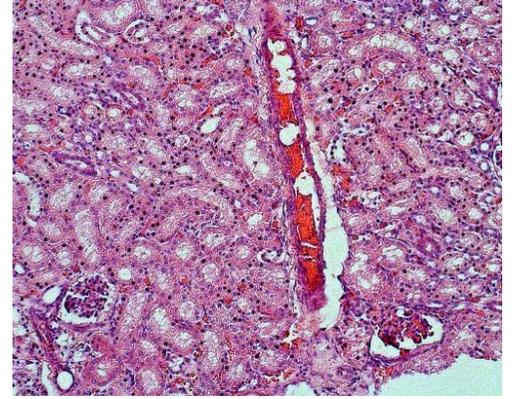
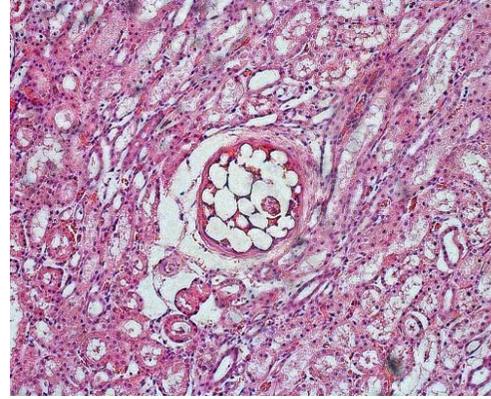
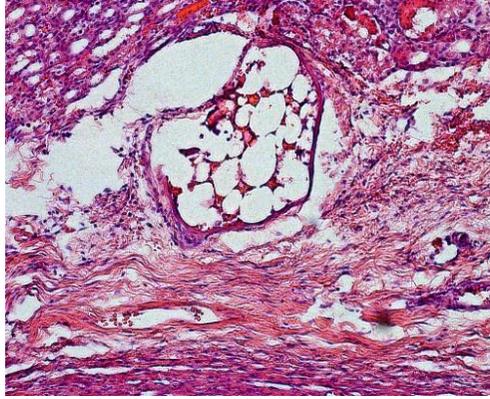
R3



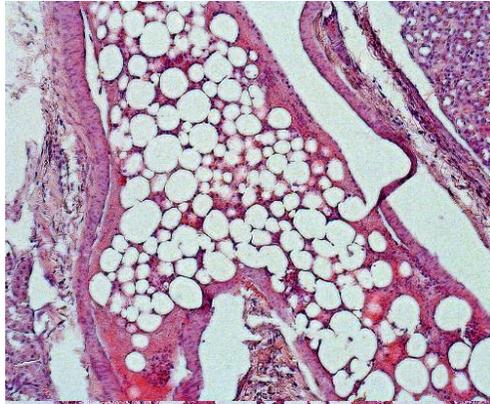
R4



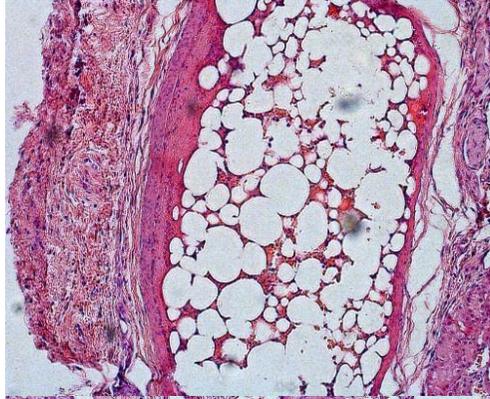
R5



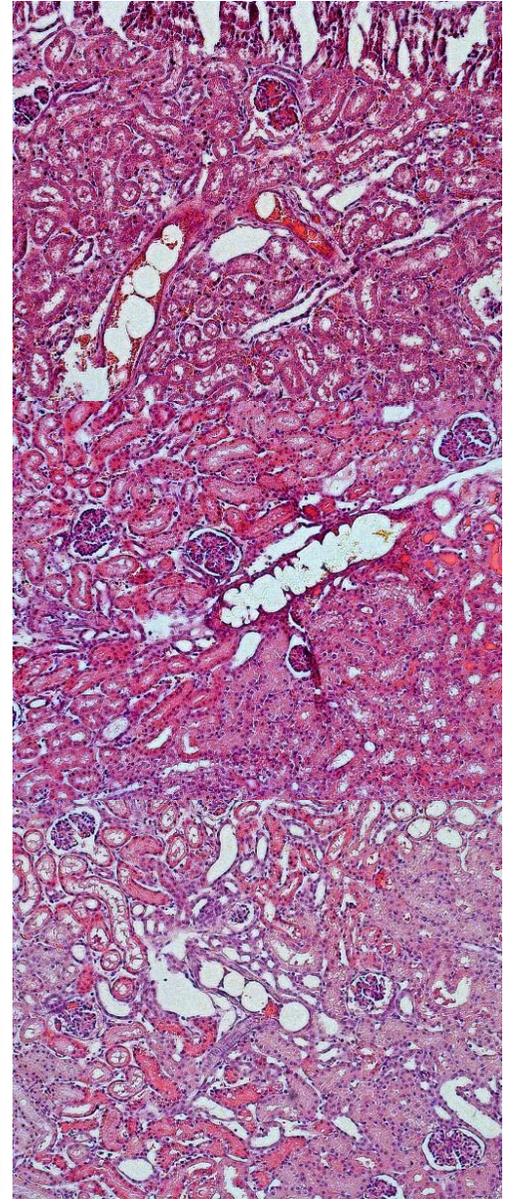
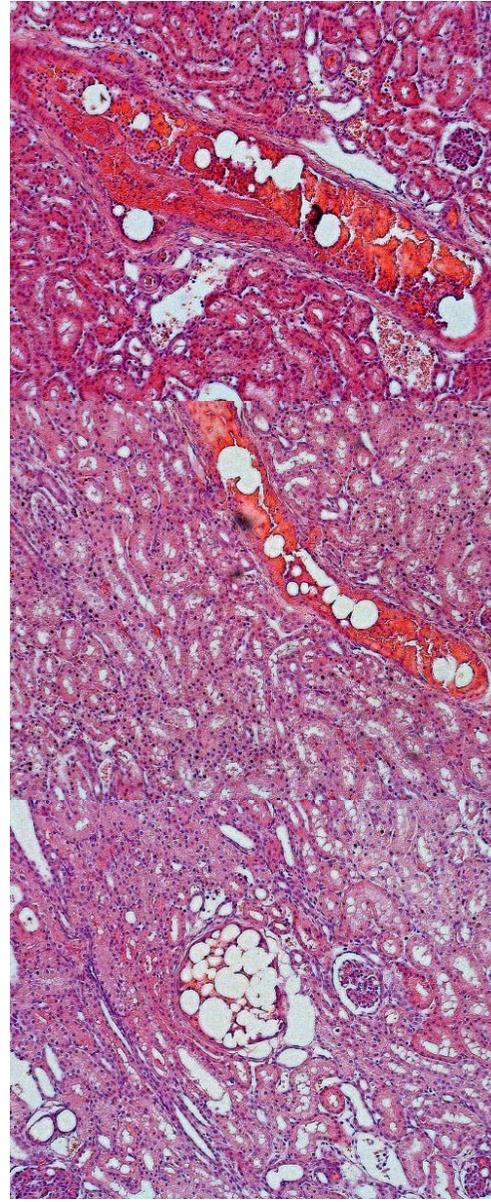
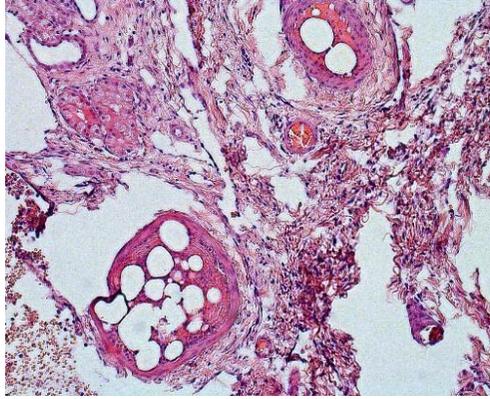
R6



R7



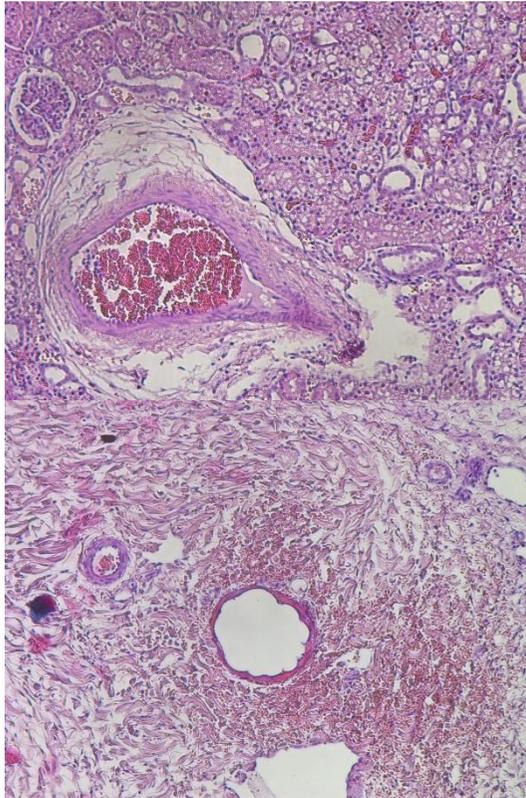
R8



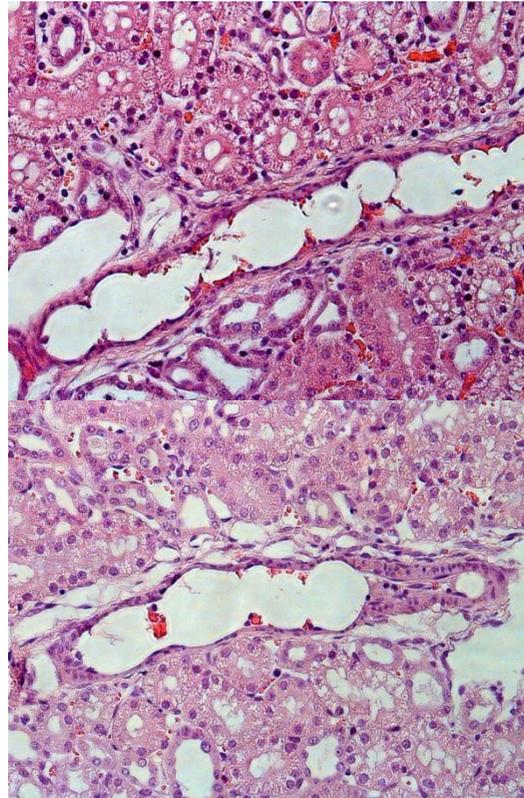
**Histologie-Ergebnisse: S2 (1692-13) Niere links**

L1 - 9: Organschnitte nummeriert (siehe Tabelle 10)

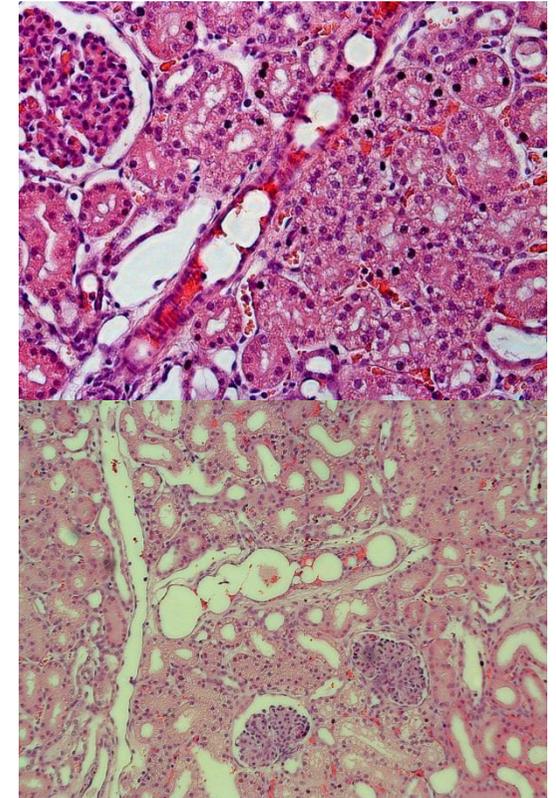
**Aa. Segmentales /  
A. renalis**



**Aa. Interlobares /  
Aa. Arcuatae**



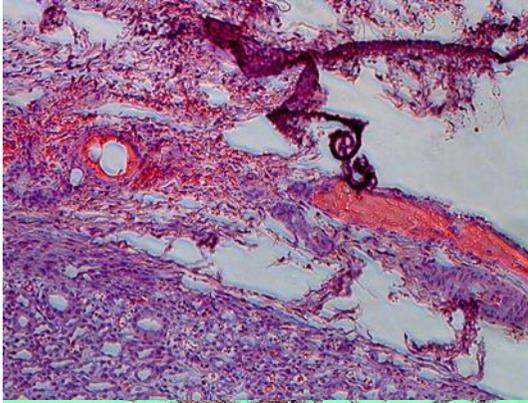
**Aa. Interlobulares /  
Vass. afferentes**



