

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie,  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Ricke-Laville

# **Experimentelle in-vitro-Versuche zur Viskosität von Embolisations-Emulsionen**

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

vorgelegt von

Anna Stoll

Sonthofen

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilian Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Maximilian Reiser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thorsten Johnson

PD Dr. Tobias F. Jakobs

Prof. Dr. Franziska Dorn

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. Tobias Waggerhauser

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der

mündlichen Prüfung: 19.05.2021

# Inhalt

1	Einleitung.....	1
2	Medizinischer und technischer Hintergrund.....	2
2.1	Hepatozelluläres Karzinom (HCC) und Lebermetastasen.....	2
2.2	Lokoregionale Therapieverfahren in der Radiologie zur Behandlung von Lebertumoren 3	
2.2.1	Indikation/Kontraindikation .....	5
2.2.2	Nebenwirkungen und unerwünschte Wirkungen.....	5
2.2.3	Technik/Prinzip.....	6
2.2.4	Hepatische arterielle Infusion (HAI).....	7
2.2.5	Embolisation .....	8
2.3	Alternative Verfahren .....	11
2.3.1	Ablative Verfahren.....	11
2.3.2	Operation.....	13
3	Physikalische Begriffe .....	14
3.1	Viskosität.....	14
3.2	Dichte.....	18
4	Ziel der Arbeit.....	19
5	Material und Methoden .....	20
5.1	Material.....	20
5.1.1	Lipiodol® Ultra-Fluid.....	20
5.1.2	Chemotherapeutikum .....	22
5.1.3	Hochdruckspritze.....	25
5.1.4	Katheter.....	26
5.1.5	Drei-Wege-Hahn.....	27
5.1.6	Shaker .....	27
5.2	Versuchsaufbau .....	28
5.3	Versuchsablauf.....	29
5.3.1	Variation der Mischungsverhältnisse .....	30
5.3.2	Verschiedene Mischmethoden.....	31
6	Ergebnisse .....	32
6.1	Lipiodol® Ultra-Fluid (L) .....	33
6.2	Mischungsverhältnisse 2: 1 (Lipiodol® Ultra-Fluid: physiologischer Kochsalzlösung) 34	
6.2.1	Mischung mit Drei-Wege-Hahn (D-LK-2:1 und D-KL-1:2).....	34
6.2.2	Handschüttelung (H-LK-2:1 und H-KL-1:2).....	35

6.2.3	Mischung mit dem Shaker (S-LK-2:1 und S-KL-1:2).....	35
6.3	Mischungsverhältnis 1:1 Lipiodol® Ultra-Fluid zu physiologischer Kochsalzlösung ....	36
6.3.1	Mischung mit dem Drei-Wege-Hahn (D-LK-1:1 und D-KL-1:1).....	36
6.3.2	Handschüttelung (H-LK-1:1 und H-KL-1:1).....	37
6.3.3	Mischen mit dem Shaker (S-LK-1:1 und S-KL-1:1) .....	37
6.4	Mischungen von Lipiodol® Ultra-Fluid mit Epirubicin.....	38
6.4.1	Mischung mit dem Drei- Wege- Hahn (D-LE-2:1 und D-EL-1:2).....	38
6.4.2	Handschüttelung (H-LE-2:1 und H-EL-1:2) .....	39
6.4.3	Mischen mit dem Shaker (S-EL-1:2).....	39
6.5	Vergleich der Mischmethoden.....	40
6.5.1	Vergleich der Methode des Drei-Wege-Hahnes mit der Handschüttelung.....	40
6.5.2	Vergleich der Methode des Drei-Wege-Hahnes mit der Shakermethode.....	40
6.5.3	Vergleich der Methode der Handschüttelung mit der Shakermethode.....	41
6.6	Vergleich der Mischungsverhältnisse .....	41
6.7	Übersicht der Mittelwerte.....	42
7	Diskussion .....	44
7.1	Bewertung der Messergebnisse.....	45
7.1.1	Mischungsreihenfolge.....	45
7.1.2	Mischmethode .....	47
7.1.3	Mischungsverhältnis.....	48
7.1.4	Messzeiten von D-LE-2:1 und D-EL-1:2.....	48
7.1.5	Abnahme der Viskosität mit der Zeit.....	49
7.1.6	Mischungsgeschwindigkeit und Pumphäufigkeit.....	49
7.1.7	Messabweichungen .....	50
7.1.8	Güte der Messmethode .....	51
7.2	Hydraulische Aspekte .....	52
7.2.1	Empirische Verifizierung der theoretischen Vorüberlegungen .....	52
7.2.2	Reynoldszahl.....	54
7.2.3	Newtonsche Fluide .....	55
8	Zusammenfassung .....	56
9	Literaturverzeichnis.....	LVII
10	Abkürzungsverzeichnis .....	LXV
11	Abbildungsverzeichnis.....	LXVII
12	Danksagung .....	LXVIII
13	Eidesstattliche Versicherung.....	LXIX

## 1 Einleitung

Die interventionelle Radiologie hat sich in den letzten Jahren und Jahrzehnten dynamisch fortentwickelt und bietet bei einer Vielzahl von Erkrankungen wertvolle Behandlungsoptionen. Einer ihrer Begründer ist der schwedische Radiologe Sven-Ivar Seldinger, der 1953 eine Methode zur Katheterisierung von Leber-, Milz- und Beinarterien unter Durchleuchtung entwickelte, die Seldinger-Technik (**Seldinger 2008; SELDINGER 1953; Rösch et al. 2003**). Der amerikanische Radiologe Charles Theodore Dotter gilt als der Erfinder der Angioplastie und der Einbringung von Stents in Gefäße mittels Katheter. Gemeinsam mit seinem Mitarbeiter Dr. Judkins hat er 1964 die Technik der Angioplastie zur radiologischen Aufdehnung arteriosklerotischer Gefäßengstellen beschrieben, mit welcher die beiden im Januar 1964 bei einer älteren Dame eine stark verengte Beinarterie erfolgreich erweiterten (**Dotter und Judkins 1989**). Auch der Deutsche Andreas Roland Grüntzig hat sich im Bereich der interventionellen Radiologie und im Besonderen bei der Entwicklung der Coronarangioplastie im Jahre 1977 große Verdienste erworben, als er erstmals eine verengte Herzkranzarterie mit einem Ballon dilatierte, diese PTCA-Technik ist heutzutage eine Standardbehandlung bei symptomatischer Angina pectoris und akuten Herzinfarkten und eine wichtige Alternative zur Bypassoperation (**Stefanini et al. 2017**).

Mittlerweile stellt die interventionelle Radiologie ein breitgefächertes Gebiet mit zahlreichen Behandlungsoptionen dar, mit therapeutischen als auch diagnostischen Aspekten, bspw. die Darstellung und Aufdehnung verengter Gefäße der Becken- und Beinarterien. Ein wichtiges therapeutisches Einsatzgebiet ist zum Beispiel die Behandlung von primären Lebertumoren und Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren. Ein gut etabliertes und Evidenz- basiertes Verfahren bei Lebermalignomen ist die Chirurgie mit adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie. Die minimal invasiven Verfahren der interventionellen Radiologie spielen bei diesem Krankheitsbild vor allem bei Patienten eine Rolle, die sich in einer palliativen Situation befinden, wenn eine chirurgische Therapie kontraindiziert ist oder diese vom Patienten abgelehnt wird (**Albert et al. 2011**).

Für diese bildgesteuerte, minimal invasive Therapie oder auch lokoregionale Therapie von Lebertumoren und –metastasen stehen unterschiedliche Techniken zur Verfügung. Zu nennen sind: die transarterielle Embolisation, die transarterielle Chemoembolisation, die Embolisation mit Zytostatika beladenen Beads, die hepatische arterielle Infusion und die selektive interne Radiotherapie (**Balzer et al. 2011**).

Bei diesen Methoden ist die grundsätzliche Vorgehensweise dieselbe. Die Arteria femoralis communis wird in der Leiste punktiert und eine Schleuse eingelegt. Über diese Schleuse wird zunächst ein Führungsdraht und über diesen ein Katheter bis an das interessierende Gefäß vorgeschoben. Unter Röntgenkontrolle wird das den Tumor versorgende Gefäß dargestellt und anschließend das Therapeutikum eingebracht (**Balzer et al. 2011**).

Bei der transarteriellen Chemoembolisation wird ein Gemisch aus Lipiodol® Ultra-Fluid (ethiodiertes Öl) und Epirubicin verwendet, womit die Tumorzellen über unterschiedliche Mechanismen zerstört werden sollen. Einerseits sollen Tumorzellen direkt abgetötet oder ihre Zellteilung und damit ihre Vermehrung unterdrückt werden. Andererseits sollen tumorversorgende Gefäße verschlossen werden. Zunächst müssen Epirubicin und Lipiodol® Ultra-Fluid vermischt werden und können danach als eine Emulsion injiziert werden. Epirubicin soll

als Chemotherapeutikum die Krebszellen abtöten, Lipiodol® Ultra-Fluid soll die das Malignom versorgenden Gefäße verschließen und zusätzlich das Auswaschen des Chemotherapeutikums aus dem Tumor durch eine Verlegung des venösen Abstroms behindern. Epirubicin hat als Topoisomerasehemmer zwei direkte zytotoxische Effekte, es schädigt die Tumorzellen in allen Phasen des Zellzyklus durch eine Interkalation in die DNA und die Verhinderung der Transkription und Translation. Zudem führt Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Verschluss der den Tumor versorgenden Gefäße und damit zu anoxischen Effekten und Okklusionseffekten, welche ebenso zur Tumornekrose beitragen. Außerdem verhindert Lipiodol® Ultra-Fluid ein schnelles Auswaschen des Chemotherapeutikums aus dem Malignom durch eine Verlegung des venösen Abstroms (**Helmberger 2010**).

Da die Viskosität der Emulsion zum einen für die Handhabung und zum anderen für die Okklusion entscheidend ist, sollte diese näher untersucht werden. Die Emulsion muss unterschiedlichen Anforderungen gerecht werden, da die Emulsion sich in dem feinen Gefäßnetz und in dem dünnlumigen Katheter gut bewegen lassen und dennoch zu einer effektiven Embolisation der Tumorarteriolen führen soll.

In dieser Arbeit sollen wichtige methodische Einflussfaktoren bei der transarteriellen Chemoembolisation untersucht werden. Es wurde das klinisch verwendete Lipiodol® Ultra-Fluid/ Epirubicin Gemisch näher untersucht. Durch einen geeigneten Versuchsaufbau sollte überprüft werden, ob unterschiedliche Mischmethoden die Viskosität der Emulsion verändern, wobei sowohl verschiedene Mischungsverhältnisse als auch Methoden der Mischung getestet wurden.

## 2 Medizinischer und technischer Hintergrund

Zunächst soll der medizinische und technische Hintergrund genauer erörtert werden und dazu sollen im Folgenden die Krankheitsbilder der Lebermalignome und deren unterschiedliche Therapieoptionen erläutert werden. Im Speziellen liegt das Augenmerk hierbei auf den minimal invasiven oder auch lokoregionalen Verfahren der interventionellen Radiologie.

### 2.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC) und Lebermetastasen

Die Leber zählt zu den wichtigsten Stoffwechselorganen des menschlichen Körpers. Sie ist häufig Zielorgan für Metastasierungen, insbesondere für Tumore aus dem Gastrointestinaltrakt. Dessen venöser Abfluss umgeht zum Großteil zunächst die Vena cava inferior und führt über die Vena portae zur Leber. Somit sind die ersten Metastasen aus dem Magendarmtrakt in der Leber zu erwarten, wobei vor allem die kolorektalen Karzinome als häufiges Krankheitsbild eine wesentliche Rolle spielen (**Abdalla et al. 2004**). Bei der Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms werden bei 20-50% der Patienten bereits Lebermetastasen gefunden und bei 60-70% der Patienten entstehen während des Krankheitsverlaufes hepatische Tochtergeschwülste (**Kemeny et al. 1989; Heslin et al. 2001**). Da Lebermetastasen meistens eine entscheidende Rolle für die verbleibende Überlebenszeit spielen, kommt ihrer Behandlung eine große Bedeutung zu (**Vogl et al. 2011; Wagner et al. 1984**).

Unter den primären Lebertumoren kommt dem hepatozellulären Karzinom, kurz HCC, die größte Bedeutung zu, da es das häufigste lebereigene Karzinom ist. Die Ätiologie des HCC wird begünstigt durch eine vorbestehende Leberzirrhose, welche das höchste Risiko darstellt, oder durch eine Infektion mit Hepatitis B oder C. Zu den weiteren Risikofaktoren zählen die

Hämochromatose, der Androgen Missbrauch und der Verzehr von Aflatoxinen durch kontaminierte Lebensmittel. Epidemiologisch ist die Inzidenz des HCC hauptsächlich in Afrika und weiten Teilen Asiens erhöht, da hier auch die Prävalenz von chronischen Virushepatitiden erhöht ist. Männer haben ein höheres Erkrankungsrisiko als Frauen (**Röcken und Neumann 2007**). Neben dem HCC gehören auch Gallengangskarzinome, Zystadenokarzinome und Malignome mesenchymalen Ursprungs wie das Angiosarkom zu der Gruppe der primären Lebertumoren (**Balzer et al. 2011**).

Zur Therapie dieser Malignome ist ein interdisziplinäres und multimodales Konzept erforderlich, welches chirurgische, onkologische und interventionelle radiologische Verfahren beinhaltet, um dem Patienten das bestmögliche Behandlungskonzept anbieten zu können. Ziel der Behandlung ist, wenn möglich, ein kurativer Ansatz mit der Heilung der Erkrankung und verbunden damit mit einer Verlängerung der Überlebenszeit, oder ein palliativer Ansatz mit einer Verbesserung der Lebensqualität. Die Operation mit der chirurgischen Entfernung des Tumors stellt nach wie vor die etablierte Option und den Goldstandard dar, allerdings lassen sich nur 25-45 % der Lebertumore primär operieren (**Abdalla et al. 2004; Aloia et al. 2006**). Da die Ergebnisse nach einer systemischen Chemotherapie, welche bei Inoperabilität zunächst angewendet wird, meist wenig zufrieden stellend sind, gewinnen alternative Behandlungsstrategien wie radiologisch minimal invasive Verfahren zunehmend an Bedeutung (**Bonomo et al. 2010; Alba et al. 2008**). Diese werden entweder allein angewendet oder mit weiteren Behandlungsverfahren kombiniert und kommen beispielsweise als neoadjuvante Verfahren zum Einsatz um die Resektion zu ermöglichen. Mit diesem multimodalen Konzept kann häufig eine signifikante Prognoseverbesserung erzielt werden und der Prozentsatz der Patienten, die operiert werden können, kann um bis zu 10% gesteigert werden (**Neumann et al. 2010**).