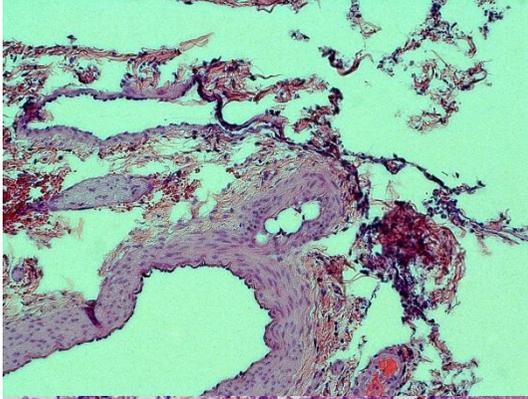
L1

L2

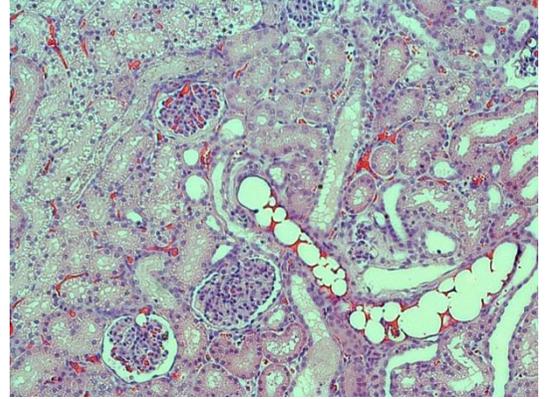
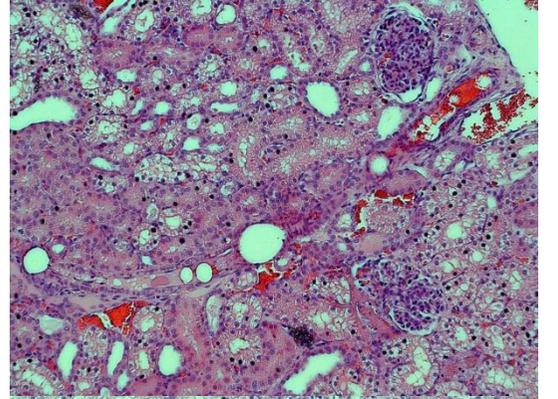
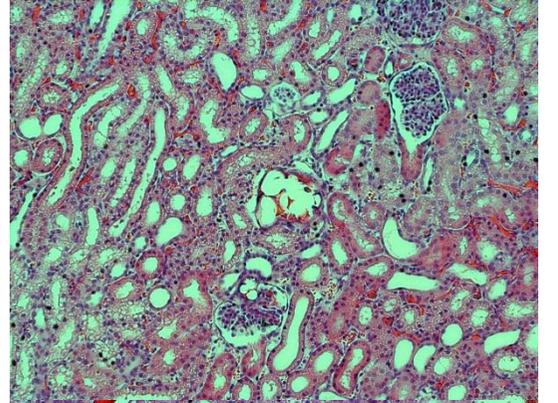
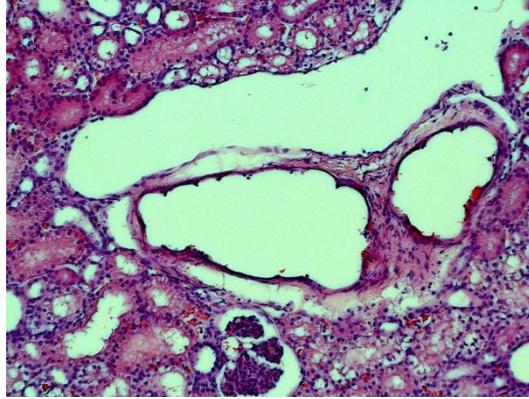
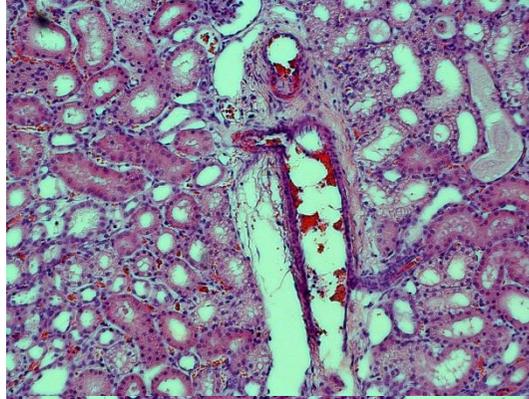
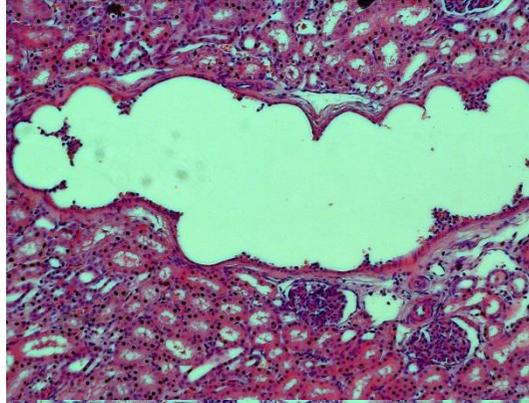
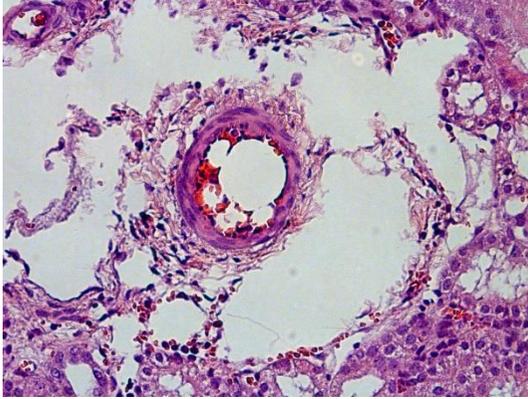
L3



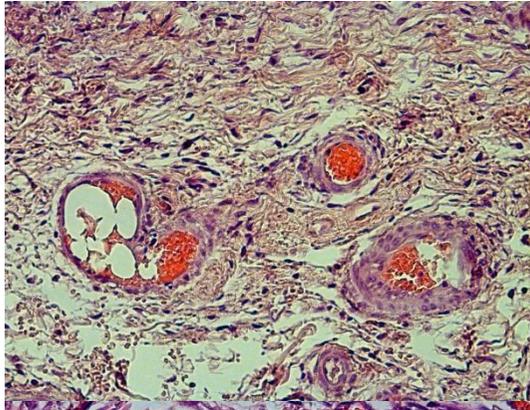
L4



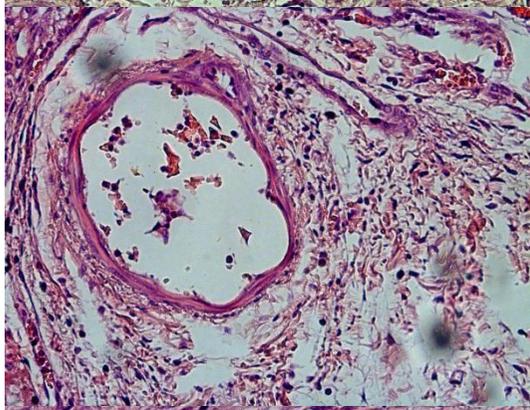
L5



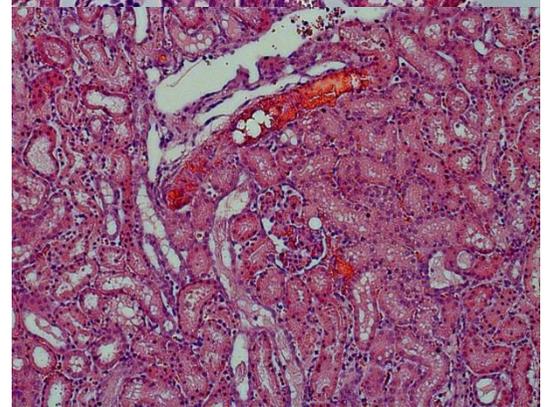
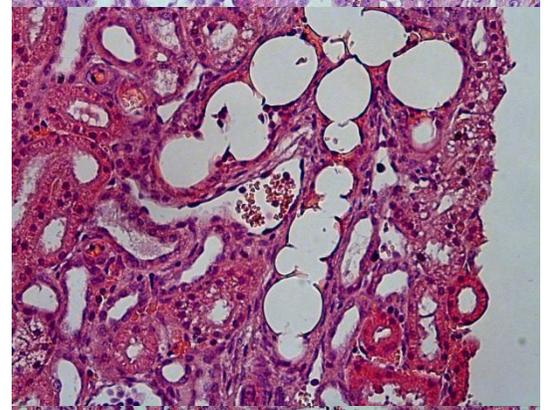
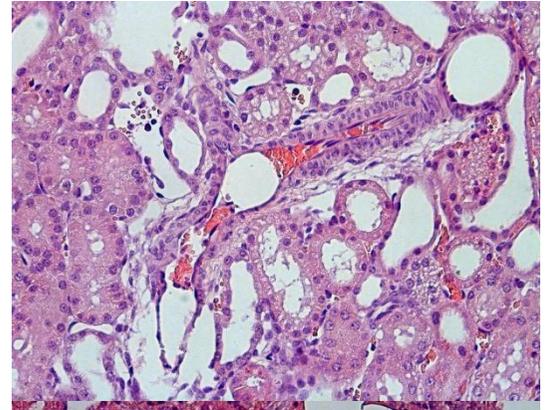
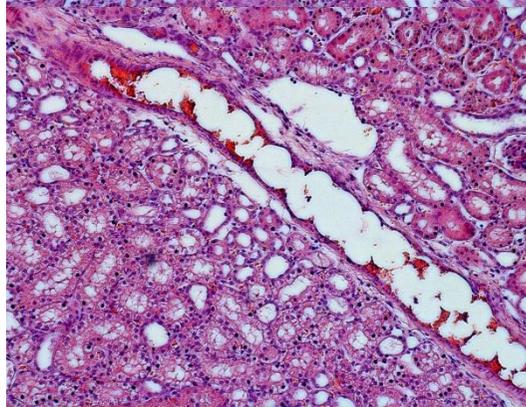
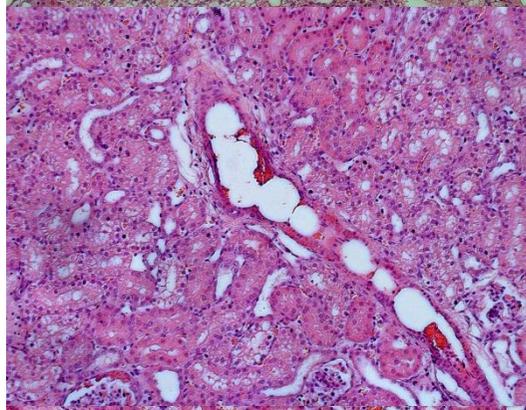
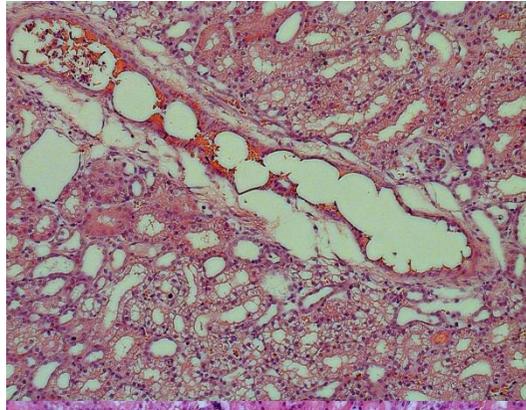
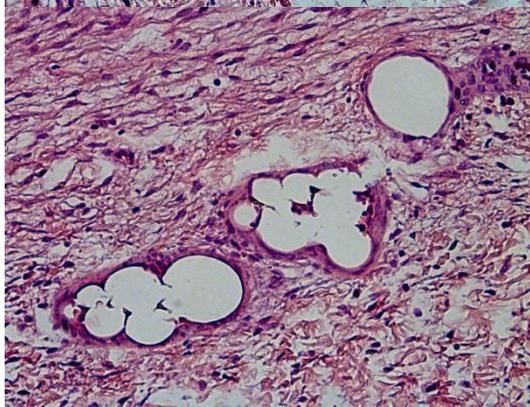
L6



L7



L8/L9



**Histologie-Ergebnisse: S2 (1692-13) Niere rechts**

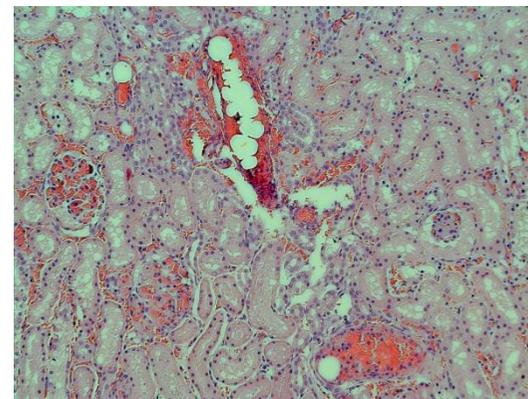
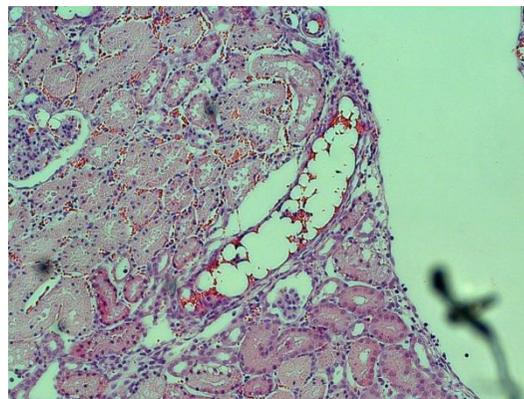
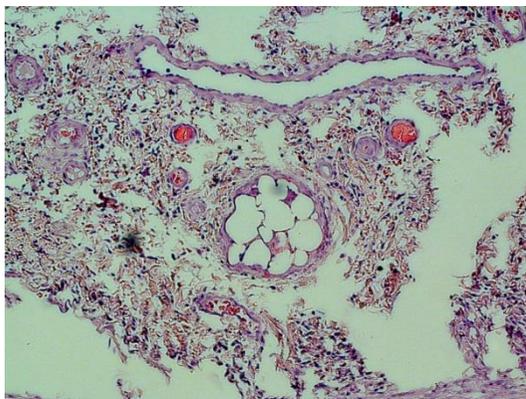
R1 - 9: Organschnitte nummeriert (siehe Tabelle 10)

**Aa. Segmentales /  
A. renalis**

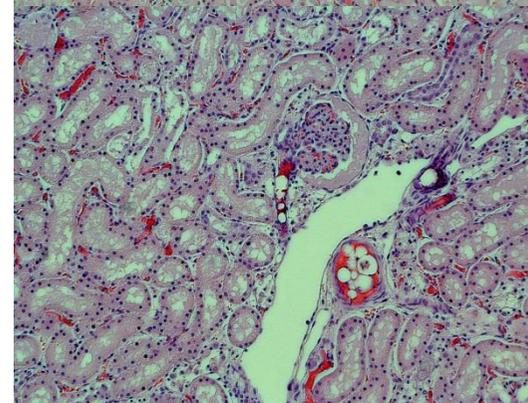
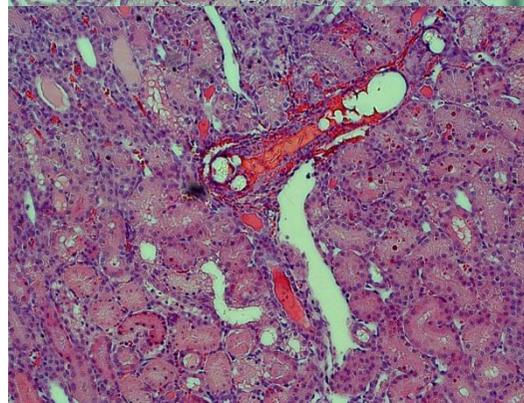
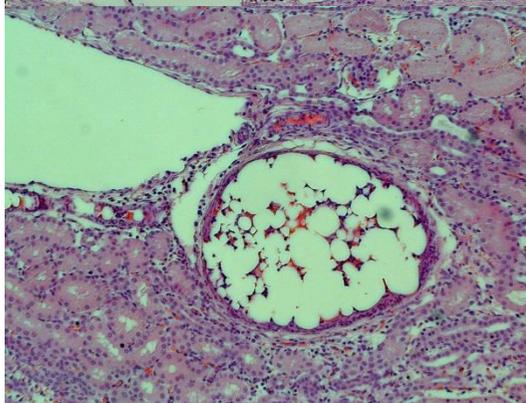
**Aa. Interlobares /  
Aa. Arcuatae**

**Aa. Interlobulares /  
Vass. afferentes**

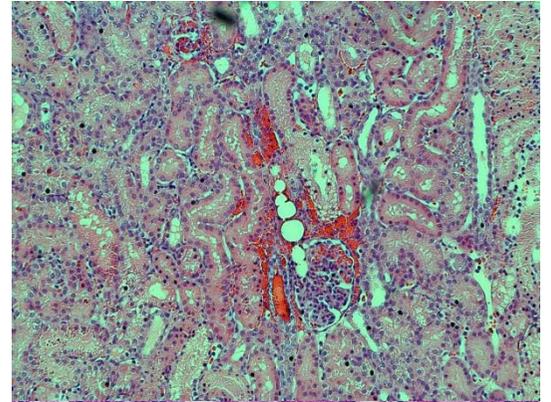
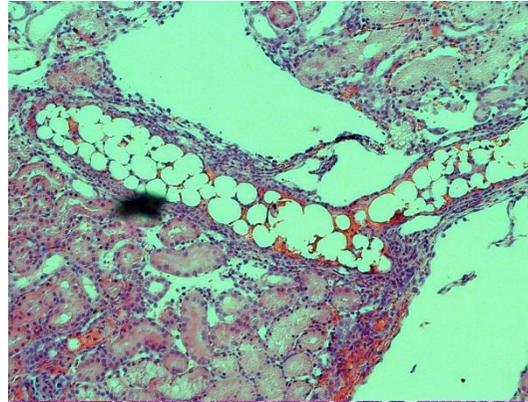
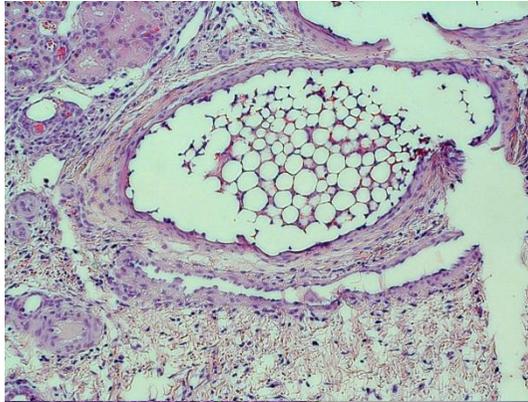
R1



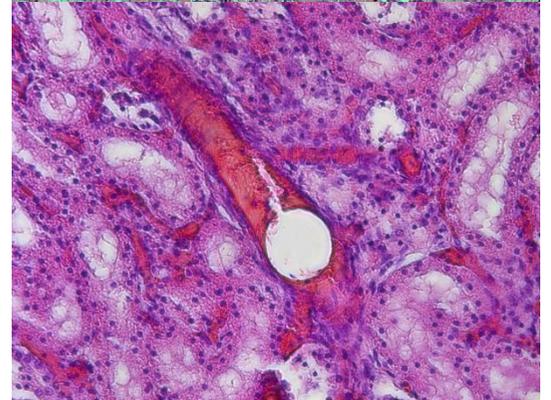
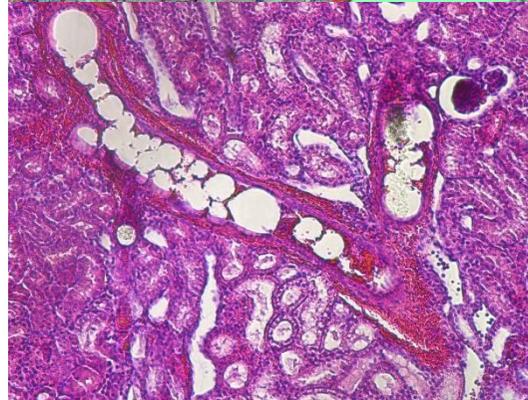
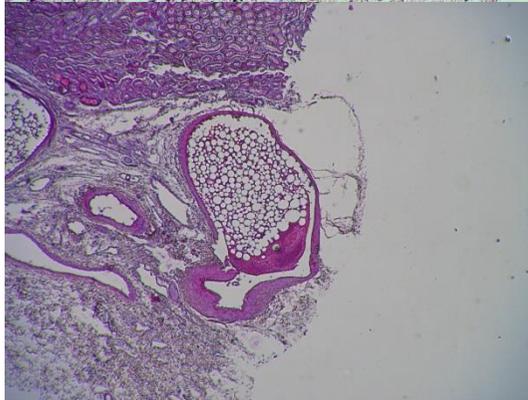
R2



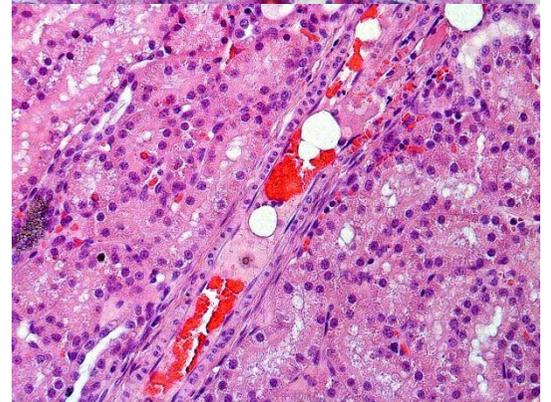
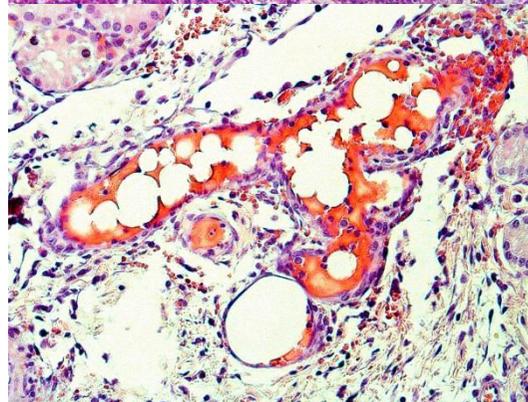
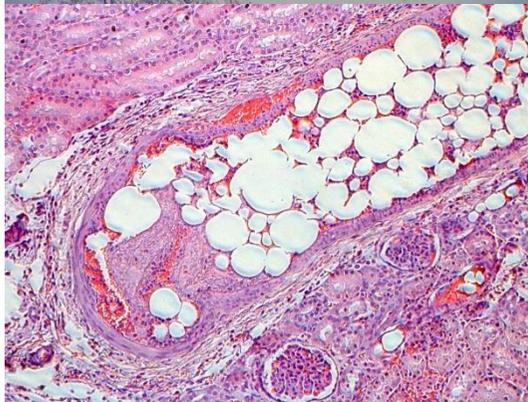
R3



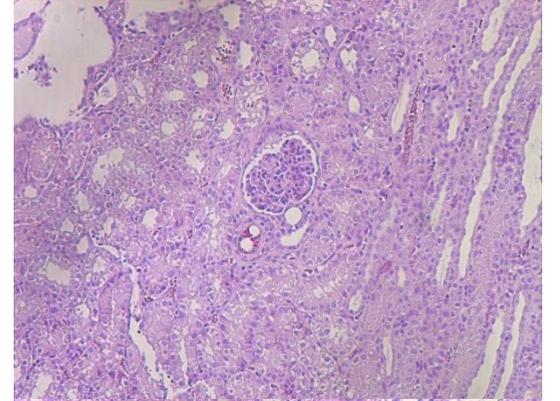
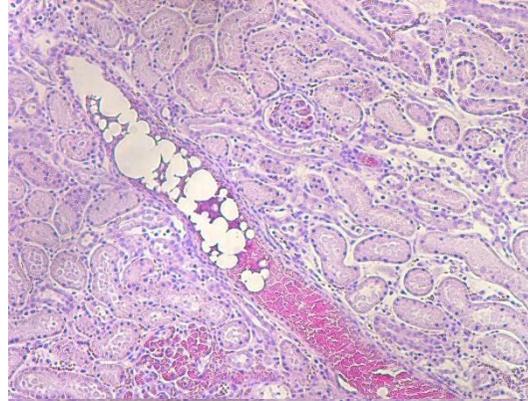
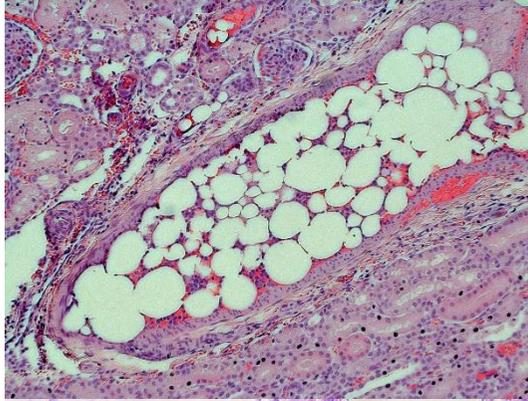
R4



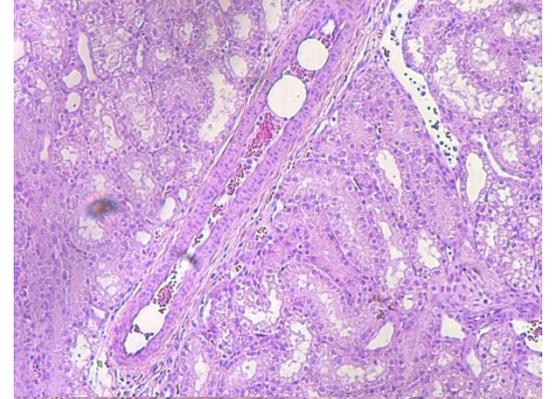
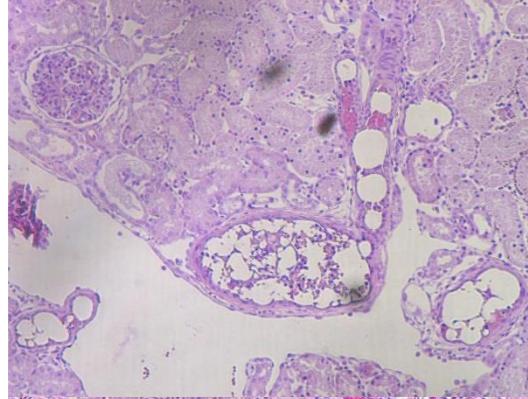
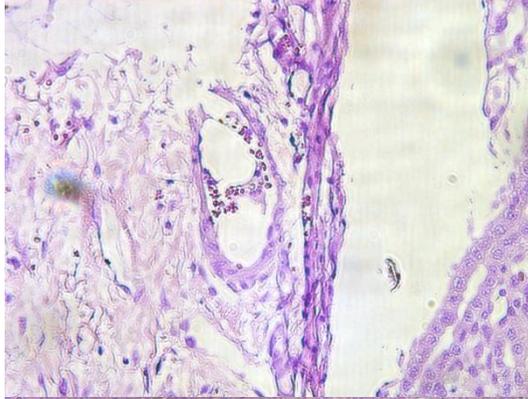
R5



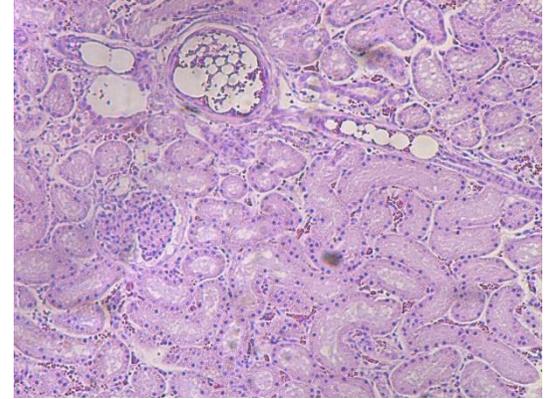
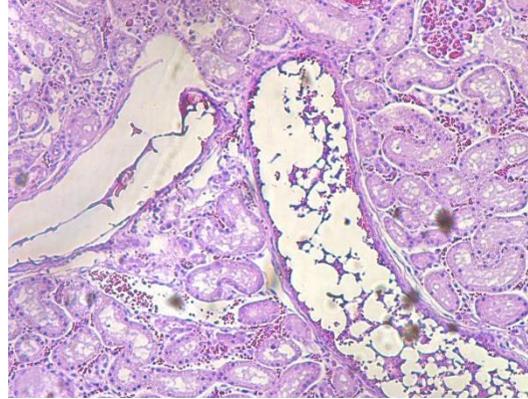
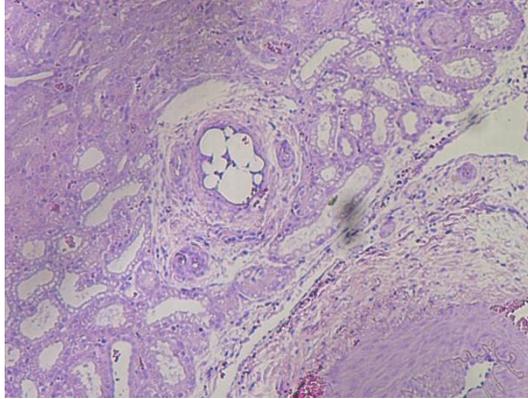
R6



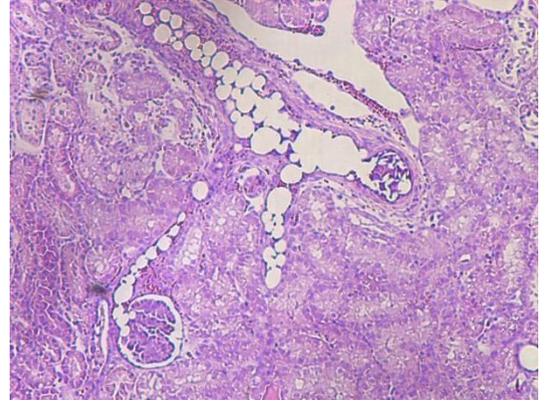
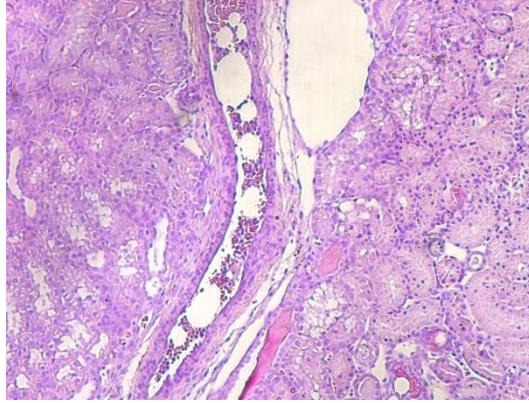
R7