## 2.2 Lokoregionale Therapieverfahren in der Radiologie zur Behandlung von Lebertumoren

Heutzutage ist die lokoregionale Therapie von lebereigenen Tumoren und Lebermetastasen ein wichtiges Feld der Tumorthherapie. Die minimal invasive Tumorthherapie in der interventionellen Radiologie dient der Behandlung von Lebermetastasen und vor allem von primären Lebertumoren. Es wird lokal ein Chemotherapeutikum appliziert und je nach Indikation wird gleichzeitig die versorgende Arterie verschlossen.

Zumeist wird die lokoregionale Therapie in palliativen Situationen eingesetzt, da eine längerfristige Tumorheilung meist nicht erreicht werden kann. Außerdem stellen die Verfahren der interventionellen Radiologie eine Therapieoption dar, wenn von den Patienten kein operativer Eingriff gewünscht wird oder dieser nicht möglich ist (**Petersen et al. 2013**). Trotz der oftmals eher schlechten Ausgangssituation konnte in Studien nachgewiesen werden, dass sich diese Form der Therapie positiv auf das Überleben und die Lebensqualität auswirkt (**Llovet et al. 2004; Wallace et al. 1990**). Zudem findet das Verfahren Anwendung als bridge to therapy bei geplanter Lebertransplantation, da die Tumorkontrolle verbessert wird (**Vogl et al. 2007**).

Die lokoregionale Therapie bietet einige Vorteile wie die unkomplizierte Wiederholbarkeit, die Möglichkeit der lokalen Tumorkontrolle, eine geringe Komplikationsrate und eine gute Verträglichkeit (**Balzer et al. 2011**). Da sich außerdem nur wenige Patienten für einen wiederholten chirurgischen Eingriff eignen, können auch hier die minimal invasiven Methoden Anwendung finden (**Vogl et al. 2011**). Gegenüber einer systemischen Chemotherapie bietet die

lokale Variante zusätzlich den Vorteil, dass die Filterfunktion der Leber und der damit verbundene first pass Effekt umgangen wird. Dieser würde bei systemischer Applikation zu hohen Zytostatikadosen im gesunden Lebergewebe und im ganzen Körper führen (**Lencioni et al. 2016**). Es kann direkt am Tumor die maximale Dosis des Chemotherapeutikums eingebracht werden bei gleichzeitiger Minimierung der sonst oft schwerwiegenden Nebenwirkungen durch die systemische Anwendung.

Bei der Chemoembolisation wird das Tumorgewebe mit zwei Wirkungsmechanismen angegangen. Das Chemotherapeutikum wird mit einem okkludierenden Stoff kombiniert, der die den Tumor versorgenden Gefäße zumindest zeitweise verschließt. Zu den zytotoxischen Effekten des Chemotherapeutikums kommen ischämische oder anoxische Effekte hinzu (**Ichida et al. 1994**). Das Zytostatikum soll durch eine Behinderung des venösen Abflusses möglichst lange am Tumor gehalten und gleichzeitig soll die Reperfusion und Nährstoffversorgung des Malignoms verhindert werden. Das gesunde Leberparenchym wird bei der Chemoembolisation größtenteils verschont, da selektiv die Tumorgefäße infundiert werden (**Cammà et al. 2002; Llovet und Bruix 2003**). Die Effektivität der Therapie und die Tumorkontrolle kann noch gesteigert werden, wenn die lokoregionalen Verfahren mit lokalen Ablationsmethoden kombiniert werden. Zu den lokalen Ablationstechniken zählen beispielsweise die Radiofrequenzablation oder die laserinduzierte Thermotherapie (**Vogl et al. 2011**). Der Erfolg der Therapie und das Ausmaß der Nekrose im Tumor werden maßgeblich durch die lokale Konzentration des Chemotherapeutikums und die embolisationsbedingte Hypoxie bestimmt. Allerdings spielen auch nicht beeinflussbare Faktoren, wie der Tumortyp, die Malignomgröße, der bindegewebige Tumoranteil, die Vaskularisation, die Bestimmung aller Tumorzuflussgefäße und die Anzahl der Applikationen eine wichtige Rolle (**Balzer et al. 2011**).

Voraussetzung für die Durchführung einer radiographischen Therapie ist eine funktionierende arterielle Versorgung der Leber und des Tumors sowie eine ausreichende Durchblutung der Vena portae. Zur Therapieplanung wird eine CT- oder MRT-Untersuchung der Leber mit mehreren Perfusionsphasen (arteriell- und portalvenös dominierte Phasen) durchgeführt. Hierbei werden die notwendigen Informationen zur arteriellen Versorgung des Tumors, einer etwaigen Pfortaderinfiltration oder Pfortaderthrombose gewonnen und ebenso kann eine gegebenenfalls vorliegende Gallengangsobstruktion detektiert werden. Da insbesondere die Chemoembolisation eine Reduzierung der Syntheseleistung der Leber zur Folge haben kann, zählt eine eingeschränkte hepatische Funktion zu den relativen Kontraindikationen. Hierzu werden Leberlaborparameter, wie GPT, GOT, Quick und Bilirubin kontrolliert (**Balzer et al. 2011**).

Es gibt unterschiedliche Therapieverfahren, die zu den lokalen transarteriellen Methoden gezählt werden:

- Die hepatische arterielle Infusion (HAI oder Chemoperfusion) von Chemotherapeutika
- Die transarterielle Embolisation
- Die Chemoembolisation mit Partikeln oder Sphären, die mit Zytostatika beladen sind
- Die selektive interne Radiotherapie
- Die transarterielle Chemoembolisation (**Balzer et al. 2011**)



### 2.2.1 Indikation/Kontraindikation

Die akzeptierten Indikationen für radiologisch lokoregionale Verfahren sind die Inoperabilität der Lebermalignome, das fehlende Ansprechen auf eine systemische Zytostatikatherapie in einem palliativen Behandlungskonzept oder als Alternative zur Operation, falls diese vom Patienten nicht gewünscht wird (**Gaba et al. 2016**).

Im Rahmen eines palliativen Therapieansatzes kann die minimal invasive Therapie auch zur symptomatischen Schmerzkontrolle bei Dehnungs- und Kapselschmerzen oder zur Reduzierung der Wachstumsgeschwindigkeit des Malignoms eingesetzt werden (**Balzer et al. 2011**).

Des Weiteren besteht die Indikation zur neoadjuvanten Reduktion der Tumorgöße bei geplanter chirurgischer Resektion, zur Rezidivprophylaxe oder zur Versorgung verbliebener Tumorreste nach erfolgter Operation (**Balzer et al. 2011**).

Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index unter 70%), bei vorliegendem Aszites, bei einem stark ausgebreiteten Befund mit nur 30% gesundem Lebervolumen oder bei ausgeprägter Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C sollte von der Behandlung Abstand genommen werden (**Brown et al. 2012**). Kontraindikationen liegen außerdem vor bei Niereninsuffizienz, da das verwendete jodhaltige Röntgenkontrastmittel die Niere weiter schädigen kann. Zudem sprechen eine hochgradige Leberfunktionseinschränkung, eine akute Herz-Kreislaufkrankung und Atemwegserkrankungen gegen das Verfahren. Das jeweils verwendete Chemotherapeutikum birgt die Gefahr einer weiteren Verschlechterung der Lebersynthesestörung und ein Leberversagen sollte unbedingt vermieden werden (**Basile et al. 2012**).

### 2.2.2 Nebenwirkungen und unerwünschte Wirkungen

Insgesamt kommen selten Komplikationen während oder im Gefolge der lokoregionalen Chemotherapie vor. Zum einen können Nebenwirkungen bei der Intervention entstehen und zum anderen kann das Zytostatikum die Ursache sein.

Interventionsbedingte Nebenwirkungen:

- Verursacht durch die Punktion des Gefäßes
  - Hämatom
  - Blutung
  - Gefäßdissektion
  - Arteriovenöse Fistel
  - Pseudoaneurysma
  - Irritation von Nerven
  - Infektionen (Da die Behandlung unter sterilen Bedingungen durchgeführt wird, treten Infektionen äußerst selten auf) (**Balzer et al. 2011**)
- Verursacht durch die Platzierung des Katheters und die Embolisation
  - Leberfunktionsminderung
  - Pankreatitits
  - Ulzerationen
  - Leberinfarkte
  - Verschleppung von Embolisationsmaterial mit der Möglichkeit von Gallenblasen- oder Gallenwegsnekrosen oder auch -entzündungen

- Vasospasmus bei Kathetermanipulation in kleinkalibrigen Gefäßen (Hier kann durch Abwarten oder durch die Gabe von vasodilatativen Medikamenten der Vasospasmus zurückgebildet werden.) (**Vogl et al. 2011**)
- Eventuell erhöhte Blutungsgefahr bei bereits bestehender Lebersynthesestörung
- Entstehung von Leberabszessen bei vorhandener biliodigestiver Anastomose
- Cholangitis wenn schon vor der Intervention erhöhte Bilirubinwerte vorliegen (die Versorgung der Gallenwege erfolgt ausschließlich arteriell)
- Entstehung eines hepatorenenalen Syndroms bei vorbestehender Leberfunktionseinschränkung (**Vogl et al. 2011**)

Nebenwirkungen, die durch das Zytostatikum hervorgerufen werden:

- Abgeschlagenheit
- Fieber
- Schmerzen
- Übelkeit

Diese werden als Postembolisationsyndrom zusammengefasst und sind normalerweise innerhalb weniger Tage reversibel. Durch die orale oder intravenöse Gabe von Antiemetika und Analgetika können diese Symptome reduziert werden (**Vogl et al. 2011, Balzer et al. 2011**).

Die häufigsten unerwünschten systemischen Nebenwirkungen, die durch das Chemotherapeutikum verursacht werden, sind die Auswirkungen der Knochenmarksdepression, insbesondere Leuko- und Thrombozytopenie. Diese treten in Folge der lokoregionalen Verfahren allerdings sehr selten auf (**Vogl et al. 2011**).

### 2.2.3 Technik/Prinzip

Die duale Versorgung des normalen Lebergewebes (über die A. hepatica und die V. portae) und die weitgehend ausschließlich arterielle Versorgung von Lebertumoren ist eine entscheidende Voraussetzung für das therapeutische Prinzip der Chemoembolisation. Das gesunde Lebergewebe wird vorwiegend über die Vena portae mit Nährstoffen versorgt und kann dadurch weitgehend geschont werden (**Vogl et al. 2007**).

Bei der Chemoembolisation wird ein selektiver Angiographiekatheter in die A. hepatica und möglichst selektiv in die Tumor- versorgenden Gefäße platziert, wobei gelegentlich Mikrokatheter in koaxialer Technik verwendet werden. Mit der Injektion einer kleinen Menge Kontrastmittel kann die adäquate Position des Katheters kontrolliert werden (**Schultheiss und Maruschke 2015**).

Bei der Seldinger-Technik wird das Gefäß nach Ertasten der Pulsation zunächst mit einer Punktionskanüle punktiert und die intravasale Lage über die Blutfüllung im hinteren Teil der Kanüle kontrolliert. Über die intravasal liegende Kanüle wird nach Entfernen des Mandrins ein Führungsdraht in das Gefäß vorgeschoben. Zum besseren Verfolgen des Führungsdrahtes wird dieser Schritt meist unter Durchleuchtung durchgeführt. Im Anschluss wird die Punktionskanüle entfernt, wobei der Führungsdraht im Gefäß belassen wird. Über den liegenden Draht kann nun eine Schleuse in das Blutgefäß einbracht werden (**SELDINGER 1953; Tsiouris et al. 2016**).

Zur Visualisierung wird heute allgemein die DSA-Technik verwendet. Bei der digitalen Subtraktionsangiographie (kurz DSA) wird zunächst ein Bild ohne Kontrastmittel angefertigt welches als Maske bezeichnet wird. Danach wird unter Durchleuchtung ein Bild mit

Kontrastmittel von der gleichen Region gewonnen. Die Maske wird vom Kontrastmittelbild abgezogen und man erhält eine reine Darstellung der mit Kontrastmittel gefüllten Gefäße. Auf diese Weise fällt die Beurteilung der Blutgefäße und die Orientierung bezüglich des vorliegenden Gefäßabschnittes leichter (**Vogl et al. 2007**).

Die Größe der Schleuse wird so gewählt, dass die weiteren verwendeten Katheter gut hindurch passen. Die Verwendung einer Schleuse erleichtert das weitere Verfahren, da sie die Punktionsstelle offenhält und sie ein geschicktes Vor- und Zurückschieben der Katheter ermöglicht (**Nervi et al. 1969**).

Zur Übersichtsangiographie wird meist ein Pigtail-Katheter verwendet, welcher in der Bauchaorta etwa auf Höhe des 12. Brustwirbels platziert wird und zur Darstellung aller weiter kaudal gelegenen Gefäßgebiete dient. Damit gewinnt der Radiologie einen Überblick über die Anatomie und die Beschaffenheit der Arterien des jeweiligen Patienten (**Vogl et al. 2007**).

Anschließend wird mit einem Selektivkatheter der Truncus coeliacus aufgesucht. Die Arteria hepatica, welche die Lebertumore überwiegend versorgt, nimmt ihren Ursprung im Truncus coeliacus. Als Selektivkatheter dient entweder ein Cobra-, Sidewinder- oder Headhunter-Katheter. Diese sind so geformt, dass man möglichst leicht um die Biegung kommt, die zwischen Bauchaorta und Truncus coeliacus besteht. Mit der Darstellung des Truncus coeliacus bestimmt man die Tumolvaskularisation und zudem erhält man eine indirekte Portographie zur Beurteilung der Offenheit der Pfortader (**Sullivan et al. 1964**). Um etwaige Anomalien der Blutversorgung der Leber zu detektieren sollte auch die Arteria mesenterica superior dargestellt werden (**Balzer et al. 2011**).