R8



R9



**Histologie-Ergebnisse: S3 (571/14) Niere links**

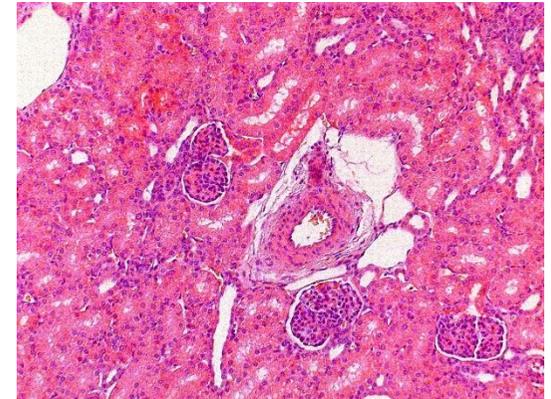
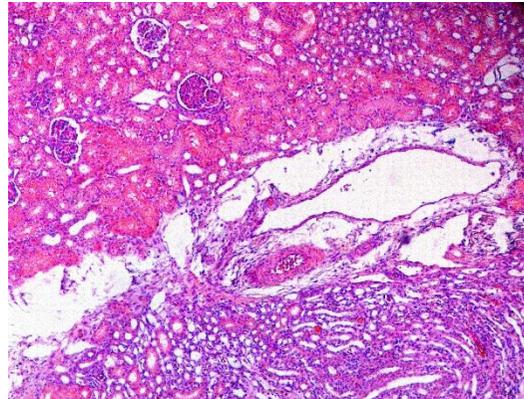
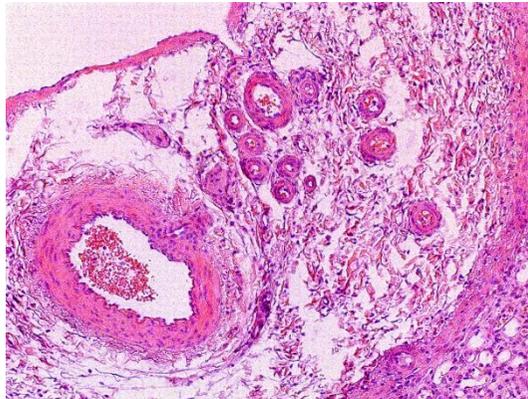
L1 - 3: Organschnitte nummeriert (siehe Tabelle 10)

**Aa. Segmentales /  
A. renalis**

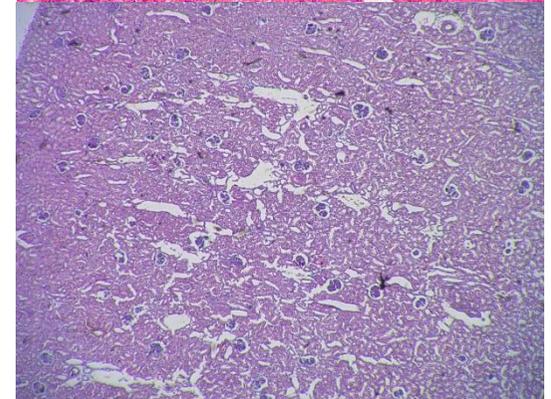
**Aa. Interlobares /  
Aa. Arcuatae**

**Aa. Interlobulares /  
Vass. afferentes**

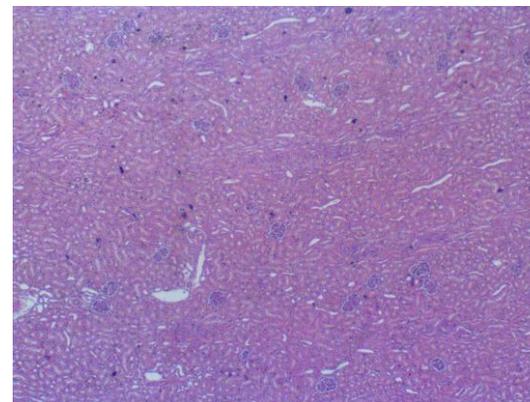
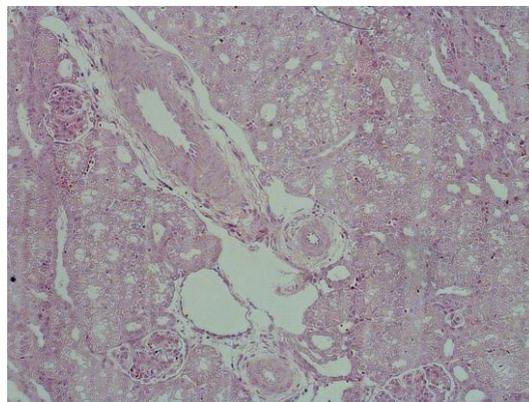
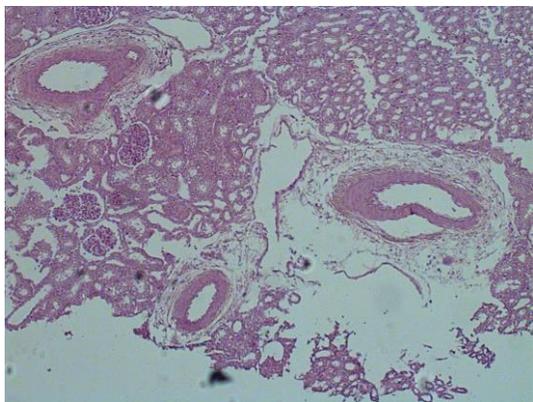
L1



L2



L3



**Histologie-Ergebnisse: S3 (571/14) Niere rechts**

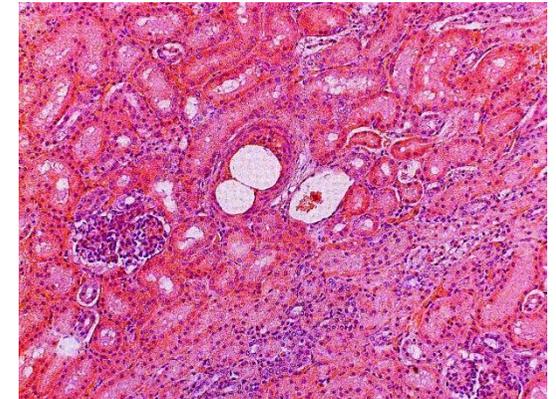
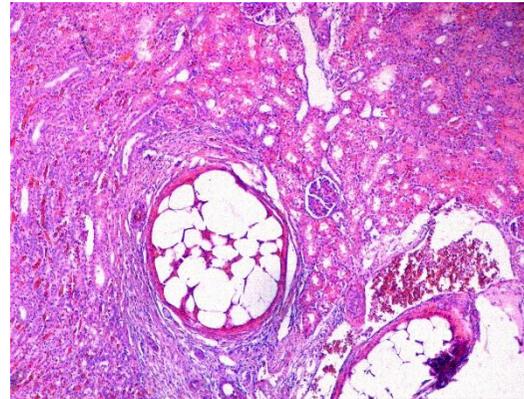
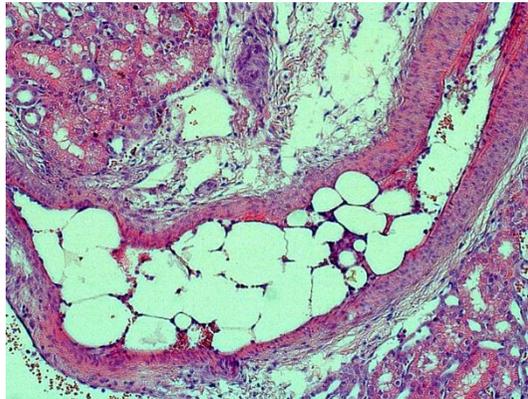
R1 - 8: Organschnitte nummeriert (siehe Tabelle 10)

**Aa. Segmentales /  
A. renalis**

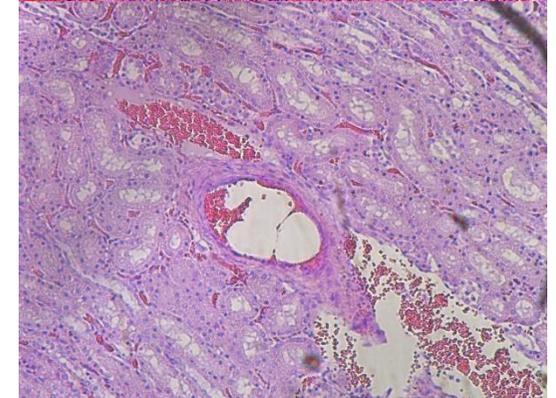
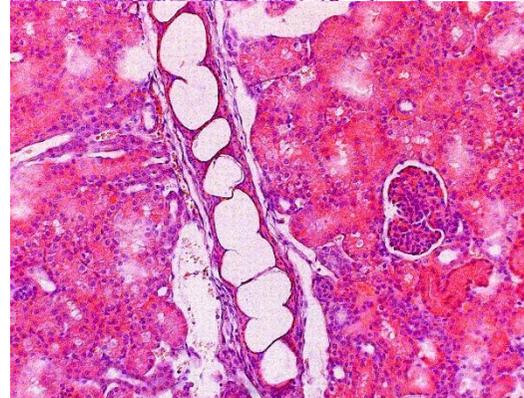
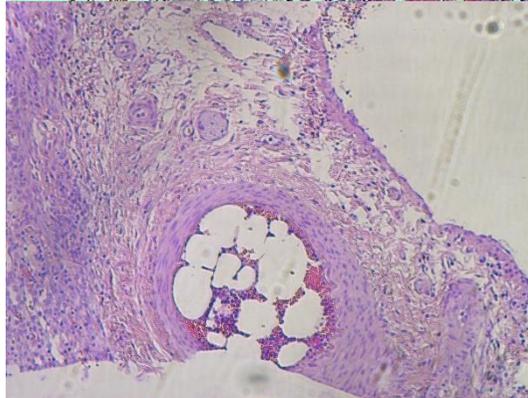
**Aa. Interlobares /  
Aa. Arcuatae**

**Aa. Interlobulares /  
Vass. afferentes**

R1



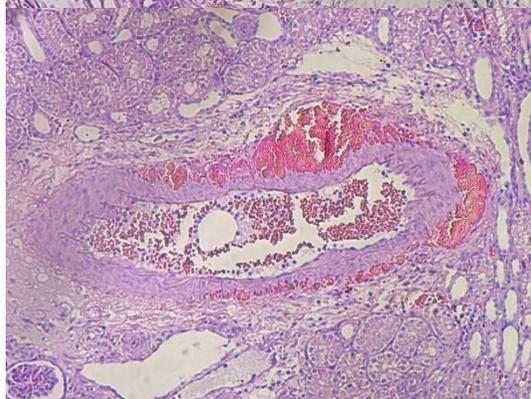
R2



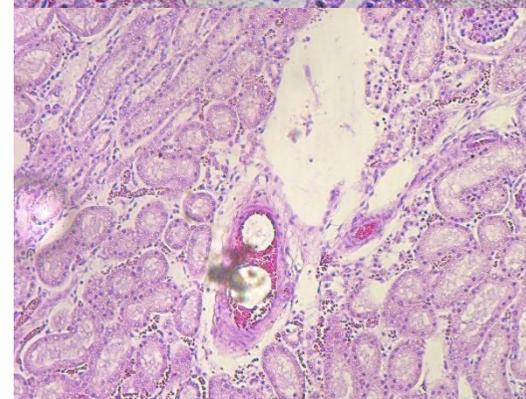
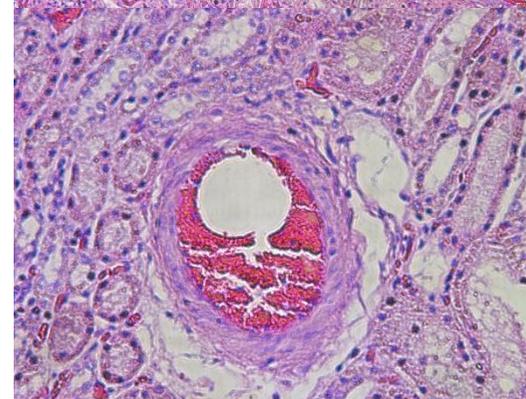
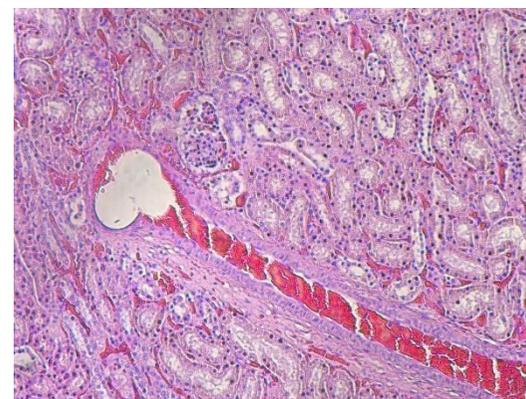
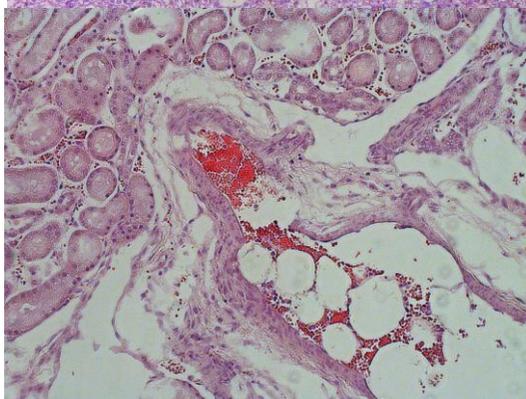
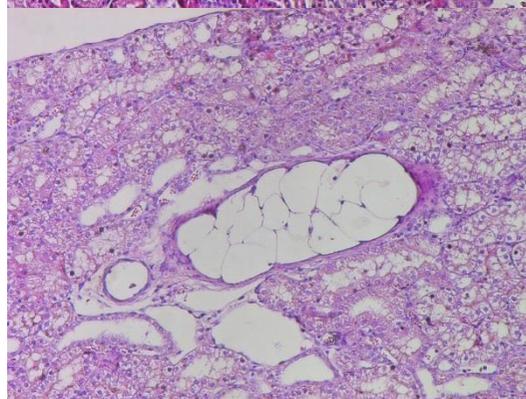
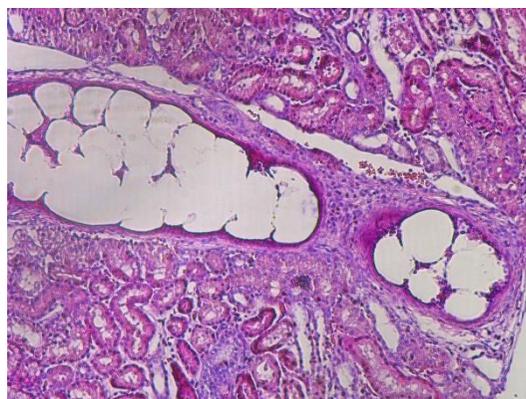
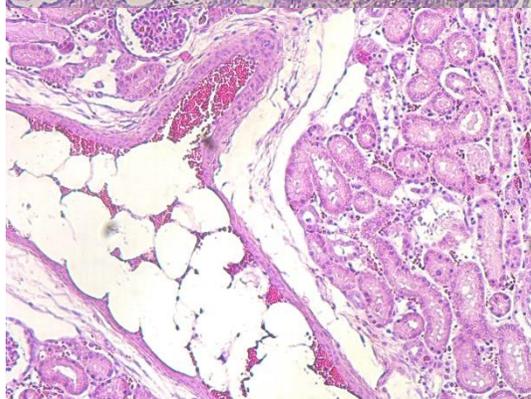
R3