Nun wird die Spitze des Katheters möglichst nahe an den jeweiligen Tumor platziert, um eine hohe Konzentration des Zytostatikums in dem Tumorgewebe zu erreichen. Da die Tumorversorgung häufig aus den segmentalen oder auch subsegmentalen Abschnitten des Gefäßsystems der Leber entspringt, ist oft die sogenannte Coaxial-Technik notwendig. Bei dieser superselektiven Methode wird durch den liegenden Selektivkatheter ein Mikrokatheter bzw. Superselektivkatheter geschoben, um möglichst weit in das Gefäßnetz zu gelangen. Damit wird eine optimale Schonung des gesunden Gewebes erzielt bei gleichzeitig sehr hoher Dosis des Chemotherapeutikums im Tumor. Im Anschluss wird je nach Indikation und Tumorbeschaffenheit die jeweilige Behandlungsmethode gewählt (**Balzer et al. 2011**).

#### 2.2.4 Hepatische arterielle Infusion (HAI)

Die transarterielle Chemoperfusion, bzw. hepatische arterielle Infusion ist ein Verfahren ohne Embolisation. Es kommt zum Einsatz, wenn das Risiko eines Leberversagens durch die transarterielle Chemoembolisation als zu hoch eingeschätzt wird. Daher ist bei Patienten mit verminderter Lebersyntheseleistung oder Pfortaderthrombose die transarterielle Chemoperfusion vorzuziehen (**Sumie et al. 2003; Sullivan et al. 1964**).

Wie beschrieben, wird das den Tumor versorgende Gefäß mit einem Selektiv- oder Superselektivkatheter möglichst genau aufgesucht und das Zytostatikum injiziert. Die verwendeten Zytostatika sollten einen hohen First-Pass-Effekt aufweisen, damit der Schaden im Tumorgewebe maximiert wird und das umliegende Gewebe bestmöglich geschont wird. Der hohe First-Pass-Effekt minimiert zudem die systemische Verschleppung des Chemotherapeutikums und die damit verbundenen Nebenwirkungen (**Balzer et al. 2011**). Es kommen verschiedene Zytostatika in Frage und meist wird eines der folgenden verwendet:

- Mitomycin C
- Doxorubicin
- Cisplatin
- Oxaliplatin
- Gemcitabin
- Irinotecan (**Balzer et al. 2011**)

Alternativ besteht die Möglichkeit ein perkutanes Portsystem mit liegendem Katheter in der zuführenden Arterie zu verwenden. Da die Applikation meist mehrmals erfolgen sollte, kann dem Patienten die wiederholte Punktion erspart bleiben. Allerdings kann bei dieser Methode die Genauigkeit der Katheterlage schlechter überprüft und gegebenenfalls optimiert werden (**Vogl et al. 2011**).

Eine individuelle Aufklärung des Patienten ist unverzichtbar, da es sich bei den eingesetzten Substanzen um einen Off-Label Use handelt und der Patient muss darauf hingewiesen werden, dass es sich um einen individuellen Therapieversuch handelt (**Vogl et al. 2011**).

### 2.2.5 Embolisation

Je nach Indikation und Gesundheitszustand des Patienten wird die lokale Chemotherapie mit der Embolisation der versorgenden Arterie kombiniert. Durch die zusätzliche Embolisation kann der therapeutische Effekt in dem Tumorgewebe gesteigert werden, denn zu den zytotoxischen Effekten des Chemotherapeutikums kommen anoxische und ischämische Effekte durch die fehlende Blut- und Nährstoffversorgung hinzu. Außerdem wird die Wirkdauer des Zytostatikums verlängert und ein Auswaschen aus dem Malignom und ein Verschleppen in gesunde Areale verhindert (**Balzer et al. 2011**).

Lipiodol® Ultra-Fluid ist ein öliges Röntgenkontrastmittel, welches als Trägermedium für das Zytostatikum zum Einsatz kommt. Durch die Anwendung von Lipiodol® Ultra-Fluid wird bereits ein Okklusionseffekt erreicht. Eine Steigerung dieses Okklusionseffektes kann durch die Verwendung von permanenten oder passageren Embolisaten erreicht werden (**Albert et al. 2011; Helmberger 2010**).

Unter dem Handelsnamen Embocept R sind abbaubare Stärkepartikel bekannt, die der passageren Embolisation dienen. Zur dauerhaften Embolisation werden Mikrosphären oder Polyvinylalkohol-Partikel verwendet. Je kleiner die verwendeten Partikel sind, desto besser werden die präkapillären Tumorgefäße erreicht und desto stärker ausgeprägt ist die Anoxiewirkung im Malignom. Größere Partikel erzielen auch eine Ischämie, allerdings können dennoch intratumorale Shunt-Bildungen entstehen (**Bonomo et al. 2010; Greco et al. 2017**).

#### 2.2.5.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die TACE (kurz für transarterielle Chemoembolisation) ist ein minimal invasives Verfahren in der interventionellen Radiologie zur Behandlung von Lebermetastasen und vor allem von primären Lebertumoren. Es wird ein Chemotherapeutikum lokal appliziert bei gleichzeitigem Verschluss (Embolisation) der versorgenden Arterie. Mit dem Ziel der spezifischen Okklusion werden hierfür entweder passagere oder permanente Embolisationsmaterialien verwendet.

Nach erfolgter Darstellung der Gefäße wird über den liegenden Selektiv- oder Superselektivkatheter eine Emulsion aus Lipiodol® Ultra-Fluid und einem Chemotherapeutikum gespritzt.

Die gebräuchlichsten Zytostatika sind:

- Mitomycin C
- Cisplatin
- Irinotecan
- Doxorubicin
- Epirubicin (**Balzer et al. 2011**)

Lipiodol® Ultra-Fluid ist zum einen ein röntgendichtes Kontrastmittel, was die Darstellung unter Durchleuchtung ermöglicht und zum anderen verschließen die feinen Öltröpfchen zeitweise das zuführende Gefäß, so dass das Chemotherapeutikum besser wirken kann. Die herbeigeführte Hypoxie, bzw. Anoxie, führen zu einer Wirkungssteigerung des Chemotherapeutikums (**Vogl et al. 2007**).

Lipiodol® Ultra-Fluid hat sich als Trägersubstanz und Embolisat etabliert. Lipiodol® Ultra-Fluid gelangt über arterioportale Verbindungen in das Pfortadersystem und somit in die Lebersinusoiden, welche partiell embolisiert werden (**Lubienski et al. 2007**). Da hiermit das Auswaschen des Chemotherapeutikums aus den Lebersinusoiden zusätzlich verzögert wird, kann die Wirkdauer des Zytostatikums an den Tumorzellen verlängert werden. Eine komplette Okklusion des arteriellen Zuflusses kann jedoch mit Lipiodol® Ultra-Fluid nicht erzielt werden. Wie oben erwähnt ist Lipiodol® Ultra-Fluid ein röntgendichtes Kontrastmittel und daher kann nach erfolgter Intervention eine visuelle Kontrolle der Verteilung des Embolisats in der Leber auch bei späteren CT-Untersuchungen erfolgen (**Vogl et al. 2011**).

Anschließend können abbaubare Stärkepartikel (EmboCept R) für die weitere passagere Embolisation der arteriellen Blutversorgung verwendet werden. Diese weitere Embolisation soll den Tumor möglichst von der weiteren Blut- und somit Nährstoffversorgung trennen und vor allem zum Sauerstoffmangel im Tumorgewebe führen. Durch die Hypoxie- bedingten Schäden wird zudem die vaskuläre Permeabilität gesteigert und das Eindringen der Chemotherapeutika in das Malignom erhöht (**Wallace et al. 1990; Vogl et al. 2011; Chen und Gross 1980**).

Durch die Anwendung der superselektiven Technik wird verhindert, dass das Embolisat in unerwünschter Weise verschleppt wird und auch Gefäße des Magens, des Pankreas und des Dünndarms verschlossen werden (**López-Benítez et al. 2007**).

Nur in wenigen Fällen wird ein andauernder Verschluss der versorgenden Arterie erreicht. Daher sind etwaige Wiederholungen der Intervention möglich bzw. notwendig. Außerdem können sich intra- und extrahepatische Kollateralen bilden, die das Tumorgewebe trotzdem weiter versorgen (**Vogl et al. 2011**). Daher sollten sowohl die transarterielle Chemoembolisation als auch die hepatische arterielle Infusion repetitiv nach einem Intervall von 4-6 Wochen wiederholt werden, was bewirken soll, dass die intrahepatischen Tumoren mit Embolisationsmaterial und Chemotherapeutikum abgedeckt werden und die Kollateralbildung bestmöglich unterbunden wird. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs können mittels der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie Kontrollen durchgeführt werden (**Balzer et al. 2011**).

#### **2.2.5.2 Transarterielle Embolisation (TAE)**

Eine weitere Variante der minimal invasiven Tumortherapie ist die transarterielle Embolisation. Hier wird die versorgende Arterie ohne den Einsatz von Zytostatika repetitiv embolisiert. Das Ziel ist die Ausbildung von Kollateralen bestmöglich zu unterbinden und dabei aber den

Pfortaderkreislauf nicht zu beeinträchtigen. Dies wird versucht, indem man die zuführenden Gefäße durch kürzere temporäre Embolisierungen verschließt und die Intervention mehrfach wiederholt. Lipiodol® Ultra-Fluid ist hierfür besonders geeignet, da es zu kapillären Verschlüssen führt (**Helmberger 2010; Vogl et al. 2011**).

#### **2.2.5.3 Chemoembolisation mit Zytostatika beladenen Beads (DEBs)**

DEBs steht für Drug-Eluting Beads und bezeichnet Mikropartikel, welche mit Zytostatika beladen sind. Das Chemotherapeutikum ist über eine chemische Bindung an diese Mikrosphären gebunden und wird nach der Applikation langsam freigesetzt. Damit wird eine längere Kontaktzeit zwischen Zytostatikum und Tumorgewebe erreicht und gleichzeitig wird die systemische Toxizität reduziert (**Martin et al. 2009; Baere et al. 2008**). In präklinischen Studien konnte über einen Zeitraum von 14 Tagen nach Applikation eine kontinuierliche Abgabe des Chemotherapeutikums aus den Mikropartikeln gezeigt werden. Als Zytostatikum dienen meistens Irinotecan oder Doxorubicin (**Grundmann et al. 2008**). Diese Drug-Eluting Beads werden in die sogenannten Feeder-Arterien und damit möglichst tumornah abgesetzt und man erzielt dadurch eine segmentale und lobäre Behandlung. Sollte ein bilobärer Befund vorliegen, wird in der ersten Intervention zunächst der stärker befallene Leberlappen therapiert und in der nächsten Sitzung der weniger stark betroffene Leberlappen. Dieses auf zwei Interventionen verteilte Verfahren ist leberschonend (**Vogl et al. 2011**).

#### **2.2.5.4 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)**

Die selektive interne Radiotherapie oder auch Radioembolisation basiert im Gegensatz zu den bisherigen Verfahren auf der Verwendung von radioaktiven Nukliden anstelle von Zytostatika. Als Radionuklid wird z. B. Yttrium-90 verwendet, welches als beta-Strahler im menschlichen Körper eine Reichweite von etwa 2,4 mm hat und Gewebe in diesem Umkreis zerstört. Beta-Strahlung hat den Vorteil, dass sie lokal eine starke Wirkung entfaltet, aber auf Grund der geringen Reichweite die Gesamtstrahlenbelastung auf den Organismus gering bleibt. Bei der selektiven internen Radiotherapie werden über die Leberarterie Mikrosphären, die mit Yttrium-90 beladen wurden appliziert. Die Mikrosphären sammeln sich in und in unmittelbarer Nachbarschaft des Tumorgewebes an. Durch diese lokale Strahlentherapie kann im Tumor eine weitaus höhere Dosis erreicht werden als dies bei einer perkutanen Bestrahlung möglich wäre (**Vogl et al. 2011**). Es konnten gute Ansprechraten sowie ein Benefit bezüglich Überlebenszeit und Lebensqualität dokumentiert werden (**Kennedy et al. 2006**).

Für die selektive interne Radiotherapie eignen sich insbesondere Patienten, bei denen ausschließlich oder dominant die Leber betroffen ist. Daher ist die SIRT v. a. für Patienten in Erwägung zu ziehen, die an einem hepatozellulären Karzinom, an Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, Metastasen eines Mammakarzinoms oder eines neuroendokrinen Karzinoms leiden. Häufig befindet sich die Erkrankung bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (**Vogl et al. 2011**).

Vor der Intervention mit Yttrium-90 muss eine angiographische Diagnostik erfolgen um etwaige Kollateralgefäße zu identifizieren. Da es durch Kollateralgefäße nach Applikation der Yttrium-90-Mirkosphären zu einer Verschleppung von Mikrosphären in gesundes Gewebe kommen kann, werden vorhandene Kollateralen ggf. mittels Coiling verschlossen. Coils sind Metallspiral, die ein Gefäß abdichten können (**Vogl et al. 2011**).

Bei einer Voruntersuchung, die meist 1-2 Wochen vor der Prozedur mit Applikation der Yttrium-90-Mirkopartikel erfolgt, quantifiziert man die Leber-Lungenshuntfraktion. Dabei wird eine

geringe Menge von mit Technetium-99m markiertem Albumin injiziert und mittels szintigraphischer Bildgebung ausgewertet. Wenn dieser Test zu akzeptablen Ergebnissen führt, wird die zu verabreichende Dosis an Yttrium-90 festgelegt und in einer zweiten Sitzung appliziert. Die Applikation der Yttrium-90-Mikrosphären kann entweder pulsatil per Hand oder mit Hilfe eines speziellen Injektors erfolgen (**Baere et al. 2008**).

## 2.3 Alternative Verfahren

Die radiologisch minimal invasiven Verfahren haben sich im Laufe der Zeit als alternative oder zusätzliche Behandlungsoptionen zu den bewährten Strategien entwickelt. Bei primären Lebertumoren und Lebermetastasen stellt nach wie vor die chirurgische Resektion den Goldstandard dar und sollte primär angestrebt werden. Die systemische Chemotherapie und die perkutane Bestrahlung zählen ebenso zu den klassischen Therapien. Daneben existieren zahlreiche lokal ablativ Verfahren. Die verschiedenen Therapien können einzeln oder in Kombination im Rahmen eines multimodalen Behandlungsansatzes zur Anwendung kommen (**Balzer et al. 2011**).

### 2.3.1 Ablative Verfahren

In den folgenden Unterpunkten wird auf die verschiedenen lokal ablativen Verfahren eingegangen, mit welchen die Tumorzellen zerstört werden sollen.

#### 2.3.1.1 Perkutane Alkoholinstillation

Bei der perkutanen Alkoholinstillation wird perkutan hochkonzentrierter Alkohol in den Tumor injiziert. Der Untergang der Tumorzellen wird hierbei hauptsächlich durch ihre Dehydratation herbeigeführt. Allerdings ist die Effektivität der perkutanen Alkoholinstillation wegen Diffusionseffekten deutlich limitiert und sollte daher zur Behandlung von Tochtergeschwülsten nicht eingesetzt werden, während bei dem HCC günstige Ergebnisse erzielt wurden (**Helmberger 2010**).

#### 2.3.1.2 Thermoablativ Verfahren

Bei den thermoablativen Verfahren kann zwischen hyperthermen und hypothermen Effekten unterschieden werden. Zu den hyperthermen Interventionen zählen Radiofrequenz-, Laser- und Mikrowellenablation und der hochintensitätsfokussierte Ultraschall und zu den hypothermen Verfahren die Kryoablation.

Die hyperthermen Verfahren führen zu einer Gewebeerhitzung, welche je nach verwendeter Energieform (Radiofrequenz-, Mikro-, Laserlichtwellen) durch Mikrofrikation oder Lichtabsorption erreicht wird. Es werden Temperaturen zwischen 60 und 100 Grad erzeugt, die zu irreversibler Denaturierung der Proteine in den Tumorzellen führen. Außerdem treten Koagulationsnekrosen und Thrombosierungen kleiner Tumorgefäße auf. Da höhere Temperaturen Karbonisierungs- und Vaporisierungseffekte mit konsekutiv verminderter Energieübertragung zur Folge haben können, sollten diese vermieden werden (**Helmberger 2010**).

##### 2.3.1.2.1 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation arbeitet mit einem Generator mit einer Leistung zwischen 150- 250 W und Sonden unterschiedlicher Konfiguration zur Applikation der Radiowellen. In einem Radius von etwa 1cm um die Sondenspitze liegt die Destruktionszone, wobei die Ausbreitung der applizierten Hitze durch Konduktion und Konvektion erfolgt (**Helmberger 2010**).

Umschriebene Tumoren lassen sich mit dieser Technik gut destruieren, unregelmäßig konfigurierte und größere Malignome hingegen sind schwerer zu behandeln. Diese erfordern Mehrfachplatzierungen der Sonden mit überlappenden Ablationsarealen und bergen das Risiko, den Tumor nicht komplett zu erfassen. Regelmäßig konfigurierte Malignome bis zu einer Größe von 3cm können je nach Sondenleistung und Sondendesign mit einer einmaligen Platzierung der Sonde und einem Sicherheitssaum von 1 cm sicher destruiert werden (**Helmberger 2010; Berber et al. 2005**).

#### 2.3.1.2.2 Laserablation

Auch die Laserablation erzielt ihre Wirkung durch Wärmezufuhr im Gewebe, welche durch Laserlicht der Wellenlänge 800- 1064 nm erzeugt wird. Die Eindringtiefe der Photonen bei der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) liegt bei etwa 12 mm. Typischerweise wird ein Nd-YAG-Laser dazu verwendet. Der Erfolg der Laserablation wird ebenso wie bei der Radiofrequenzablation maßgeblich von der Tumorkonfiguration und der Anzahl der Metastasen bestimmt. Solitäre Malignome bis zu einer Größe von 3 cm lassen sich besser behandeln als größere oder unregelmäßig geformte Tumoren. Hierzu ist die Multiapplikatortechnik mit mehreren Applikationen notwendig. Entscheidend für das Ausmaß der Koagulationsnekrose ist wiederum die absorbierte Energie im Gewebe, welche abhängig ist von der Applikationsdauer, der Leistung des Lasers und der Anzahl der Applikationen (**Helmberger 2010**).

#### 2.3.1.2.3 Mikrowellenablation

Die Mikrowellenablation ist ebenfalls ein perkutanes Therapieverfahren. Die Sonden arbeiten mit einer Frequenz zwischen 1000- 2500 MHz und erzeugen sphärische Destruktionsvolumina mit einem Durchmesser von etwa 2 cm und einer Länge von etwa 3- 4cm. Auch hier benötigt man für größere Tumoren mehrere Sonden mit überlappender Platzierung oder die mehrmalige Platzierung einer Sonde (**Helmberger 2010**).

#### 2.3.1.2.4 Hochintensitätsfokussierter Ultraschall (HIFUS)

Durch hochenergetische Ultraschallwellen, die zudem im Tumorgewebe fokussiert werden, entsteht beim hochintensitätsfokussierten Ultraschall mechanisch Reibungsenergie und somit Reibungswärme. Die Wärme führt zur Koagulationsnekrose.

Die einzelnen Ablationen dauern nur sehr kurz, die Zeit liegt im Sekundenbereich, allerdings wird nur ein Destruktionsvolumen von etwa 2- 3 mm erreicht. Daher sind regelrecht zahlreiche additive Anwendungen erforderlich, um ein ausreichend großes Areal zu abladieren (**Helmberger 2010**).

#### 2.3.1.2.5 Kryoablation

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen thermoablativen Verfahren arbeitet die Kryoablation mit Kälte.

Die Anwendung der Sonden kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Es gibt die Möglichkeiten der perkutanen oder intraoperativen Anwendung, wobei hierbei eine laparoskopische oder eine chirurgisch offene Methode gewählt werden kann.

Die verwendeten Sonden werden mit flüssigem Stickstoff oder mit Argon auf Temperaturen zwischen -30 und -180 °C abgekühlt und das Malignom somit tiefgefroren. Durch diese tiefen Temperaturen entstehen intrazelluläre Eiskristalle, die zu einer raschen und irreversiblen Destruktion von Zellorganellen und Zellen führen. Auch bei der Kryoablation lassen sich Tumoren mit einem Durchmesser bis zu 3 cm sicher therapieren.



Anders als bei den hyperthermen Interventionen wird bei der Kryoablation keine dauerhafte Gefäßokklusion erreicht und es kann zu Blutungen in der Auftauphase kommen (**Helmberger 2010**).

### **2.3.1.3 Perkutane Brachytherapie**

Die perkutane Brachytherapie ist ein CT- gesteuertes Verfahren zur interstitiellen Strahlentherapie.

Es werden in den Tumor Brachytherapiekatheter eingebracht, über die eine Iridium 192 Strahlenquelle eingeführt wird. Damit können in den zentralen Malignomarealen Dosen von mehr als 50 Gy erreicht werden, wobei die Bestrahlungsplanung und die Dosimetrie die Komplexität der Intervention bestimmen (**Mohnike et al. 2016**).

Bei der perkutanen Brachytherapie besteht eine geringere Abhängigkeit von der Größe des Tumors und es treten seltener Schmerzempfindungen bei den Patienten auf als bei den thermoablativen Verfahren (**Helmberger 2010; Pech et al. 2008**).

### **2.3.1.4 Stereotaktische Strahlentherapie**

Die stereotaktische Strahlentherapie ist eine Form der nicht-invasiven, perkutanen Strahlentherapie, bei der die Ablation der Tumoren punktgenau mit hohen Energiedosen erfolgt. Die Anzahl und die Größe der Malignome stellen hierbei entscheidende und gegebenenfalls limitierende Faktoren dieser Technik dar. Die stereotaktische Strahlentherapie erfolgt unter Röntgenkontrolle, damit die Energiedosis der Strahlen im Tumorgewebe absorbiert wird. Dazu werden die Tumoren bzw. die Metastasen häufig vor der ersten Strahlentherapie in der CT mit einem Metallclip markiert. Da mit hohen Energiedosen gearbeitet wird, können wenige Sitzungen ausreichen. Da die Strahlenenergie so fokussiert eingebracht wird, sind die Strahlenschäden im umliegenden gesunden Gewebe sehr gering. Jedoch kann es zu Nebenwirkungen an beispielsweise Darmgewebe kommen, sollte dieses im Strahlengang liegen (**Herfarth und Debus 2005**).

## **2.3.2 Operation**

Bei primären Lebertumoren und Lebermetastasen stellt nach wie vor die chirurgische Resektion den Goldstandard dar und sollte primär angestrebt werden. Besonders isolierte Lebermetastasen eignen sich zur operativen Entfernung. Auch die Anzahl der Herde spielt eine wichtige Rolle für die Operabilität. Allerdings liegt die Rate der resektablen Malignome bei nur etwa 20 %. Dennoch können mittlerweile bis zu drei Herde mit einer Größe von bis zu 5 cm kurativ reseziert werden (**Neumann et al. 2010**). Lebermetastasen können entweder offen oder minimal invasiv mittels Laparoskopie operiert werden (**Heinrich und Lang 2014a, 2014b**). Um den Therapieerfolg zu erhöhen, erfolgt die chirurgische Resektion zumeist in Kombination mit einer systemischen Chemotherapie, welche neoadjuvant oder adjuvant durchgeführt wird.

## 3 Physikalische Begriffe

### 3.1 Viskosität

Um das Fließverhalten von Flüssigkeiten zu beschreiben wird der Begriff der Viskosität verwendet, wobei diese für die Zähflüssigkeit eines Stoffes steht. Dabei nimmt der Wert der Viskosität umso höhere Werte an, je zähflüssiger oder dickflüssiger eine Flüssigkeit ist, umso geringere Werte je dünnflüssiger und fließfähiger sie ist. Für die Fließfähigkeit wird auch der Begriff der Fluidität gebraucht, welcher der Kehrwert der Viskosität ist (**Durst 2006**). Je größer der Wert der Fluidität ist, desto dünnflüssiger ist die entsprechende Flüssigkeit und desto leichter kann man die Flüssigkeit zum Fließen bringen (**Umstätter 1952**). Anschauliche Beispiel dafür sind Honig und Wasser. Da Honig zähflüssig ist, besitzt er eine hohe Viskosität bzw. eine geringe Fluidität. Wasser ist dagegen sehr dünnflüssig und besitzt daher eine geringe Viskosität und eine hohe Fluidität (**Garcia et al. 2008**).

Die Viskosität ist eine makroskopische Größe, die die innere Reibung der einzelnen Molekülteilchen in einer Flüssigkeit beschreibt, wobei bei Zunahme der inneren Reibung auch die Viskosität steigt (**Schröder 2011**). Modellhaft lässt sich eine Flüssigkeit als aus einzelnen dünnen Schichten aufgebaut vorstellen. Diese einzelnen Schichten sind miteinander verzahnt und die innere Reibung entspricht dem Verzahnungsgrad. Je niedriger dabei die innere Reibung bzw. die Viskosität ist, umso kleiner ist der Widerstand gegen ein Verschieben der Schichten relativ zueinander. Umgekehrt ist bei hoher Viskosität und geringer Fluidität der Verzahnungsgrad zwischen den Platten und damit die innere Reibung hoch (**Schröder 2011, 2010**).

Die Reibung entsteht durch intermolekulare Kräfte wie Van-der-Waals-, oder Dipolkräfte, oder Wasserstoffbrückenbindungen. Je größer die Anziehungskraft zwischen den Molekülen, desto höher ist deren Reibung bzw. die Viskosität der Flüssigkeit. Um eine Flüssigkeit zum Fließen zu bringen, muss eine Kraft aufgebracht werden, die groß genug ist, um die innere Reibung zu überwinden. Die Viskosität definiert hierbei den Zusammenhang zwischen der benötigten Kraft und den Fließigenschaften der Flüssigkeit (**Tsierkezos und Molinou 1998**).

Die Bewegungsenergie der Flüssigkeitsmoleküle ist abhängig von der Temperatur. Dies wird mit der Brownschen Bewegung beschrieben, welche besagt, dass die Temperatur sich proportional zum Quadrat der Auslenkung der Moleküle von ihrem jeweiligen Mittelpunkt verhält. Damit steht die Temperatur auch im Zusammenhang mit der Reibung und damit speziell der Viskosität einer Flüssigkeit. Der Zusammenhang zwischen Temperatur und Viskosität ist dabei nicht-linear. Dieser wird mit der Arrhenius-Andrade-Gleichung beschrieben (**Laidler 1984; Andrade 2009**).

$$\eta = \eta_0 e^{\frac{E_A}{RT}} \quad (\text{Arrhenius-Andrade-Gleichung})$$

$\eta$	Dynamische Viskosität
T	absolute Temperatur in Kelvin
$\eta_0$	Frequenzfaktor (Materialkonstante)
$E_a$	Aktivierungsenergie
R	universelle Gaskonstante $8,314472 \frac{\text{J}}{\text{mol}\cdot\text{K}}$

Je höher die Temperatur, desto geringer wird die Viskosität, denn durch die höhere Bewegungsenergie bei höheren Temperaturen können die Reibungskräfte zwischen den Molekülen kompensiert werden (**Schröder 2011**).

Wird von Viskosität gesprochen, wird im Allgemeinen die dynamische Viskosität bezeichnet. Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Dichte und der dynamischen Viskosität, welcher über die kinematische Viskosität definiert wird. Die dynamische Viskosität  $\eta$  ergibt sich aus dem Produkt aus der kinematischen Viskosität  $\nu$  mit der Dichte  $\rho$ .

$$\eta = \nu \rho$$

$\eta$	Dynamische Viskosität	$\frac{\text{N} \cdot \text{s}}{\text{m}^2}$
$\nu$	Kinematische Viskosität	$\frac{\text{m}^2}{\text{s}}$
$\rho$	Dichte	$\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$

(**Bohl und Elmendorf 2005**)

Eine sehr dichte Flüssigkeit hat also eine höhere Viskosität als eine weniger dichte (**Durst 2006**). Im Folgenden wird von Viskosität gesprochen, wenn die dynamische Viskosität gemeint ist.

Neben der Temperatur hat auch der Umgebungsdruck Einfluss auf die Viskosität. Die dynamische Viskosität und der Druck stehen in einem proportionalen Verhältnis zueinander, was bedeutet, dass die Viskosität mit zunehmendem Druck steigt.

$$\eta_p \approx \eta_0 * e^{\alpha * p}$$

$\eta_p$	Dynamische Viskosität beim Druck $p$ und bei der Temperatur $t$
$\eta_0$	Dynamische Viskosität beim Druck $p_0 = 1 \text{ bar}$ und bei der Temperatur $t$
$e$	Basis des natürlichen Logarithmus
$\alpha$	Druckkoeffizient bei der Temperatur $t$
$p$	Druck

(**Bohl und Elmendorf 2005**)

Unter Normalbedingungen hat der Druck nur wenig Einfluss auf die Viskosität. Erst bei höheren Drücken wird der Einfluss auf die Viskosität bemerkbar (**Kochanowsky 1953**).