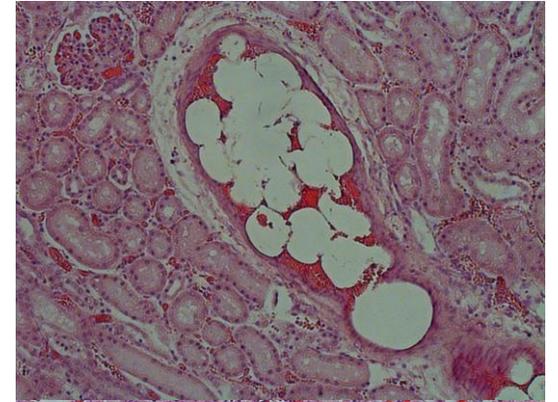
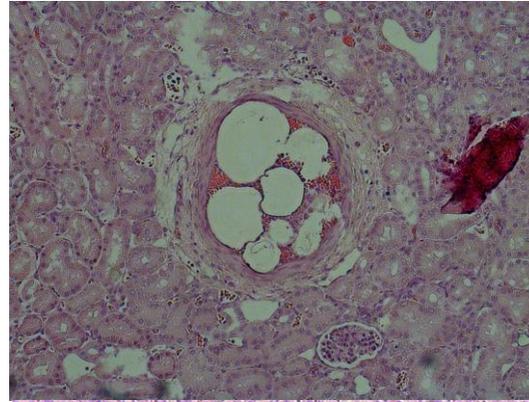
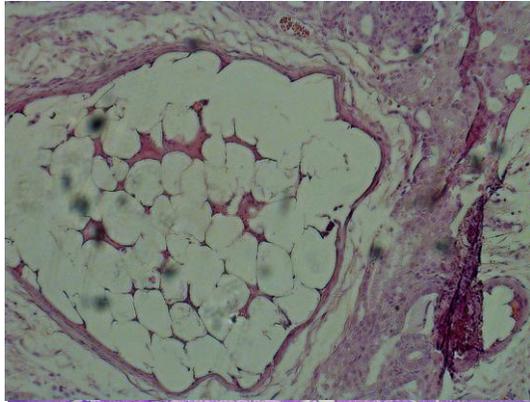
R4



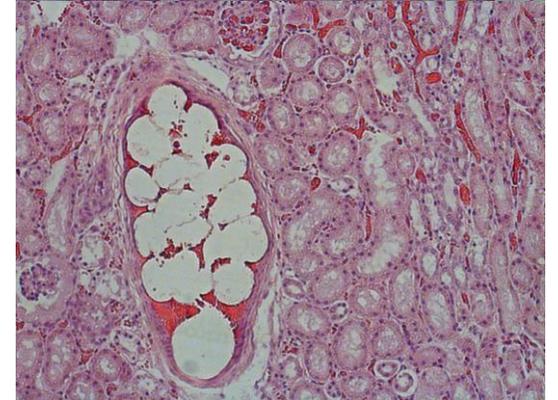
R5



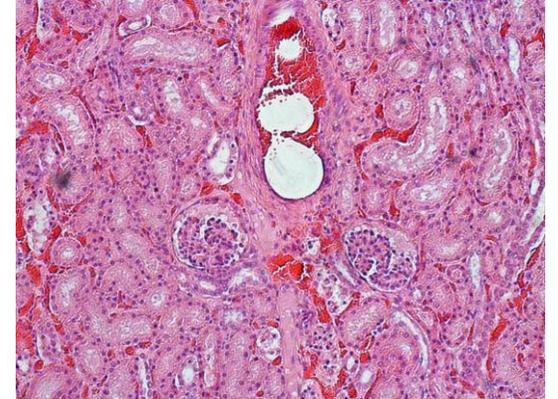
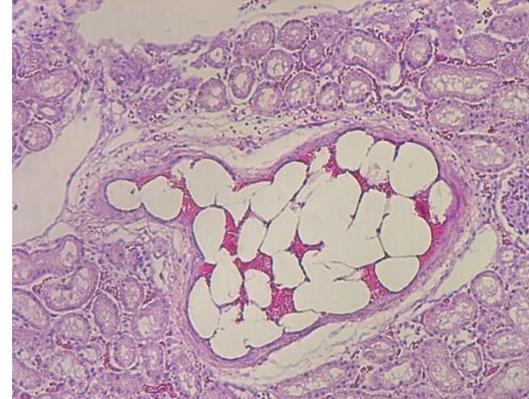
R6



R7



R8



**Histologie-Ergebnisse: S4 (757/14) Niere links**

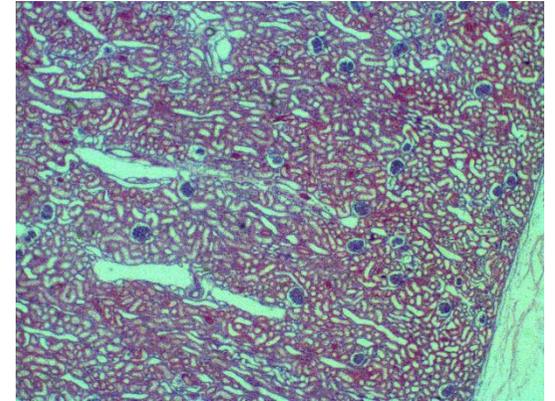
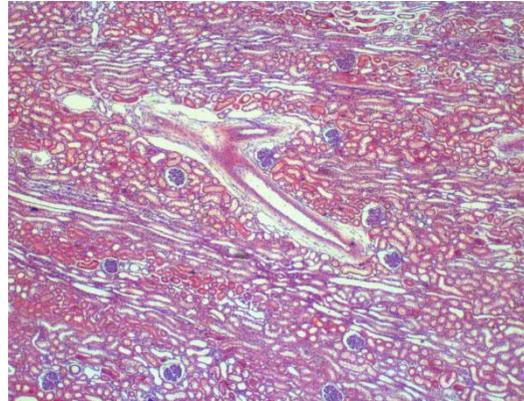
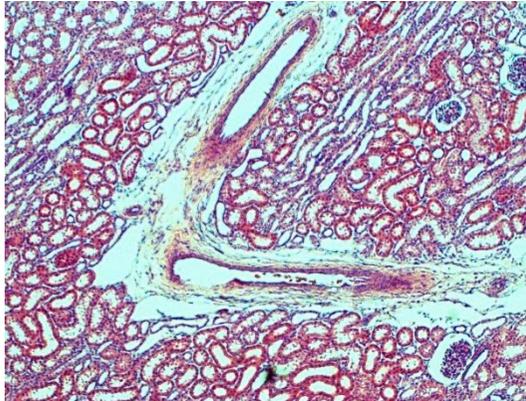
L1 - 3: Organschnitte nummeriert (siehe Tabelle 10)

**Aa. Segmentales /  
A. renalis**

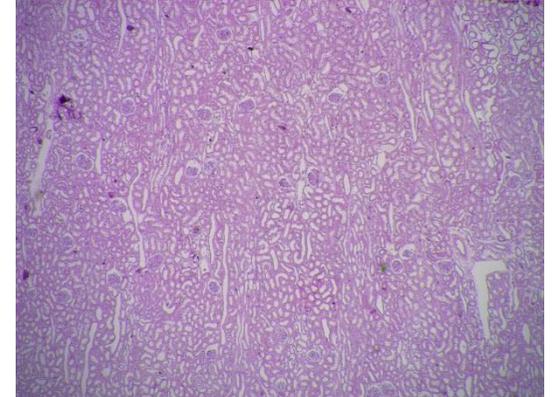
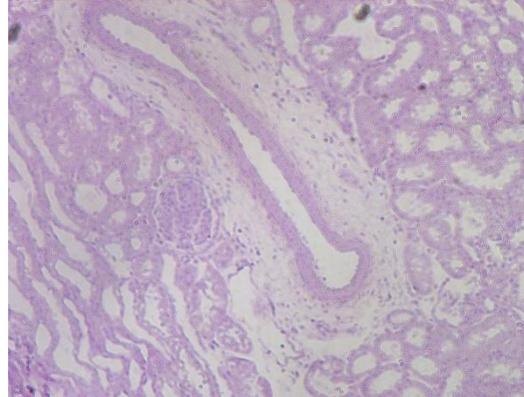
**Aa. Interlobares /  
Aa. Arcuatae**

**Aa. Interlobulares /  
Vass. afferentes**

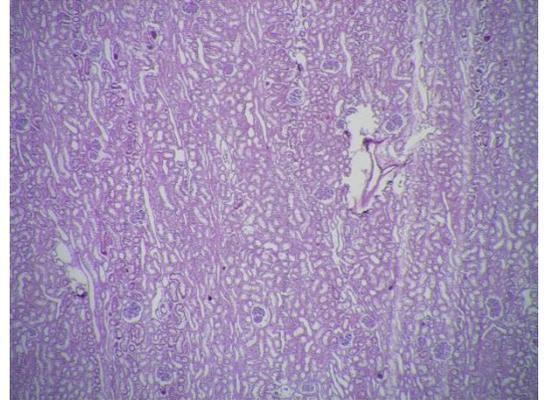
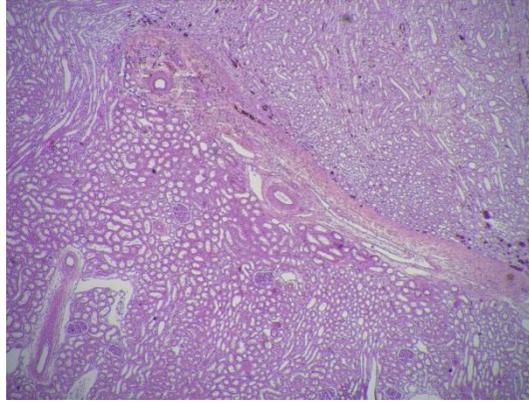
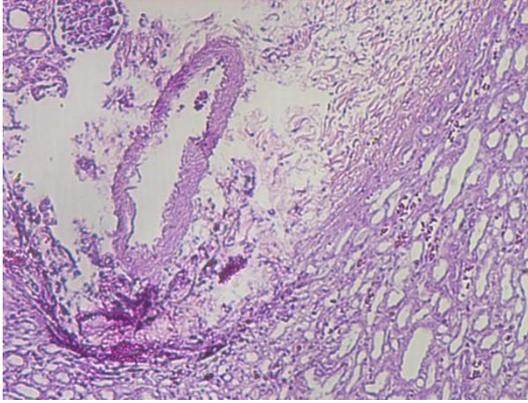
**L1**



**L2**



L3



# Histologie-Ergebnisse: S4 (757/14) Niere rechts

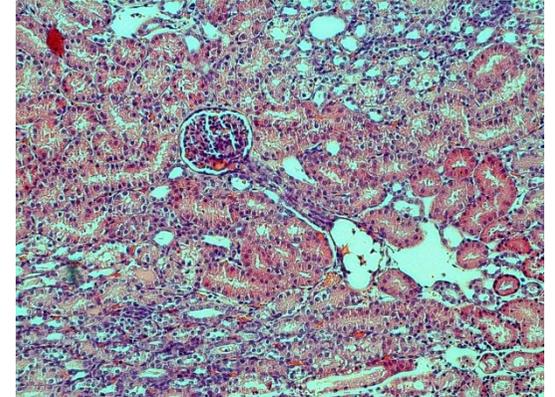
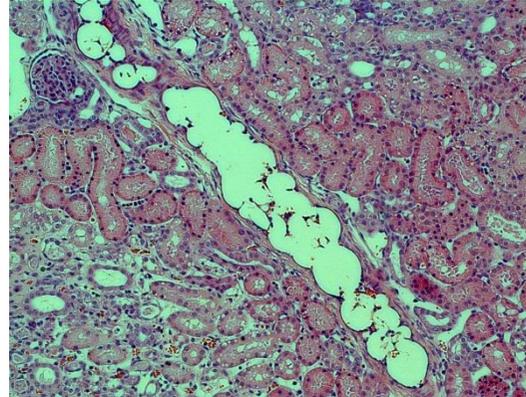
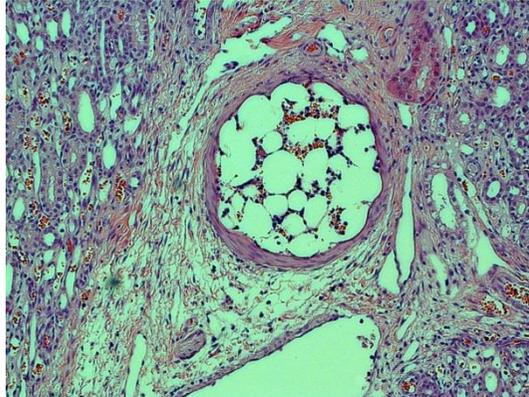
R1 - 8: Organschnitte nummeriert (siehe Tabelle 10)

Aa. Segmentales /  
A. renalis

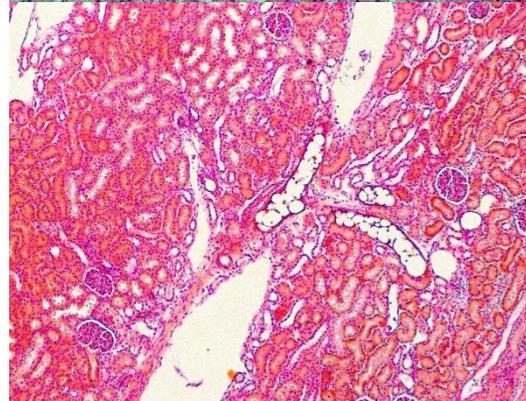
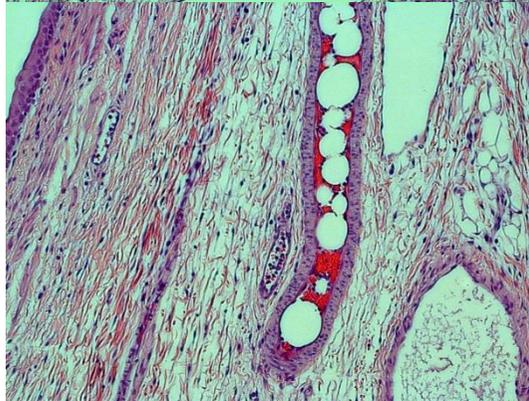
Aa. Interlobares /  
Aa. Arcuatae

Aa. Interlobulares /  
Vass. afferentes

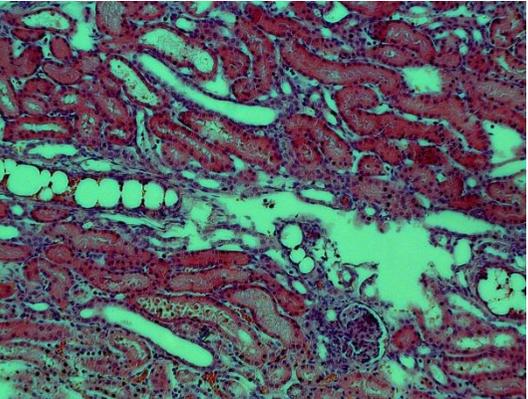
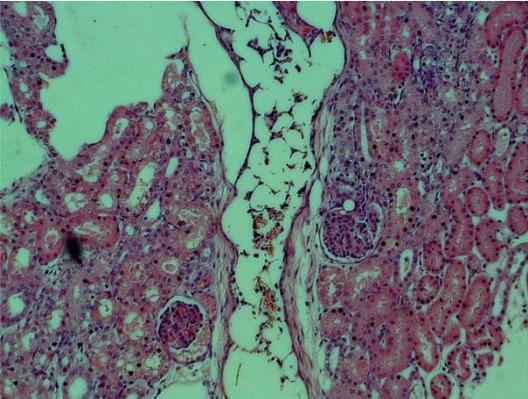
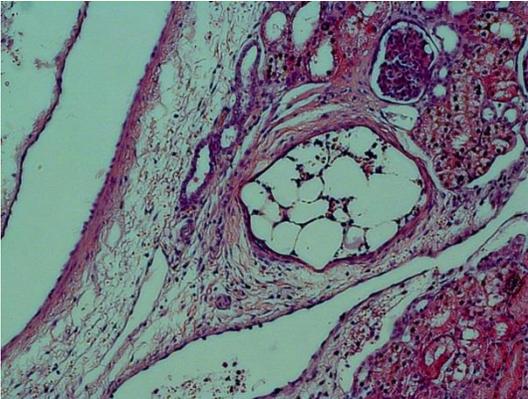
R1