Die Modellvorstellung von diskreten Fluidschichten lässt sich auch auf dynamische Systeme anwenden. Dazu stellt man sich parallele Platten der Fläche  $A$  vor, die im Abstand  $x$  angeordnet sind und zwischen denen sich eine Flüssigkeit befindet, die an beiden Platten gleichsam anhaftet. Für den Aufbau der Flüssigkeit dient wiederum die Vorstellung des Aufbaus in einzelnen, übereinander liegenden Schichten. Die unten liegende Platte sei Platte 1 und die oben liegende Platte 2. Auf Platte 2 wird nun eine Kraft  $F$  angewandt, welche diese mit der Geschwindigkeit  $v$  bewegt, wobei die Kraft  $F$  und die Geschwindigkeit  $v$  beide parallel zur Platte 2 verlaufen. Dabei bewegt sich wegen der Anhaftung auch die oberste Flüssigkeitsschicht mit der Geschwindigkeit  $v$ . Diese Bewegung hat einen Einfluss auf alle weiter unten befindlichen Schichten, wobei diese aber auf Grund der inneren Reibung mit abnehmender Geschwindigkeit bewegt werden. Die oben befindliche Fluidschicht übt eine Tangentialkraft auf die nächsttiefere Schicht aus und bewegt diese dadurch. Es besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen der Kraft  $F$  und der

Geschwindigkeit  $v$  (**Bohl und Elmendorf 2005**). Ist die Kraft  $F$  gering genug, werden die unterste Schicht und die Platte 1 nicht bewegt.

Die notwendige Kraft, um Platte 2 zu bewegen, ist dabei direkt proportional zu ihrer Fläche  $A$  und der Geschwindigkeit  $v$  und umgekehrt proportional zum Abstand  $x$  zwischen den Platten 1 und 2. Die Viskosität stellt die Proportionalitätskonstante dar (**Bohl und Elmendorf 2005**).

$$F = \eta \frac{Av}{x}$$

F	Kraft	N
$\eta$	Dynamische Viskosität	$\frac{N \cdot s}{m^2}$
A	Fläche der Platte	$m^2$
v	Geschwindigkeit	$\frac{m}{s}$
x	Abstand zwischen Platten	m

(**Bohl und Elmendorf 2005**)

In SI-Einheiten wird die Viskosität in  $(Ns)/m^2$  bzw. in  $Pa \cdot s$  angegeben. Ein Fluid hat demnach die Viskosität von  $1(Ns)/m^2$ , wenn eine Kraft von 1 N notwendig ist, um die Schichten mit der Geschwindigkeit  $1m/s$  zu verschieben und die Fläche  $A$  der Platten dabei  $1m^2$  und der Abstand  $x$  zwischen den beiden Platten  $1m$  beträgt.

$$\eta = \frac{Fx}{Av} \left[ \text{Einheit } \frac{N \cdot s}{m^2} \right]$$

Weiter wird unterschieden, ob es sich um Newtonsche oder nicht-Newtonsche Flüssigkeiten handelt. Bei Newtonschen Fluiden hängt die Viskosität bei einer laminaren, also turbulenzfreien Strömung nicht von der Geschwindigkeit  $v$  ab, mit der die Schichten verschoben werden, es ergibt sich ein lineares Geschwindigkeitsprofil. Bei nicht-Newtonschen Fluiden dagegen besteht eine Abhängigkeit zwischen Viskosität und Geschwindigkeit. Wasser und die meisten Öle zählen zu den Newtonschen Flüssigkeiten und haben eine konstante, von der Geschwindigkeit unabhängige Viskosität (**Shibeshi und Collins 2005**). Im Gegensatz dazu zählt Blut zu den nicht-Newtonschen Fluiden auf Grund der Asymmetrie der Erythrozyten (**Saqr et al. 2018**).

Bei laminaren Strömungen findet die Bewegung der Teilchen einer homogenen Emulsion parallel zur Flussrichtung statt und es treten keine Turbulenzen auf (**Smits et al. 2011**). Der Wert der Reynoldszahl gibt darüber Aufschluss, ob es sich um ein laminares oder turbulentes Strömungsverhalten handelt.

$$Re = \frac{vl\rho}{\eta}$$

Re	Reynoldszahl	(-)
v	Geschwindigkeit	m/s
l	Länge	m
$\rho$	Dichte	$\frac{kg}{m^3}$
$\eta$	Dynamische Viskosität	$\frac{N \cdot s}{m^2}$

(**Bohl und Elmendorf 2005**)

Die Reynoldszahl ist eine dimensionslose Größe, die ab einem bestimmten Wert den Übergang zur turbulenten Strömung charakterisiert. Der kritische Wert der Reynoldszahl bei Rohrströmung liegt bei ca. 2320 (**Baars et al. 2017**). Das Bestehen einer laminaren Strömung ist Voraussetzung für die Gültigkeit des Hagen-Poiseuille-Gesetzes.

Die notwendige Kraft F, um die Flüssigkeit zum Fließen zu bringen, kann in Form eines Druckes p aufgebracht werden. In diesem Fall wird der Druck p über die angewandte Kraft F pro Fläche A definiert, seine Einheit ist daher N pro m<sup>2</sup> bzw. Pascal.

$$p = \frac{F}{A}$$

p	Druck	Pa
F	Kraft	N
A	Fläche	m <sup>2</sup>

(**Bohl und Elmendorf 2005**)

Eine Möglichkeit, die Viskosität zu bestimmen, liefert das Kapillarviskosimeter. Dabei wird nicht direkt die Viskosität gemessen, sondern es wird über die Durchlaufzeit auf die jeweilige Viskosität geschlossen. Wenig visköse Flüssigkeiten fließen dabei schneller durch die Kapillare und brauchen also weniger Zeit als zähflüssigere Fluide. Grundlage hierfür liefert das Hagen-Poiseuille-Gesetz aus dem Bereich der Strömungsdynamik (**Bohl und Elmendorf 2005**).

$$\frac{V}{t} = \frac{\pi r^4 \cdot \Delta p}{8 \eta l} \quad (\text{Hagen-Poiseuille-Gesetz})$$

V	Volumen	m <sup>3</sup>
t	Zeit	s
r	Radius	m
η	Dynamische Viskosität	$\frac{N \cdot s}{m^2}$
p	Druck	Pa
l	Länge	m

(**Stefánsson et al. 2018**)

Das Hagen-Poiseuille-Gesetz bedeutet, dass der Volumenstrom pro Zeit (V/t) sich direkt proportional zur vierten Potenz des Innendurchmessers und zur Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende der Kapillare und umgekehrt proportional zur dynamischen Viskosität und zur Länge der Kapillare verhält.

In Apotheken wird häufig das Kapillarviskosimeter zur Bestimmung der Viskosität verwendet (**Cannon et al. 1960**). Es wird die Durchflusszeit zwischen zwei Markierungen eines Röhrchens gemessen und über die Kalibrierkonstante k die Viskosität berechnet. Die Kalibrierkonstante muss für jedes Viskosimeter eigens ermittelt werden. Außerdem muss die Kalibrierkonstante mit Normalöl des Deutschen Kalibrierdienstes mit bekannter Viskosität in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Bei bekannter Kalibrierkonstante erfolgt die Berechnung der Viskosität mit folgender Formel:

$$\eta = k\rho t$$

$\eta$	Dynamische Viskosität	$\frac{\text{N} \cdot \text{s}}{\text{m}^2}$
$k$	Kalibrierkonstante des Geräts	$\frac{\text{mm}^2}{\text{s}^2}$
$\rho$	Dichte	$\frac{\text{mg}}{\text{mm}^3}$
$t$	Zeit	s

(Bohl und Elmendorf 2005)

### 3.2 Dichte

Die Dichte  $\rho$  oder auch Massendichte eines Körpers ergibt sich aus der Division der Masse  $m$  durch das Volumen  $V$  dieses Körpers (Nič et al. 2009, 2009).

$$\rho = \frac{m}{V}$$

$\rho$	Dichte	$\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$
$m$	Masse	kg
$V$	Volumen	$\text{m}^3$

Die Dichte ergibt sich aus den Materialeigenschaften eines Körpers und ist somit unabhängig von dessen Größe oder Form. In SI-Einheiten erfolgt die Angabe der Dichte  $\rho$  in Gramm pro Kubikzentimeter oder in Kilogramm pro Kubikmeter. Bei Flüssigkeiten wird die Dichte auch häufig in Kilogramm pro Liter angegeben.

$$[\rho] = \frac{\text{g}}{\text{cm}^3} \text{ oder } \frac{\text{kg}}{\text{m}^3} \text{ oder } \frac{\text{kg}}{\text{l}} \text{ (Bohl und Elmendorf 2005)}$$

Die Temperatur hat einen Einfluss auf die Dichte. Da sich Stoffe bei höheren Temperaturen im Allgemeinen ausdehnen, sinkt die Dichte bei höheren Temperaturen und steigt dementsprechend bei niedrigeren Temperaturen. Eine Ausnahme bildet hier unter anderem die Dichteanomalie des Wassers, welches bei etwa 4° C seine höchste Dichte aufweist und sich bei Verringerung der Temperatur bis 0° C wieder ausdehnt und geringere Dichtewerte besitzt (Akola et al. 2010).

$$\rho = \frac{\rho_0}{1 + (\beta_p \cdot \Delta T)}$$

$\rho$	Dichte bei Temperatur $T$	$\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$
$\rho_0$	Dichte bei Bezugstemperatur $T_0$ (meist 0°C)	$\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$
$\beta_p$	Isobarer Wärmeausdehnungskoeffizient	$\frac{1}{\text{K}}$
$\Delta T$	Temperaturabweichung zur Bezugstemperatur $T_0$	K

(Bohl und Elmendorf 2005)

Ebenso nimmt der Druck auf die Dichte Einfluss, wobei die Dichte bei höheren Drücken ansteigt.

$$\rho = \frac{\rho_0}{1 - (\beta_T \cdot \Delta p)}$$

$\rho$	Dichte beim Druck p	$\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$
$\rho_0$	Dichte beim Bezugsdruck $\rho_0$ (meist 1 bar)	$\frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$
$\beta_T$	Isothermer Kompressibilitätskoeffizient	$\frac{1}{\text{bar}}$
$\Delta p$	Druckerhöhung	bar

**(Bohl und Elmendorf 2005)**

Mit Hilfe des Auftriebs, welcher ein Körper in Flüssigkeiten erfährt kann die Dichte relativ einfach bestimmt werden. Andere Möglichkeiten zur Dichtebestimmung liefern das Pyknometer oder die Isotopenmethode **(Bohl und Elmendorf 2005)**.

## 4 Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit soll es im speziellen um die transarterielle Chemoembolisation von Lebertumoren und Lebermetastasen gehen und es soll insbesondere auf Eigenschaften der Emulsion von Lipiodol® Ultra-Fluid und Epirubicin eingegangen werden. Die Kombination der beiden Stoffe sorgt für zytotoxische und Okklusionseffekte im Malignom. Da die Viskosität oder Zähflüssigkeit der Mischung zum einen für die Handhabung und zum anderen für die Okklusion entscheidend ist, sollte diese näher untersucht werden. Die Emulsion muss unterschiedlichen Anforderungen gerecht werden, da sich die Emulsion in dem feinen Gefäßnetz und in dem dünnlumigen Katheter gut bewegen lassen und dennoch zu einer effektiven Embolisation der Tumorarteriolen führen soll.

In dieser Arbeit sollen wichtige methodische Einflussfaktoren bei der transarteriellen Chemoembolisation untersucht werden. Es wurde das klinisch verwendete Lipiodol® Ultra-Fluid/ Epirubicin Gemisch näher untersucht. Durch einen geeigneten Versuchsaufbau sollte überprüft werden, ob unterschiedliche Mischmethoden die Viskosität der Emulsion verändern, wobei sowohl verschiedene Mischungsverhältnisse als auch Methoden der Mischung getestet wurden.

Im Fokus der Arbeit steht der qualitative Vergleich verschiedener Messvarianten zueinander hinsichtlich des Durchflussverhaltens und damit indirekt der Viskosität.

## 5 Material und Methoden

### 5.1 Material

#### 5.1.1 Lipiodol® Ultra-Fluid

Im Jahre 1901 wurde Lipiodol® Ultra-Fluid erstmals von dem Franzosen Marcel Guerbet in der Pariser Schule der Apotheke synthetisiert und wird auch heute noch von der Firma Guerbet hergestellt (**Guerbet 2018c**).

Erhältlich ist es als verschreibungspflichtiges Lipiodol® Ultra-Fluid® in Glasampullen zu 10ml. Es handelt sich um ethiodiertes Öl und es zählt zu den jodhaltigen, wasserunlöslichen Röntgenkontrastmitteln. Grundlage von Lipiodol® Ultra-Fluid ist Mohnöl, dessen Ethylester der jodierten Fettsäuren den Wirkstoff bilden. In einem Milliliter der klaren, blaugelben Injektionslösung finden sich 0,49 g gebundenes Jod (**Guerbet 2018b**). Zur Applikation von Lipiodol® Ultra-Fluid sollten Glasspritzen verwendet werden oder Applikationssysteme, deren Kompatibilität mit Lipiodol® Ultra-Fluid nachgewiesen ist. Es ist zulässig Lipiodol® Ultra-Fluid mit Epirubicin, Mitomycin oder Doxorubicin zu mischen (**Gelbe Liste 2018b**).

Zunächst wurde Lipiodol® Ultra-Fluid® Ultra-Fluid als Röntgenkontrastmittel für Darstellungen der Lymphgefäße zugelassen. Heutzutage findet es auch Anwendung zur Darstellung und Embolisation von Leberkarzinomherden über die Leberarterie (**Guerbet 2018a**). Daneben gibt es mittlerweile auch noch weitere Anwendungsgebiete, wie die Untersuchung bei nicht erklärbarer Infertilität von Frauen für die Hysterosalpingographie. Zunächst wurde Lipiodol® Ultra-Fluid zur Untersuchung und röntgenologischen Darstellung der Tubendurchlässigkeit verwendet, aber inzwischen liegen Studienergebnisse vor, die darauf hinweisen, dass eine Spülung der Eileiter mit Lipiodol® Ultra-Fluid die Fruchtbarkeit erhöhen kann. Es gibt Studien, die zeigen, dass eine Behandlung der Tuben mit Lipiodol® Ultra-Fluid bei ungeklärter Kinderlosigkeit zu Erfolgen führen kann, insbesondere bei Patientinnen, die an Endometriose leiden (**Johnson 2005**).

Bei Erwachsenen können in einer Sitzung zur transarteriellen Chemoembolisation von Lebermalignomen bis zu 15 ml Lipiodol® Ultra-Fluid angewendet werden und die Darreichung kann im Abstand von 4 bis 8 Wochen in Abhängigkeit von der Leberfunktion wiederholt werden (**Gelbe Liste 2018b**).

Da Lipiodol® Ultra-Fluid Iod enthält ist es bei der Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen sichtbar. Iod hat eine relativ hohe Ordnungs- und Massenzahl und führt zu einer starken Absorption von Röntgenstrahlen, vor allem im Vergleich zu den meisten anderen natürlich im menschlichen Körper vorkommenden Elementen. Somit können Gefäße, in die Lipiodol® Ultra-Fluid injiziert wurde, äußerst kontrastreich dargestellt werden (**Balzer et al. 2011**).

Die gute Absorption von Röntgenstrahlen bietet außerdem den Vorteil, dass die Lokalisation des Embolisationsortes bei späteren Untersuchungen, wie der Computertomographie leichter wiedergefunden werden kann (**Vogl et al. 2007**).

Auch bei diagnostischer Anwendung von Lipiodol® Ultra-Fluid zur Darstellung von Lebertumoren, insbesondere des HCC, reichert sich bei selektiver Injektion signifikant mehr Lipiodol® Ultra-Fluid in neoplastischem als in gesundem Lebergewebe an. Lipiodol® Ultra-Fluid scheint einen Tropismus für hepatische Tumore zu zeigen. Ausgeschieden wird Lipiodol®



Ultra-Fluid über den Urin und die Galle. Im Schnitt werden 30- 50% des verabreichten Lipiodol® Ultra-Fluids innerhalb von 8 Tagen renal eliminiert und circa 2- 3% innerhalb von 4 bis 5 Tagen über die Galle bzw. den Stuhl ausgeschieden. Auch bei diagnostischer Lipiodol® Ultra-Fluid Anwendung kann mittels bildgebender Verfahren, v.a. mit der CT die Tumorlokalisierung effektiv für mehrere Monate nachkontrolliert werden.

Für den Gebrauch von Lipiodol® Ultra-Fluid am Menschen gibt es Einschränkungen. Da Lipiodol® Ultra-Fluid Jod enthält, muss vorher die Schilddrüsenfunktion abgeklärt werden und bei vorliegender Hyperthyreose muss mit dem Eingriff gewartet werden, um die Jodaufnahme in der Schilddrüse zu blockieren und so eine thyreotoxische Krise zu vermeiden. Dies kann mit Natriumperchlorat Tropfen zur Blockade der Jodaufnahme in die Schilddrüse erfolgen oder mit Carbimazol, welches die Hormonproduktion der Schilddrüse von T3 und T4 hemmt (**Gelbe Liste 2018b**).

Weitere Kontraindikationen für den Gebrauch von Lipiodol® Ultra-Fluid sind:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff
- Fieberhafte und floride Tuberkulose
- Keine Anwendung bei Patienten mit schweren Verletzungen oder einem Zustand nach Hämorrhagie oder einer aktiven Blutung (Risiko für Extravasate oder Embolien)
- Schwere Allgemeinerkrankung
- Bei der Anwendung zur arteriellen Chemoembolisation von Lebertumoren sollten im behandelten Bereich keine erweiterten Gallengänge sein, außer es wurde zuvor eine Drainage eingelegt
- Die Leberfunktion des Patienten sollte überprüft werden, da es zur irreversiblen Leberinsuffizienz kommen kann
- In der Schwangerschaft wird vom Gebrauch von Lipiodol® Ultra-Fluid abgeraten
- Ebenso wird in der Stillzeit von Behandlungen mit Lipiodol® Ultra-Fluid abgeraten, da die Schilddrüsenfunktion des Säuglings durch übermäßiges Jod gestört werden kann (**Gelbe Liste 2018b**)

Außerdem sollte darauf geachtet werden, dass Lipiodol® Ultra-Fluid weder intravenös noch intrathekal verabreicht wird, da es bei intravenöser Applikation zu einer Embolisation in der pulmonalarteriellen Strombahn kommen könnte und bei intrathekaler Applikation zu einer Arachnoiditis führen könnte (**Ishimaru et al. 2018**).

Auch bei Patienten, die an Asthma leiden, ist ein vorsichtiger Gebrauch von Lipiodol® Ultra-Fluid anzuraten, da die Applikation einen Asthmaanfall auslösen kann. Beim Einsatz von Lipiodol® Ultra-Fluid kann es zu weiteren Nebenwirkungen kommen. Zumeist sind diese von der Dosis abhängig, daher ist ein möglichst dosissparender Gebrauch.

Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen:

- Bei der Lymphographie können Lymphödeme verschlimmert werden
- Bei der Lymphographie kann es auch zu Fieber und Mikroölembolien kommen
- Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen auf enthaltene Jodverbindungen oder andere Bestandteile

Bei der intraarteriellen Anwendung im Speziellen kann es zu folgenden unerwünschten Nebenwirkungen kommen:

- Verschlechterung einer portalen Hypertension
- Leberfunktionsstörungen/ Leberinsuffizienz
- Leberabszess
- Gastrointestinale Blutungen
- Biliom
- Cholezystitis

Es wird empfohlen den Patienten bis mindestens 30 Minuten nach dem Eingriff unter Beobachtung zu behalten, da die meisten unerwünschten Reaktionen in diesem Zeitfenster auftreten. Zudem sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass Nebenwirkungen bis zu sieben Tage nach der Behandlung auftreten können (**Gelbe Liste 2018b**).

### 5.1.2 Chemotherapeutikum

Meistens wird für die Chemoembolisation Epirubicin verwendet, so auch in den Versuchen dieser Arbeit. Epirubicin ist eine kristallklare rote Flüssigkeit und gehört zur Gruppe der Anthrazykline (**Blaschek et al. 1998**). In einem Milliliter der Injektionslösung befinden sich 2 mg Epirubicinhydrochlorid. Weitere Bestandteile der Lösung sind physiologische Kochsalzlösung, 10%ige Salzsäure und Wasser. Die genaue Zusammensetzung von Epimedac® (dieses Präparat wird am Klinikum Großhadern verwendet) des Herstellers Medac von einem Milliliter der Injektionslösung ist folgende: 2mg Epirubicinhydrochlorid, 9mg physiologische Kochsalzlösung, 7-15mg Salzsäure (0,1N) und 973-993mg Wasser für Injektionszwecke (diese Angaben wurden auf Nachfrage von Medac mitgeteilt). Damit beträgt der Wasseranteil 98%. Die Injektionslösung sollte im Kühlschrank gelagert werden und erst zur Applikation auf Raumtemperatur gebracht werden. Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament (**Gelbe Liste 2019**).

Eingesetzt wird es unter anderem zur intravenösen Behandlung von Mammakarzinomen, kleinzelligen Bronchialkarzinomen, fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen, fortgeschrittenem Magenkrebs oder Sarkomen. Die konventionelle Dosierung erfolgt bei Monotherapie und wenn keine weiteren schwerwiegenden Grunderkrankungen vorliegen, im Abstand von 3 Wochen mit 75- 90 mg Epirubicinhydrochlorid pro Quadratmeter Körperoberfläche. Bei sehr alten oder multimorbiden Patienten, bei Polychemotherapie oder vorangegangener Strahlentherapie muss die Dosis reduziert werden. Wie bei allen myelotoxischen Substanzen ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes notwendig und wegen der Knochenmarksdepression ist auch bei sonst harmlosen Infekten Vorsicht geboten. Des Weiteren sollte vor der Anwendung eine Kontrolle der Herzfunktion erfolgen (**Medac 2016**).

Epirubicin ist ein Epimer des Anthrazyklin-Antibiotikums Doxorubicin und es wird wie alle Anthrazykline aus Streptomycesarten isoliert. Epirubicin stört die RNA- und DNA-Replikation der Zellen in allen Phasen des Zellzyklus, mit besonders ausgeprägten Effekten in der S- und G2-Phase. Sie hemmen die Topoisomerase II und verhindern somit das Entdrillen und Ablesen der DNA. Außerdem interkalieren Anthrazykline in die DNA und hemmen sowohl Translation als auch Transkription durch sterische Behinderung der DNA- und RNA- Synthese (**Piccart-Gebhart 2006**). Es werden außerdem Effekte wie die Bildung freier Radikale, eine direkte Membranwirkung und die Chelatbildung mit Metallionen diskutiert (**Shin et al. 2014**).

Man sollte Epirubicin auf Grund von chemischer Inkompatibilität nicht mit Heparin mischen und auch bei Polychemotherapie sollte Epirubicin nicht direkt mit anderen Chemotherapeutika gemischt werden. Des Weiteren sollte es keinen Kontakt zu Lösungen mit basischem pH- Wert geben, da es ansonsten zur Hydrolyse und Wirkungsverlust von Epirubicin kommt. Epirubicin ist eine Injektionslösung mit einem sauren pH- Wert zwischen 2,5- 4,0 (**Medac 2016**).

Epirubicin wird sowohl hepatisch als auch renal eliminiert, wobei die hepatische Metabolisierung die größere Rolle spielt. Bei der Metabolisierung entsteht ein aktiver Metabolit, Epirubicinol. Dessen zytotoxische Wirkung liegt jedoch weit unter der von Epirubicin. Für die anderen Metaboliten konnte keine zytotoxische Wirkung nachgewiesen werden (**Rudolphi et al. 1995**). Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Dosis entsprechend reduziert werden.

Bei der systemischen Anwendung von Epirubicin sollte darauf geachtet werden, dass die Applikation intravenös erfolgt. Das Chemotherapeutikum sollte weder subcutan, intramuskulär, intrathekal, oral, noch paravenös verabreicht werden. In der Regel sollte auch keine intraarterielle systemische Applikation erfolgen. Die paravasale Injektion von Epirubicin kann zu schweren Gewebeschäden und auch Nekrosen führen und daher sollte auch jeglicher Kontakt mit Haut und Schleimhäuten vermieden werden (**Medac 2016**).

Es existieren Einschränkungen für den Einsatz von Epirubicin und deshalb sollte Epirubicin bei folgenden Konstellationen nicht gegeben werden:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Anthrazyklinen oder Antracendionen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Persistierende Myelosuppression
- Schwere Leberfunktionseinschränkung
- Schwere Myokardinsuffizienz
- Erst kürzlich stattgefundenener Myokardinfarkt
- Schwere Arrhythmien
- Vorhergehende Therapien mit maximaler kumulativer Dosis von Epirubicinhydrochlorid oder anderen Anthrazyklinen oder Antracendionen
- Akute systemische Infektion
- Instabile Angina pectoris
- Kardiomyopathie
- Akute entzündliche Herzerkrankung
- Akute entzündliche Infektionen der Schleimhäute im oralen Bereich bzw. im Magen-Darm- Trakt (**Medac 2016**)

Epirubicin ist wie alle anderen Anthrazykline kardiotoxisch und kann das Herz nachhaltig schädigen. Daher muss vor der Behandlung eine kardiologische Abklärung erfolgen und auch bei laufender Therapie die Herzfunktion regelmäßig überprüft werden, um das Risiko einer Kardiomyopathie bestmöglich zu minimieren (**Richter von Arnould et al. 1984**). Wegen der Gefahr eines letalen Herzversagens sollte Epirubicin nicht mit Trastuzumab kombiniert werden (**An und Sheikh 2017**).

Eine weitere Nebenwirkung von Epirubicin ist die Myelosuppression. Das Blutbild sollte vor und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden, da die akute Neutropenie die häufigste

toxisch bedingte akut dosislimitierende Nebenwirkung darstellt. Zumeist tritt der Nadir am 10. bis 14. Tag nach Behandlungsbeginn auf, er ist in der Regel reversibel. Auch in den Reihen der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen kann es zur Synthesestörung kommen. Klinisch kann sich die Myelosuppression mit Symptomen wie Fieber, Infektion, Sepsis, Hämorrhagie, Gewebshypoxie oder dem Tod äußern. Außerdem besteht das Risiko, eine sekundäre Leukämie zu entwickeln. Auf Grund der Myelosuppression besteht bei den Patienten ein erhöhtes Infektionsrisiko und es sollte von Impfungen mit Lebendimpfstoffen abgesehen werden (**Quartino et al. 2014**).

Epirubicin wirkt emetogen und führt außerdem zu Stomatits, bzw. Mukositis. In den meisten Fällen treten diese Nebenwirkung gleich am Anfang der Behandlung auf und können bis zu Ulcerationen der Schleimhaut führen. Allerdings erholt sich die Mehrheit der Patienten bis zur dritten Therapiewoche von dieser Nebenwirkung (**Medac 2016**).

Wenn zur Applikation häufig dieselbe Vene verwendet wird, kann es an dieser zu einer Phlebosklerose kommen und auch das Risiko für eine Phlebitis oder Thrombophlebitis steigt. Aus diesem Grund sollte die Vene für die Infusion möglichst gewechselt werden, es sollten zudem keine zu kleinen Venen verwendet werden und Epirubicin sollte in einer Infusion mit einer 0,9 % physiologische Kochsalzlösung- Lösung oder mit einer 5 % Glucoselösung verabreicht werden. Zusätzlich sollte die verwendete Vene nach der Applikation gespült werden (**Gelbe Liste 2018a**).

Das Tumorlysesyndrom mit Hyperurikämie und Gichtanfällen kann mitunter bei der Behandlung mit Epirubicin verstärkt auftreten, da Epirubicin zu starkem Purin-Abbau führt. Deshalb sollten die Laborwerte von Kalium, Kreatinin, Calciumphosphat und Harnsäure kontrolliert werden. Damit können im Falle einer Verschlechterung Maßnahmen, wie Alkalisierung des Harns, Flüssigkeitszufuhr und die Gabe von Allopurinol ergriffen werden (**Deftos 2002**).

Des Weiteren kann Epirubicin Genotoxizität verursachen und Frauen und Männer sollten bis zu sechs Monaten nach Therapieende wirksame Mittel zur Empfängnisverhütung verwenden. Auch nach beendeter Therapie sollte Patienten mit Kinderwunsch eine genetische Beratung empfohlen werden (**Attia et al. 2016**).