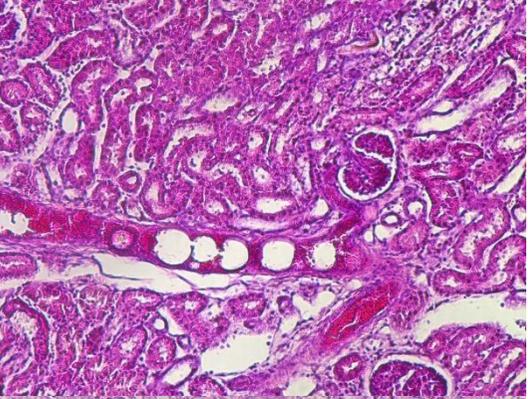
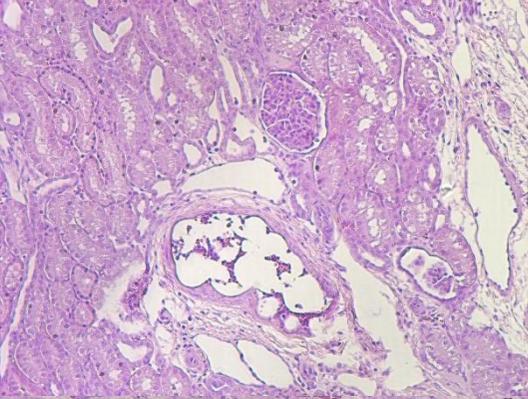
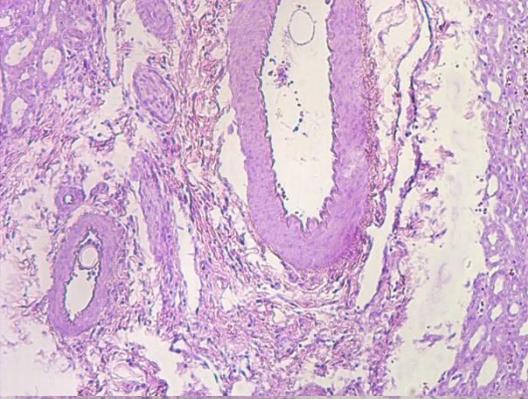
R2



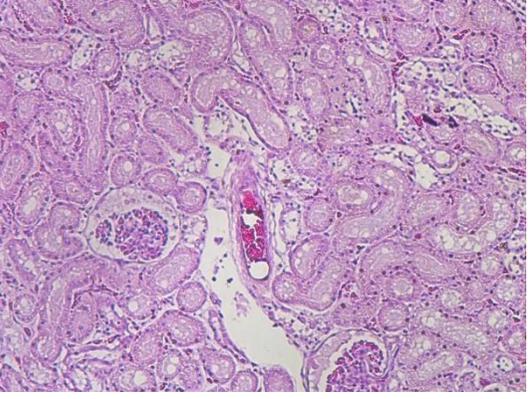
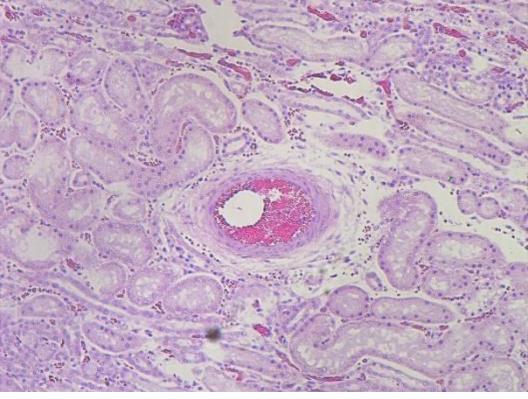
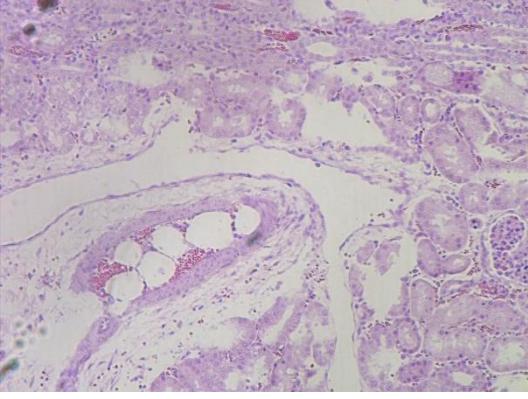
**R3**



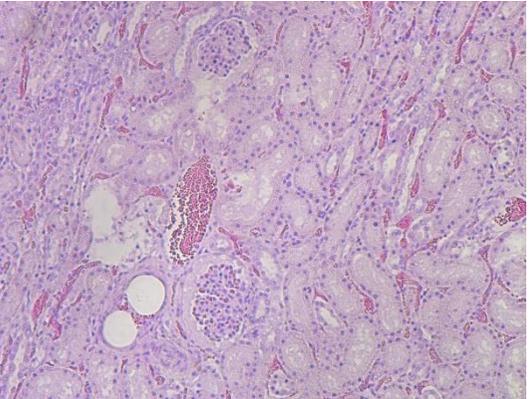
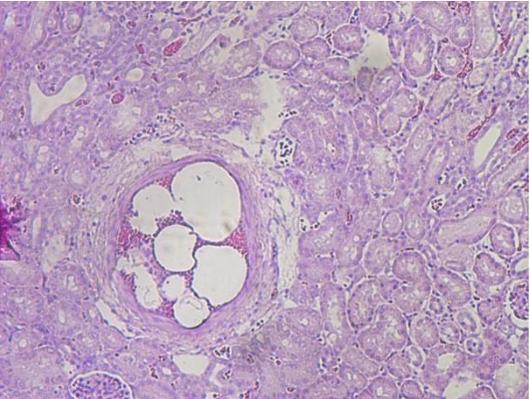
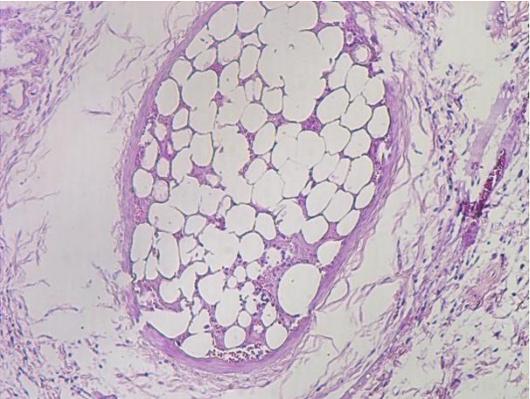
**R4**



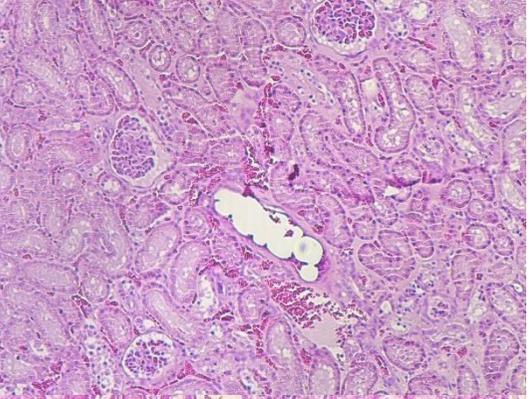
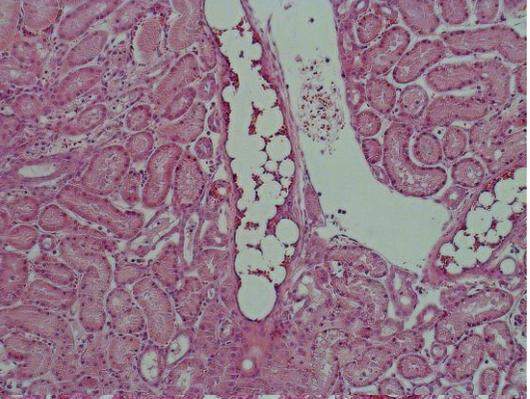
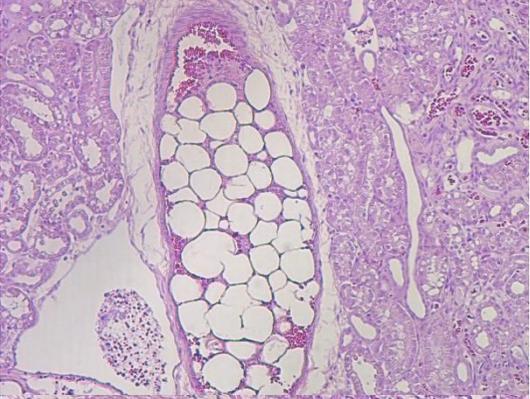
**R5**



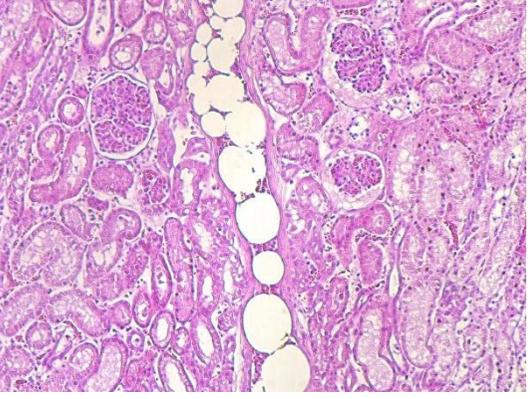
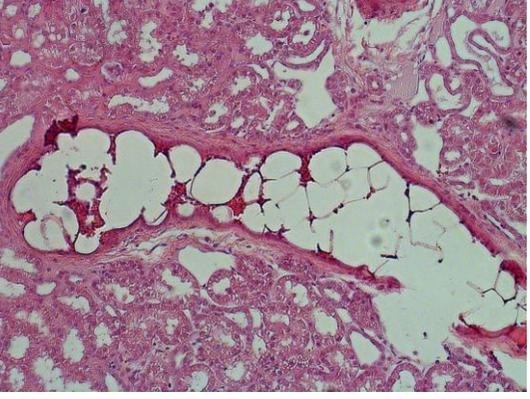
**R6**



**R7**



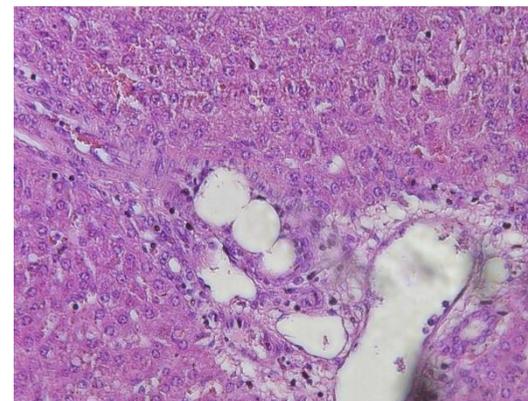
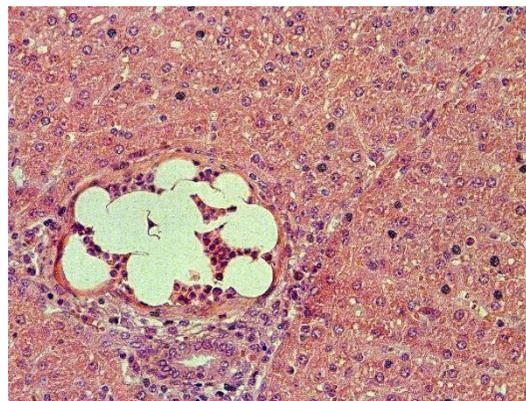
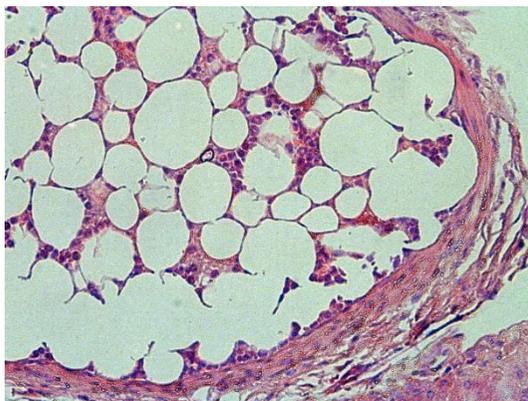
**R8**



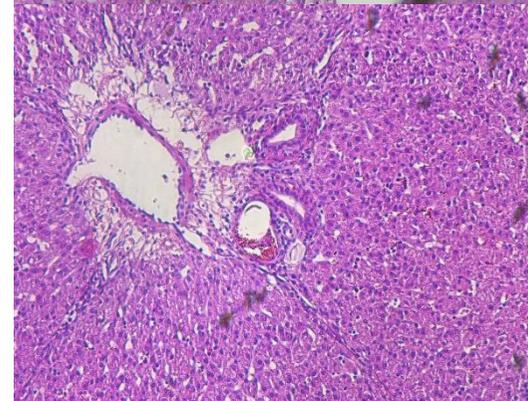
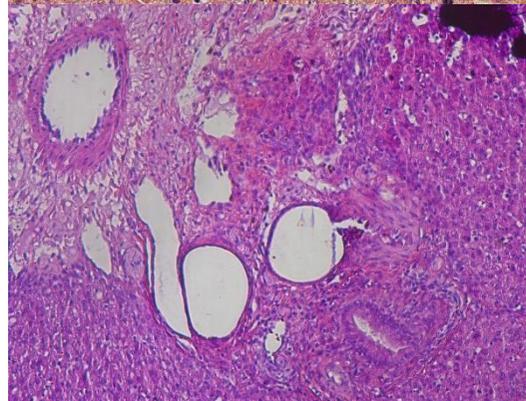
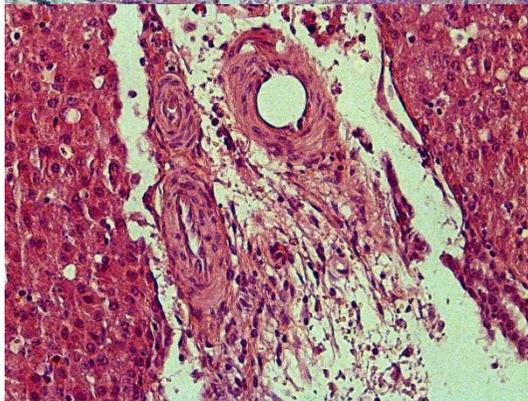
# Histologische Ergebnisse: Weitere Organe

Leber S3 (571-14) und S4 (757-14), Uterus S2 (1692-13)

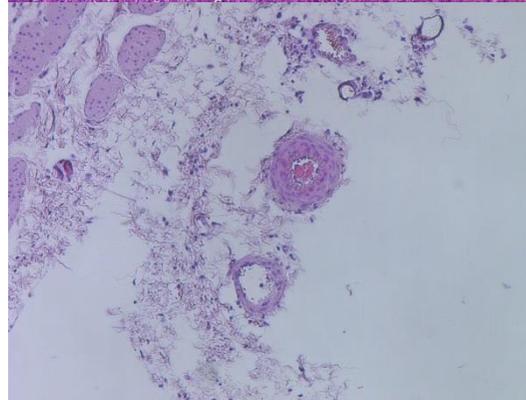
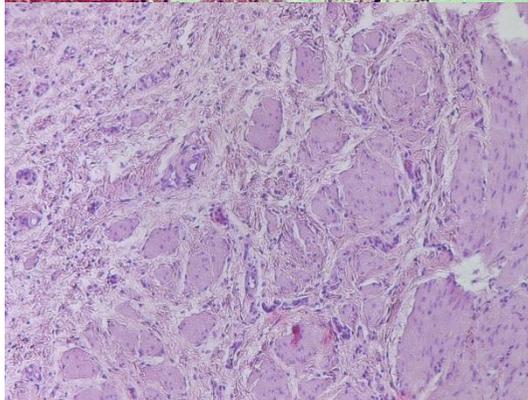
**S3 Leber**



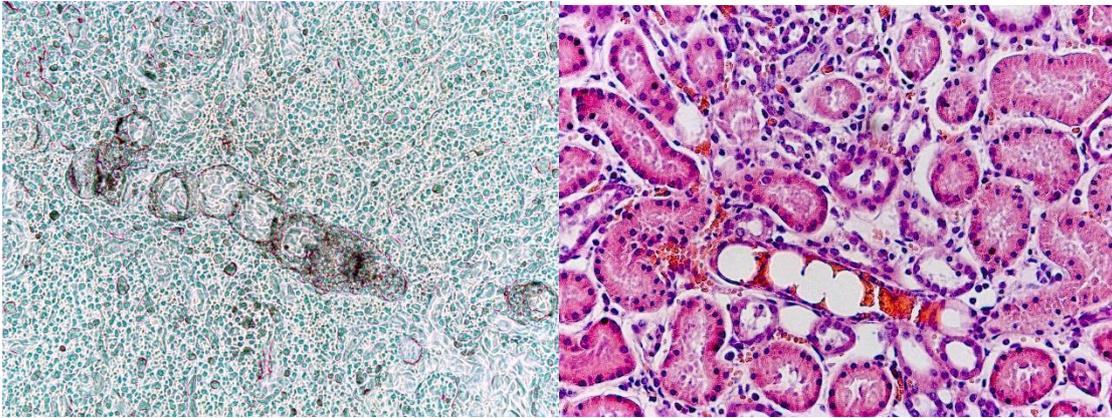
**S4 Leber**



**S2 Uterus**



**Histologische-Ergebnisse: S4 (757-14) Niere rechts**  
aus gleichem Organschnitt. Links ungefärbt, rechts HE-Färbung



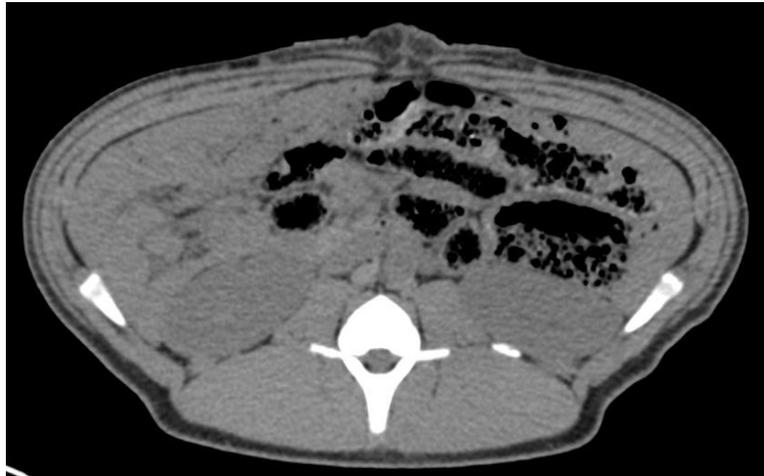
## Bildgebung-Ergebnisse: Computertomografie

S1 - 4: Bildgebung vor und nach Embolisation (100-120kV, siehe Tabelle 9), S 2-4 nach Gabe von i.v. Kontrastmittel.

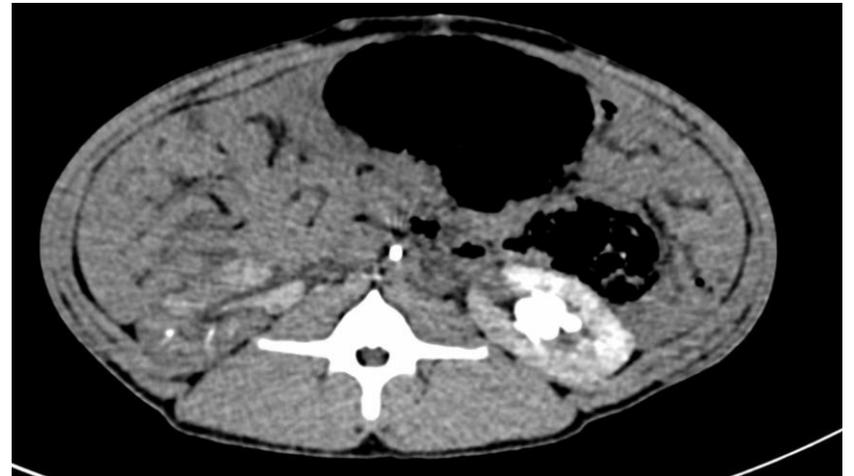
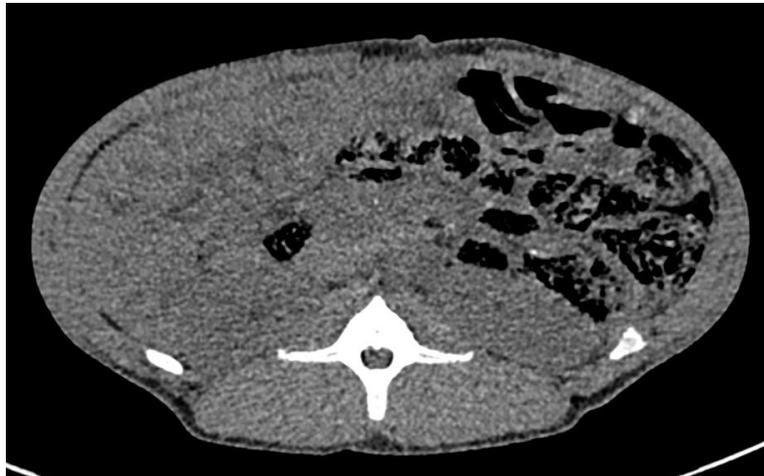
### VOR-Embolisierung

### NACH-Embolisierung

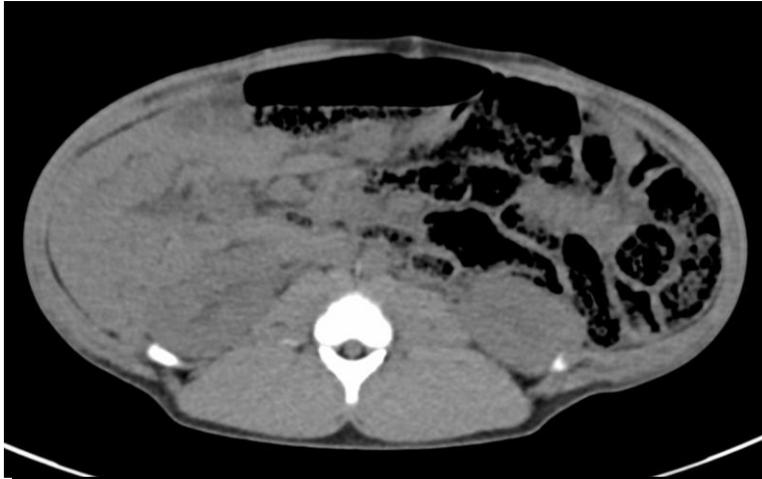
S1



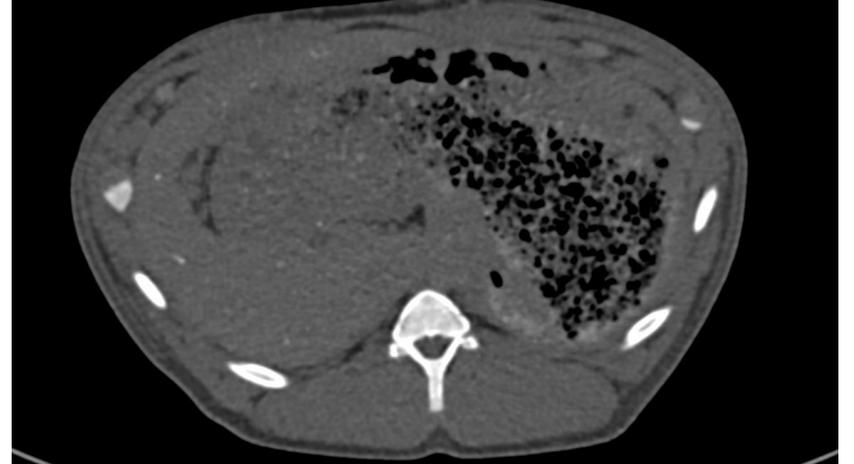
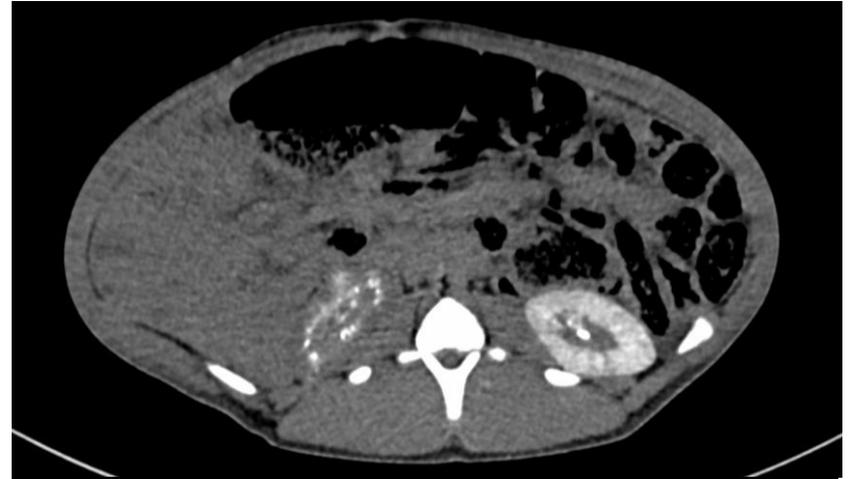
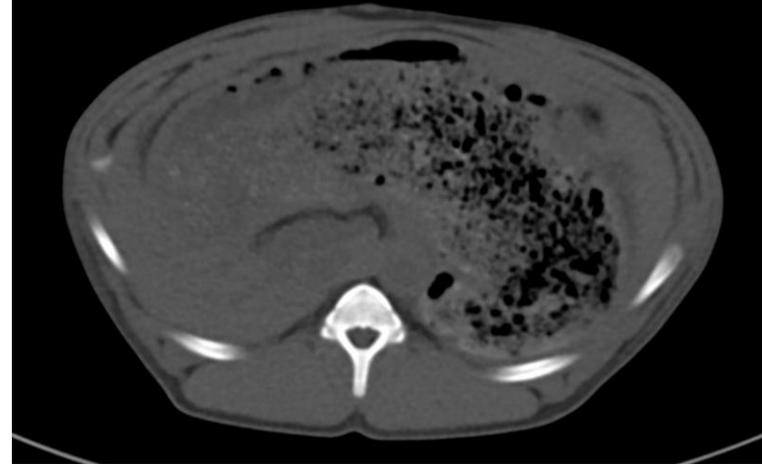
S2



S3  
Niere



S3  
Leber



S4  
Niere



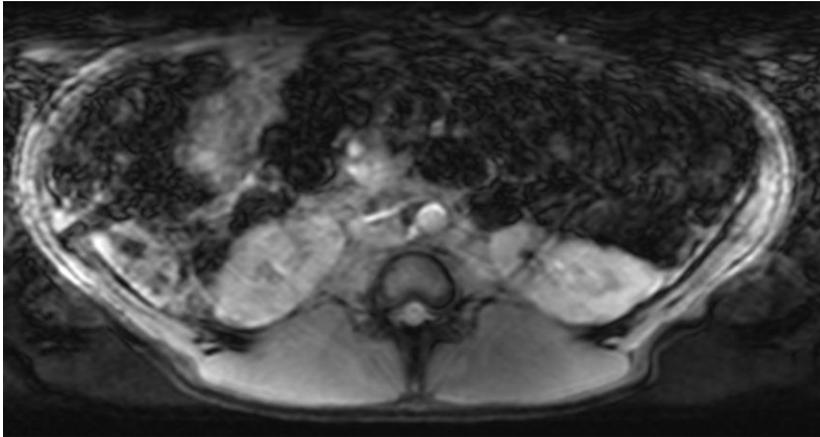
S4  
Leber



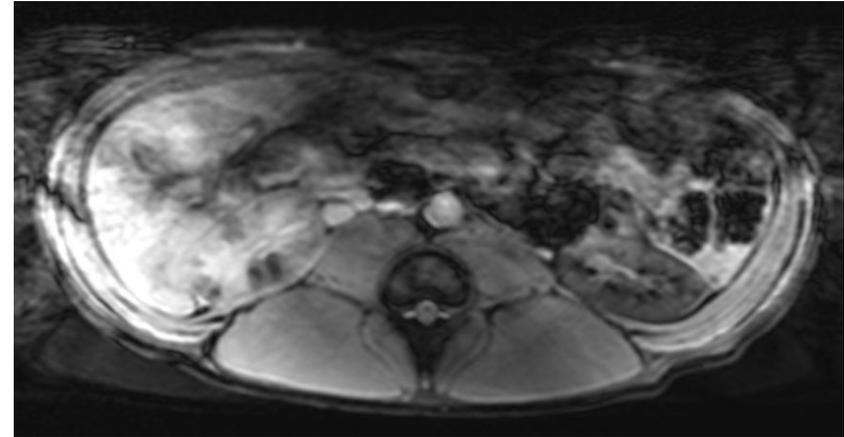
## Bildgebung-Ergebnisse: MRT T2\*

S1 - 4: Bildgebung der Nieren vor und nach Embolisation (T2\*, siehe Tabelle 9)