Außerdem schädigt Epirubicin wie alle zytotoxischen Medikamente das Wechselgewebe und führt zur Alopezie, Mukositis und selten auch zu Urtikaria (**Medac 2016**).

### 5.1.3 Hochdruckspritze

Das Everest 30 Survival Kit von Medtronic wurde für die Ballondilatation von Gefäßengstellen in der interventionellen Radiologie entwickelt. Mit der Aufblaspumpe kann ein bestimmter Druck aufgebaut werden, um den Ballon zu entfalten und mittels der Anzeige kann der Druck jederzeit überprüft werden. Die Messwerte sind laut Gebrauchsinformation auf  $\pm 3\%$  der gesamten Messskala genau. Die gewünschten Drücke lassen sich manuell einstellen und können am angebrachten Manometer kontrolliert werden. Da alle Versuche unter konstantem Druck stattfinden sollten war das Everest 30 Survival Kit das für die Versuche geeignete Produkt. Gewählt wurde ein Druck von 4bar (Medtronic 2019).

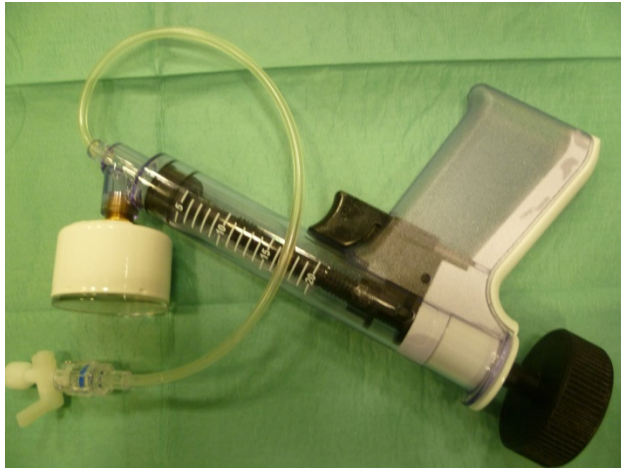


Abbildung 1 Everest Survival Kit Spritze (eigene Darstellung)



Abbildung 2 Manometer der Hochdruckspritze (eigene Darstellung)

### 5.1.4 Katheter

Für die Intervention in den Leberarterien wird zur Chemoembolisation zumeist der Terumo Progreat Katheter verwendet, welcher auch in den Experimenten zum Einsatz kam. Der Terumo Progreat wurde für die einfachere Handhabung in komplex verlaufenden Gefäßsystemen entwickelt. Die relativ weiche Spitze erlaubt komplizierte Gefäßabgänge zu sondieren. Zudem ist der innere Durchmesser recht weit und speziell beschichtet, damit man Embolisationsmaterialien gut spritzen kann und auch zum Beispiel Coils in das Zielgefäß eingebracht werden können. Ferner ist die Katheterspitze mit Metallteilchen besetzt, damit man den Katheter unter der Durchleuchtung gut erkennen kann (Terumo Medical Corporation 2019).

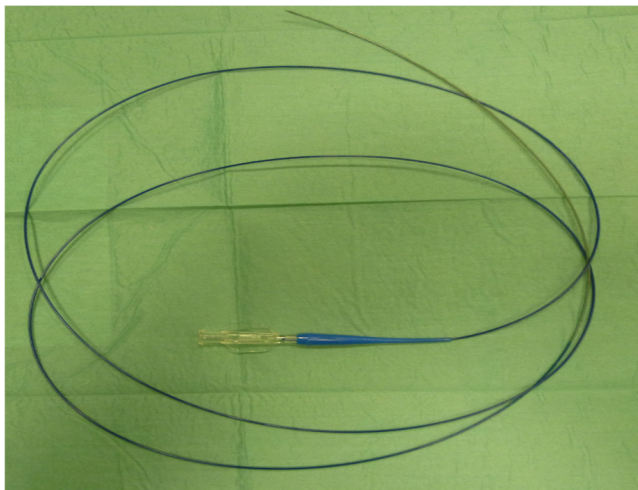


Abbildung 3 Terumo Progreat Katheter (eigene Darstellung)



Abbildung 4 Details des Terumo Progreat Katheters (eigene Darstellung)

### 5.1.5 Drei-Wege-Hahn

Zur leichteren Applikation des gewünschten Drucks in das Kathetersystem wurde ein handelsüblicher Drei-Wege Hahn zwischen der Hochdruckspritze und dem Katheter eingebaut. Wenn der jeweilige Versuch zur Messung bereit war, konnte durch Öffnen des Ventils im Drei-Wege Hahn der Druck in das Schlauchsystem eingelassen werden.

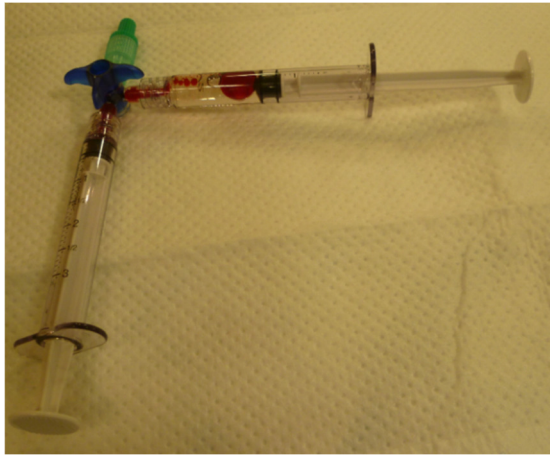


Abbildung 5 Drei-Wege-Hahn mit aufgesetzten Spritzen (eigene Darstellung)

### 5.1.6 Shaker

Zum Mischen wurde unter anderem auch ein Shaker, der Vortex –Genie 2 von scientific industries verwendet. Der Mixer dient zu einem gleichmäßigen Vermischen von Flüssigkeiten oder Lösungen in Reagenzgläsern oder Spritzen. Manuell können verschiedene Geschwindigkeitsstufen eingestellt werden, der Mixer bleibt dabei stets stabil stehen (**Scientific Industries 2019; Reynolds**). Für die Versuche wurde die Geschwindigkeitsstufe 4 von insgesamt 8 gewählt und für circa eine Minute geschüttelt.



Abbildung 6 Shaker (eigene Darstellung)

## 5.2 Versuchsaufbau

Der Versuch wurde unter konstantem Druck durchgeführt. Verwendet wurde dafür eine Spritze mit Manometer, die Everest 30 Survival Kit, welche zur leichteren Applikation des Drucks mit einem Drei-Wege-Hahn versehen wurde. Zwischengeschaltet wurde ein Vorratsschlauch (Combidyn Druckschlauch) in den die jeweiligen Mischungen eingefüllt wurden. Das Ende des Versuchsaufbaus bildete der Katheter (Terumo Progreat Micro System) mit anschließendem Auffangbehälter. Zur Veranschaulichung dient die nachfolgende Schemazeichnung.

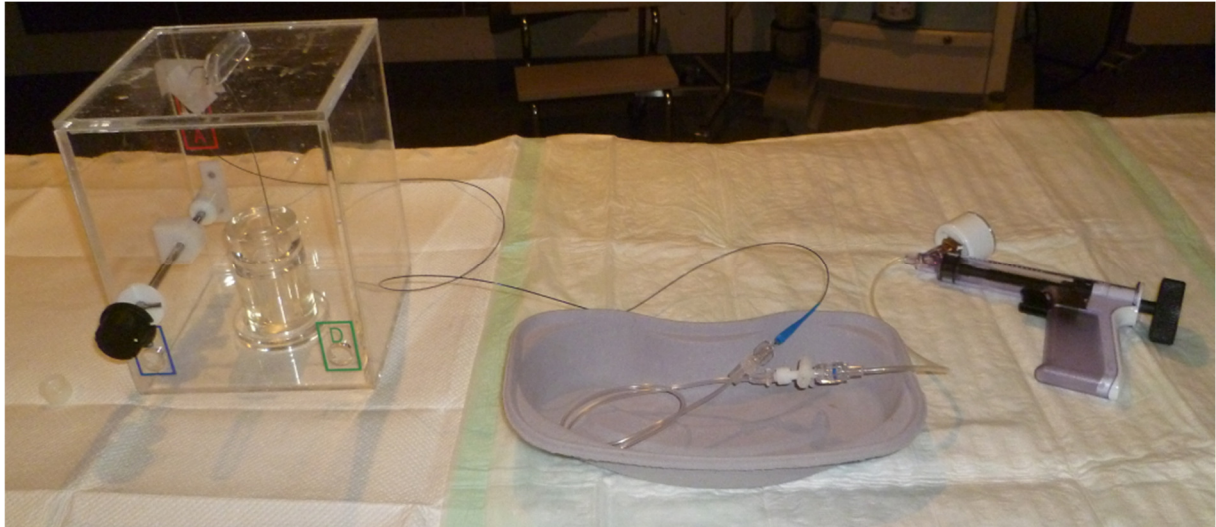


Abbildung 7 Versuchsaufbau (eigene Darstellung)



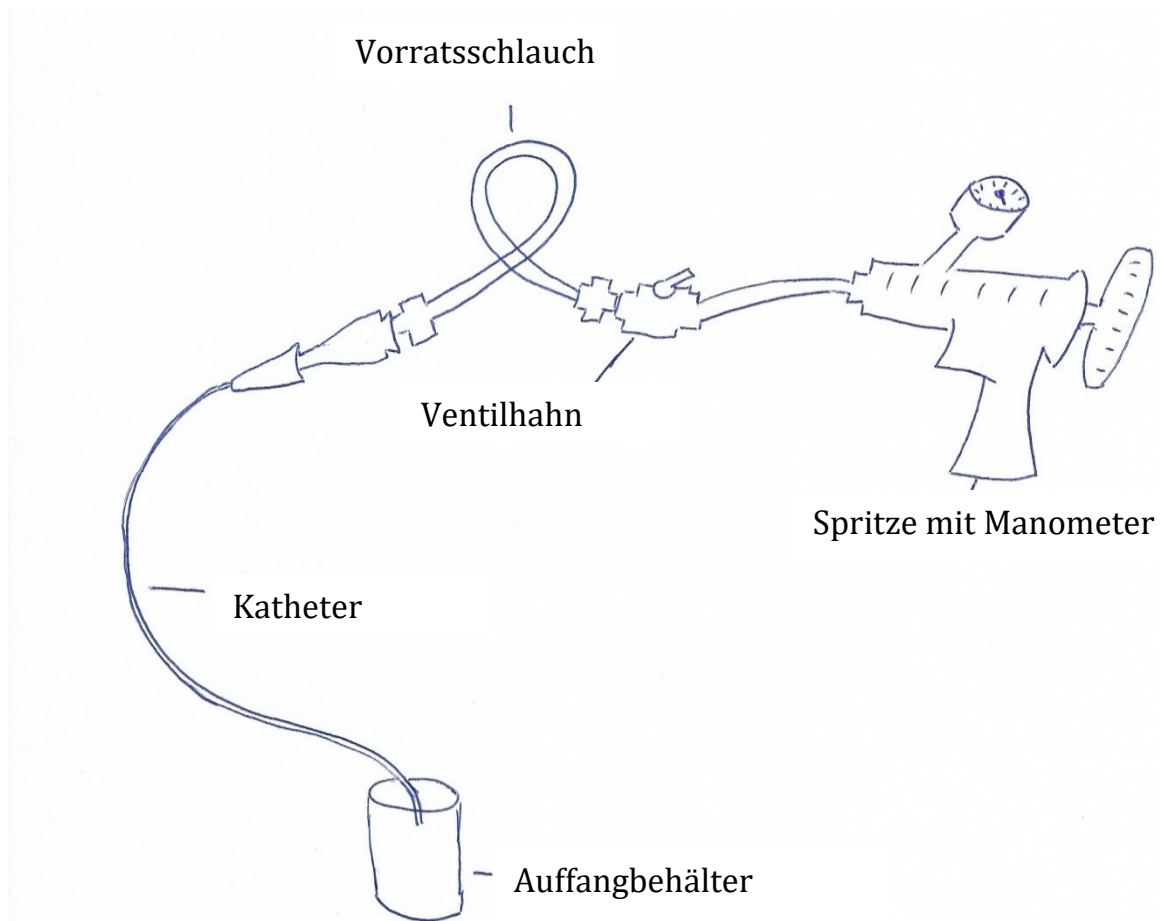


Abbildung 8 Schemazeichnung Versuchsaufbau (eigene Darstellung)

### 5.3 Versuchsablauf

Zunächst wurde bei geöffnetem Ventilhahn die Spritze mit Luft gefüllt und der Hahn wieder verschlossen, um anschließend die Spritze auf den Druck von 4 bar zu laden. Jetzt und auch vor jedem weiteren Versuchsablauf, wurde der Katheter an den Ventilhahn angeschlossen und mit dem eingestellten Druck durchlüftet, damit im Katheter keine Rückstände verblieben.

Nachdem an der Spritze wieder der Druck von 4 bar eingestellt und der Vorratsschlauch mit der jeweiligen Mischung gefüllt wurde, wurde der Vorratsschlauch zwischen Spritze und Katheter eingebaut. Durch Öffnen des Ventilhahns wurde der Vorratsschlauch über den angeschlossenen Katheter entleert und die Zeit bis zum vollständigen Entleeren des Katheters gemessen.

Auf diese Weise wurden die Messdaten des Versuchs ermittelt. Zum Testen des reibungslosen Ablaufs wurden die einzelnen Schritte zunächst mit einer reinen physiologischen Kochsalzlösung durchgeführt, ohne dabei Messdaten zu erheben. Die erste Versuchsreihe wurde mit Lipiodol® Ultra-Fluid durchgeführt, um die Zuverlässigkeit der Messmethode zu überprüfen. Da die Durchflusszeit als qualitativer Parameter für die Viskosität galt, sollte der Versuchsaufbau bei der gleichen Substanz auch die gleichen Zeiten liefern. Anschließend wurde der Versuch mit den unterschiedlich gewonnenen Mischungen wiederholt. Zunächst wurden physiologische Kochsalzlösung und Lipiodol® Ultra-Fluid in verschiedenen Mischungsverhältnissen vermischt und dazu der Drei-Wege-Hahn, die Handschüttelung und der Shaker verwendet. Von den einzelnen Emulsionen wurden die Durchlaufzeiten gemessen. In den

letzten Versuchsreihen wurden Lipiodol® Ultra-Fluid und Epimedac® mit dem Drei-Wege-Hahn, der Handschüttelung und dem Shaker gemischt und die jeweiligen Durchlaufzeiten gemessen. Es wurde angenommen, dass sich die interessierenden Eigenschaften von Epirubicin (Epirubicinhydrochlorid besteht zu ca. 98% aus Wasser) und physiologischer Kochsalzlösung nur marginal unterscheiden.