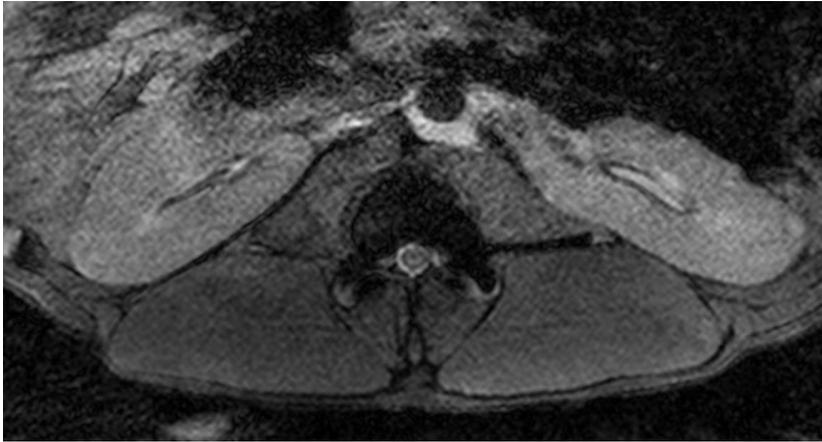
VOR-Embolisierung



NACH-Embolisierung

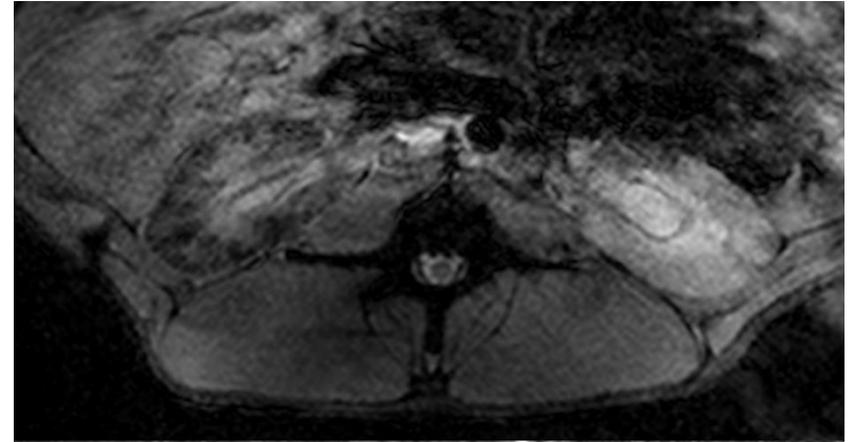


S1

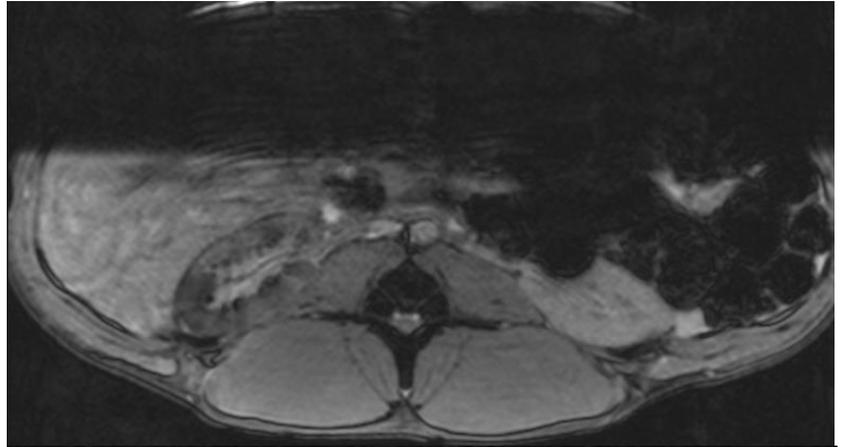
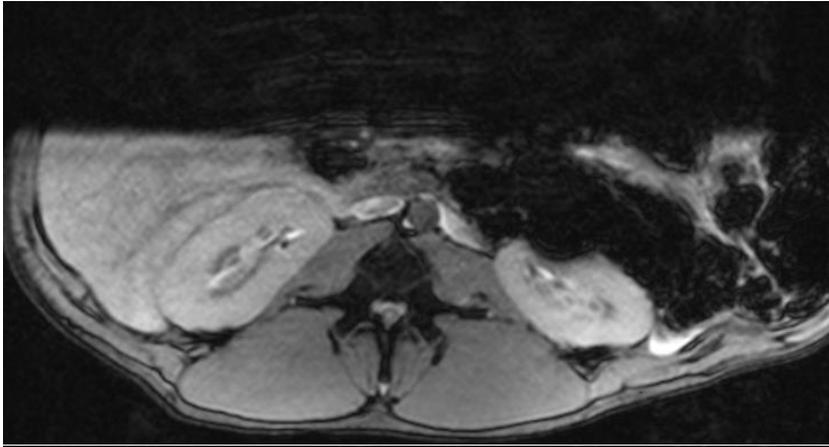


**S2 Oben:**  
MRT vor Embolisation der Niere links

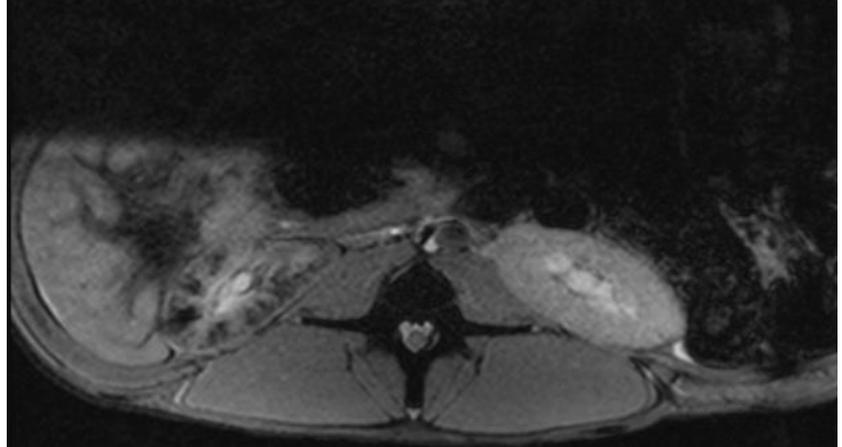
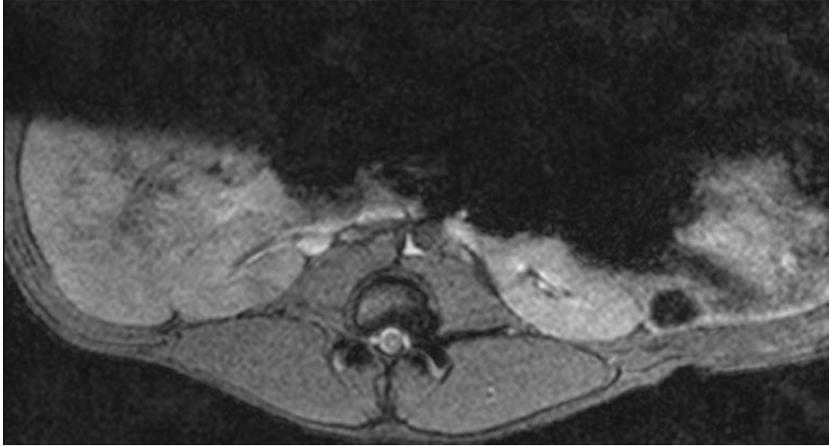
**S2 Unten:**  
MRT nach erfolgter Embolisation der linken



S3



S4



## Bildgebung-Ergebnisse: Angiografie/Fluoroskopie

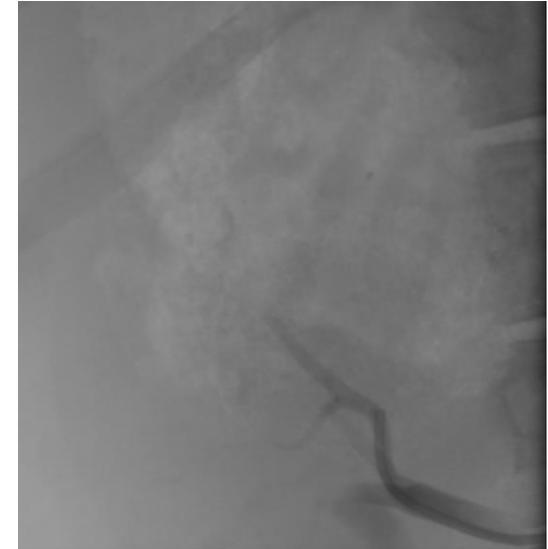
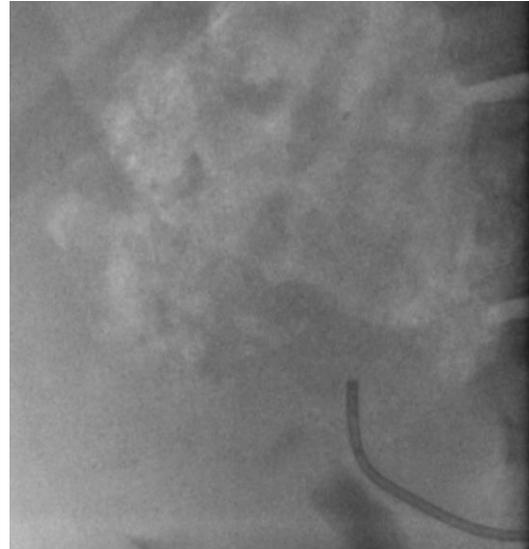
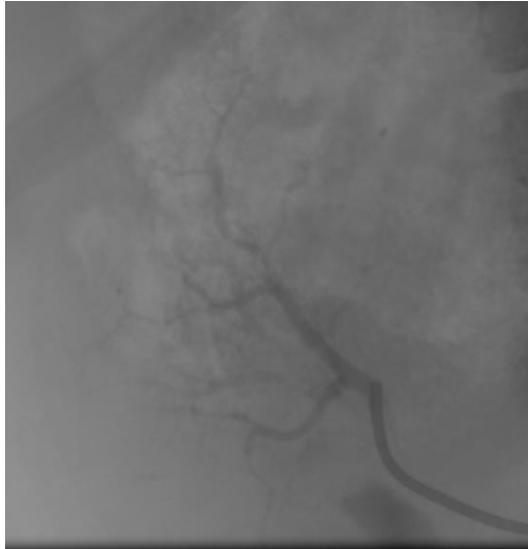
**Versuch S1:** Kontrollangiografie der Niere mit Perfusionsabbruch postinterventionell

**Präinterventionell**

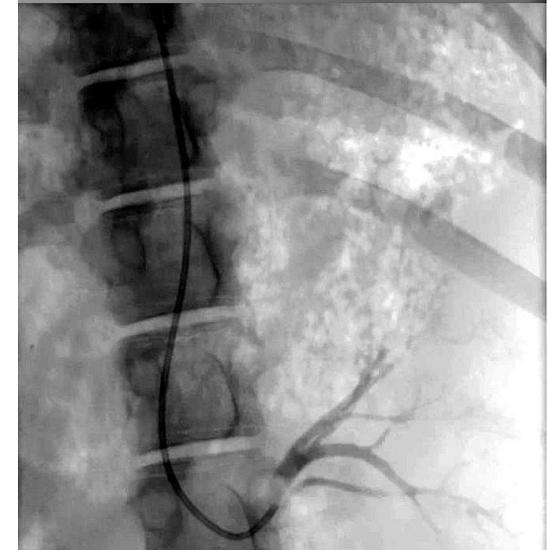
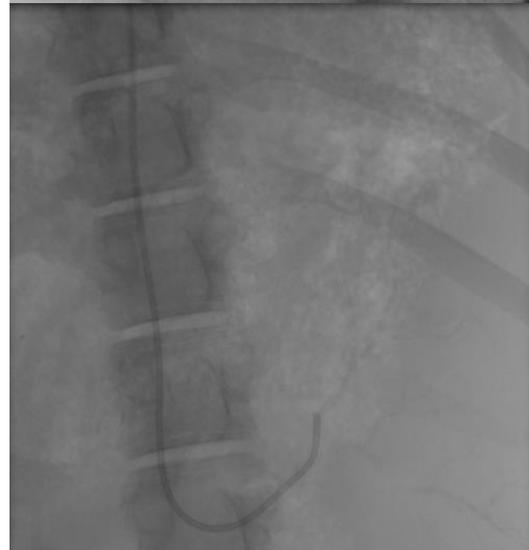
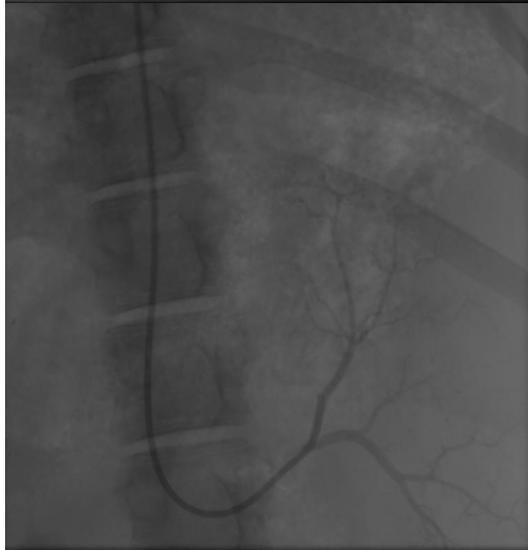
**Intrainterventionell**

**Postinterventionell**

**S1  
Niere  
rechts**



**S1  
Niere  
links**

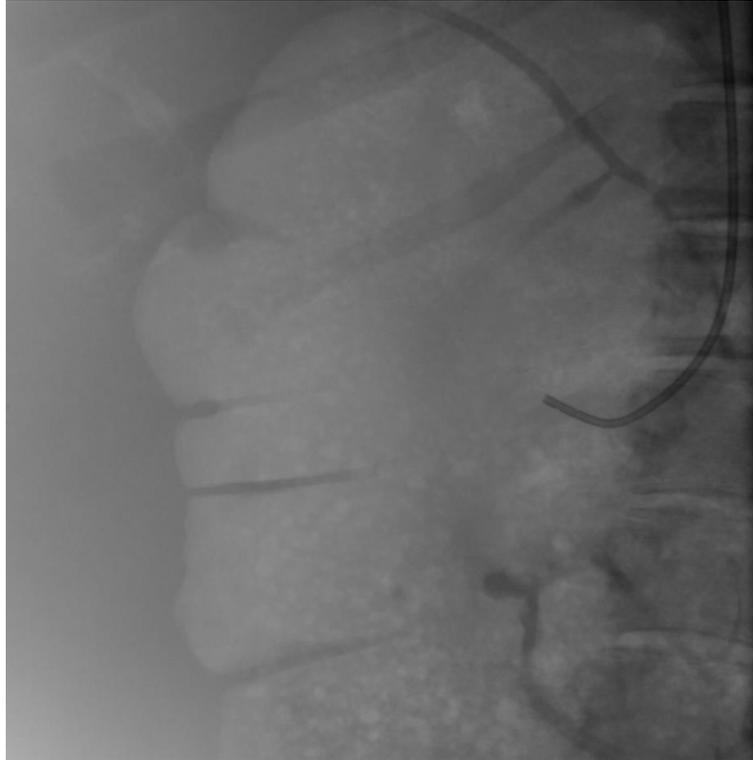


**Versuch S3: Fluoroskopie mit Partikelnachweis postinterventionell**

**Präinterventionell**

**Postinterventionell**

**S3  
Niere rechts**



**Versuch S3/4:** präinterventionell intraarterielle Angiografie der Leber

**S3 Leber**



**S4 Leber**