### 5.3.1 Variation der Mischungsverhältnisse

Die Variation der Mischungsverhältnisse erfolgte in insgesamt drei Versuchsreihen, wobei im ersten Versuchsdurchlauf lediglich Lipiodol® Ultra-Fluid verwendet wurde, im zweiten Versuchsdurchlauf wurden physiologische Kochsalzlösung und Lipiodol® Ultra-Fluid gemischt und schließlich wurden Epirubicin und Lipiodol® Ultra-Fluid verwendet. Epirubicin wurde durch die Lösung in Wasser (der Wasseranteil beträgt 98%), physiologischer Kochsalzlösung und Salzsäure gebrauchsfertig. Die verwendete Injektionslösung Epirubicin (Epimedac®) wurde als bereits fertig gemischte Lösung in Spritzenform vom Hersteller ausgeliefert. Daher wurde in Versuchsreihe 2 anstelle der Epirubicin-Injektionslösung eine physiologische Kochsalzlösung verwendet.

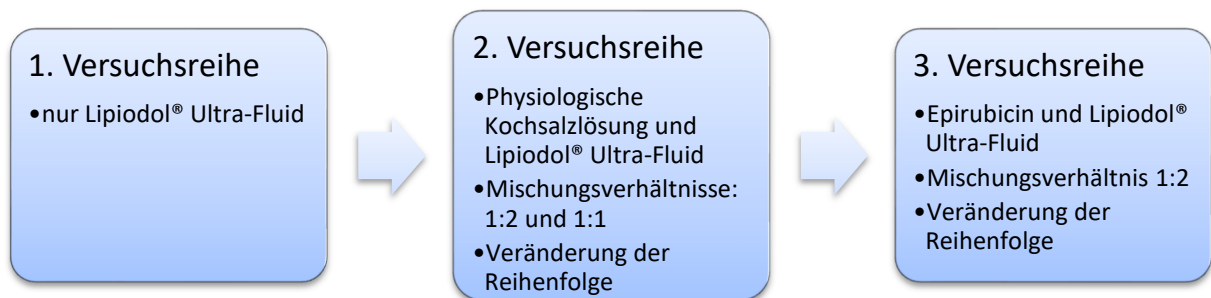


Abbildung 9 Drei Versuchsreihen zur Variation der Mischungsverhältnisse (eigene Darstellung)

In Versuchsreihe 2 und 3 wurde jeweils das Mischungsverhältnis 1:2 untersucht und die Reihenfolge variiert. Nur in Versuchsreihe 2 wurde zudem das Mischungsverhältnis 1:1 untersucht, dieses wurde in der 3. Versuchsreihe nicht weiter berücksichtigt, da keine relevanten Unterschiede zur 2. Versuchsreihe erwartet wurden.

Bezüglich der Mischungsreihenfolge wurde in den Versuchen sowohl die Reihenfolge von Chemotherapeutikum in Lipiodol® Ultra-Fluid als auch Lipiodol® Ultra-Fluid in das Chemotherapeutikum untersucht und die Auswirkung auf das Durchflussverhalten getestet.

Durchgeführt wurde der Versuch mit reinem Lipiodol® Ultra-Fluid und mit verschiedenen Mischungsverhältnissen von physiologischer Kochsalzlösung mit Lipiodol® Ultra-Fluid und Epirubicin mit Lipiodol® Ultra-Fluid wie folgend aufgeführt.

- Zwei Teile Lipiodol® Ultra-Fluid in ein Teil physiologische Kochsalzlösung
- Ein Teil physiologische Kochsalzlösung in zwei Teile Lipiodol® Ultra-Fluid
- Ein Teil Lipiodol® Ultra-Fluid in ein Teil physiologische Kochsalzlösung
- Ein Teil physiologische Kochsalzlösung in ein Teil Lipiodol® Ultra-Fluid

In der dritten Versuchsreihe wurde nur noch das Mischungsverhältnis zwei Teile Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil Epirubicinlösung untersucht und die Reihenfolge und die jeweilige Mischmethode variiert.

- Zwei Teile Lipiodol® Ultra-Fluid in ein Teil Chemotherapeutikum (Epirubicinlösung)
- Ein Teil Chemotherapeutikum (Epirubicinlösung) in zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid

Die Mischung wurde in einer Spritze mit 10ml Fassungsvermögen angefertigt. Mit dieser Mischung wurde der Vorratsschlauch mit einer Füllungskapazität à 3ml in drei Messdurchgängen beschickt. Somit musste die Mischung nach je drei Messungen neu hergestellt werden.

### **5.3.2 Verschiedene Mischmethoden**

Auch zum Vermischen wurden unterschiedliche Verfahren getestet. Zum einen wurde der häufig verwendete sogenannte Drei-Wege-Hahn benutzt, von Hand geschüttelt oder ein maschineller Shaker verwendet. Mit diesen drei Methoden wurden alle der oben genannten Mischungsverhältnisse hergestellt.

## 6 Ergebnisse

In dem experimentellen Versuchsaufbau wurden verschiedene Mischungsvarianten von physiologischer Kochsalzlösung bzw. Epirubicin und Lipiodol® Ultra-Fluid untersucht, wobei eine Variation der Mischungsverhältnisse, der -Methoden und der -Reihenfolge erfolgte.

Hinsichtlich der Mischungsmethoden wurden das Schütteln von Hand, der Shaker und das Vermischen mittels Drei-Wege-Hahn und zwei Spritzen untersucht. Bei den unterschiedlichen Mischungsverhältnissen wurden die Varianten 1) ein Teil physiologische Kochsalzlösung zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid, 2) zwei Teile Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil physiologischer Kochsalzlösung und 3) Lipiodol® Ultra-Fluid zu physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis eins zu eins gewählt.

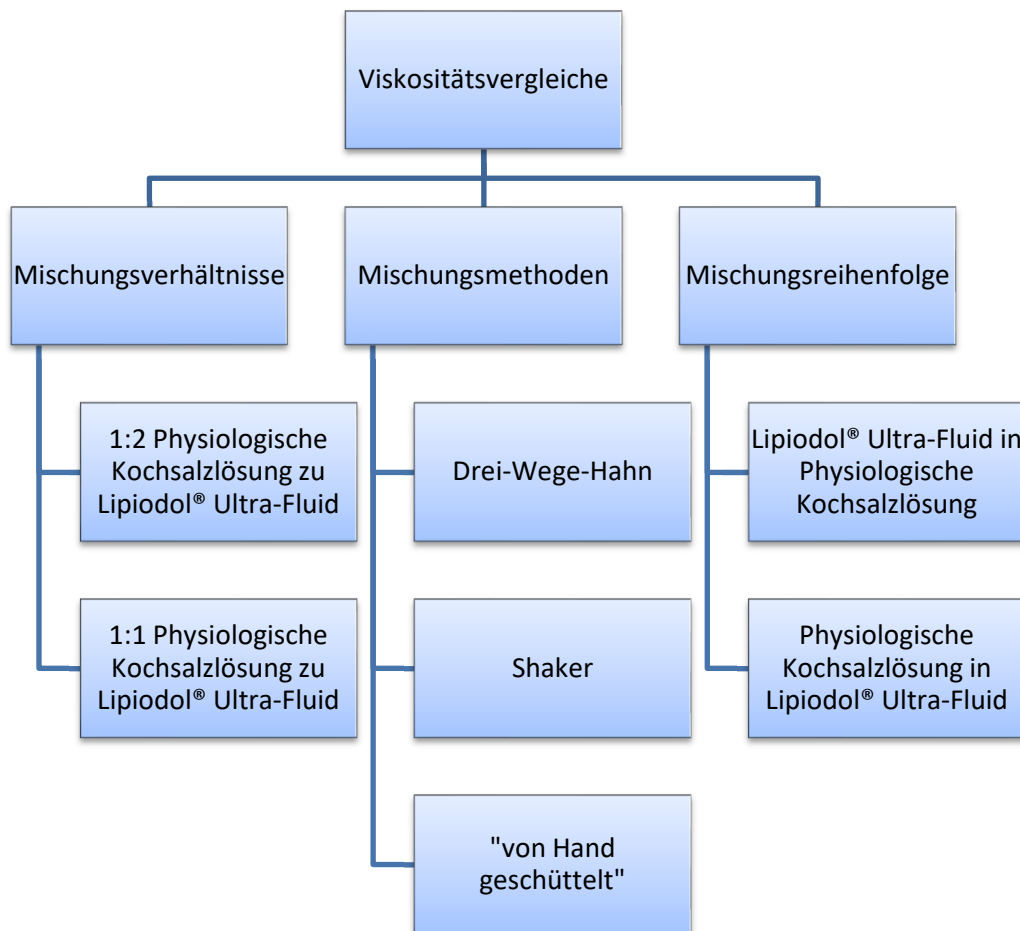


Abbildung 10 Versuchsaufbau (eigene Darstellung)

Im Folgenden werden die jeweils gemessenen Zeiten, die die Emulsionen zum Durchfließen des Systems benötigten, in Säulendiagrammen aufgeführt, wobei die jeweiligen Mittelwerte eines Versuchsdurchgangs in der letzten Säule dargestellt werden. Die Zeiten werden allesamt in Sekunden angegeben. Für die einzelnen Versuchsreihen werden im Folgenden Kodierungen zur vereinfachten Referenzierung und zum Verweis im Ergebnisteil eingeführt. Die Mischungsmethoden werden mit dem jeweiligen Anfangsbuchstaben kodiert, d.h. „D“ für Drei-Wege-Hahn, „H“ für Handschüttelung und „S“ für Shaker. Anschließend werden die Mischungsreihenfolge und Art der verwendeten Fluider codiert und schließlich das Mischungsverhältnis angegeben. Die Codes werden jeweils durch das Trennzeichen „-“ separiert.

Exemplarisch wird der Versuch mit dem Drei-Wege-Hahn, in welchem Lipiodol® Ultra-Fluid zu physiologischer Kochsalzlösung im Mischungsverhältnis 2:1 gegeben wurde, als D-LK-2:1 angegeben.

Kürzel	Mischungs- methode	Trenn- zeichen	Kürzel	Mischungs- reihenfolge	Trenn- zeichen	Kürzel	Mischungs- verhältnis
D	Drei-Wege- Hahn	-	L	Nur Lipiodol® Ultra-Fluid	-	1	nur ein Fluid
H	Handschüttele lung	-	LK	Lipiodol® Ultra-Fluid: physiologische Kochsalzlösung	-	1:1	Verhältnis 1:1
S	Shaker	-	KL	physiologische Kochsalzlösung : Lipiodol® Ultra-Fluid	-	1:2	Verhältnis 1:2
		-	LE	Lipiodol® Ultra-Fluid : Epirubicin	-	2:1	Verhältnis 2:1
		-	EL	Epirubicin: Lipiodol® Ultra-Fluid			

Tabelle 1 Codierung für die Versuchsreihen (eigene Darstellung)

## 6.1 Lipiodol® Ultra-Fluid (L)

Zunächst wurden die Versuche nur mit Lipiodol® Ultra-Fluid durchgeführt und die jeweiligen Zeiten gemessen.

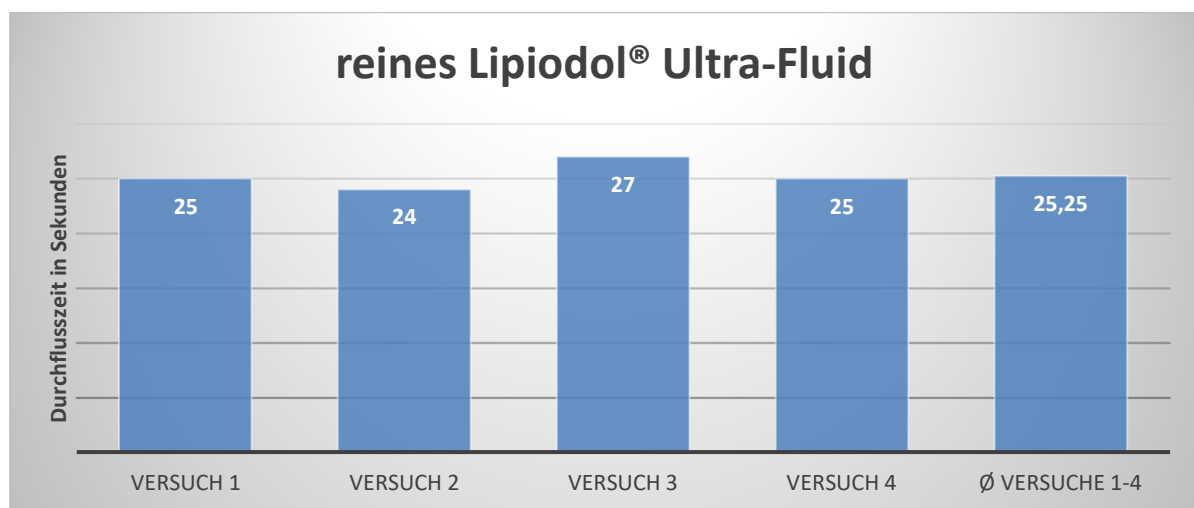


Abbildung 11 Messung mit reinem Lipiodol® Ultra-Fluid (eigene Darstellung)

Die gemessenen Zeiten für die Durchlaufzeit von Lipiodol® Ultra-Fluid zeigten eine geringe Streuung, wie in obigem Diagramm zu sehen ist. Der Mittelwert lag bei 25,3 Sekunden mit einer Standardabweichung von 1,3 Sekunden.

## 6.2 Mischungsverhältnisse 2: 1 (Lipiodol® Ultra-Fluid: physiologischer Kochsalzlösung)

Es folgen die Messergebnisse für das Verhältnis zwei Teile Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil physiologischer Kochsalzlösung bzw. einem Teil physiologischer Kochsalzlösung zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid mit den jeweiligen Mischmethoden. Soweit Besonderheiten bei den Mischvorgängen vorlagen, werden diese unter den Diagrammen aufgeführt.

### 6.2.1 Mischung mit Drei-Wege-Hahn (D-LK-2:1 und D-KL-1:2)

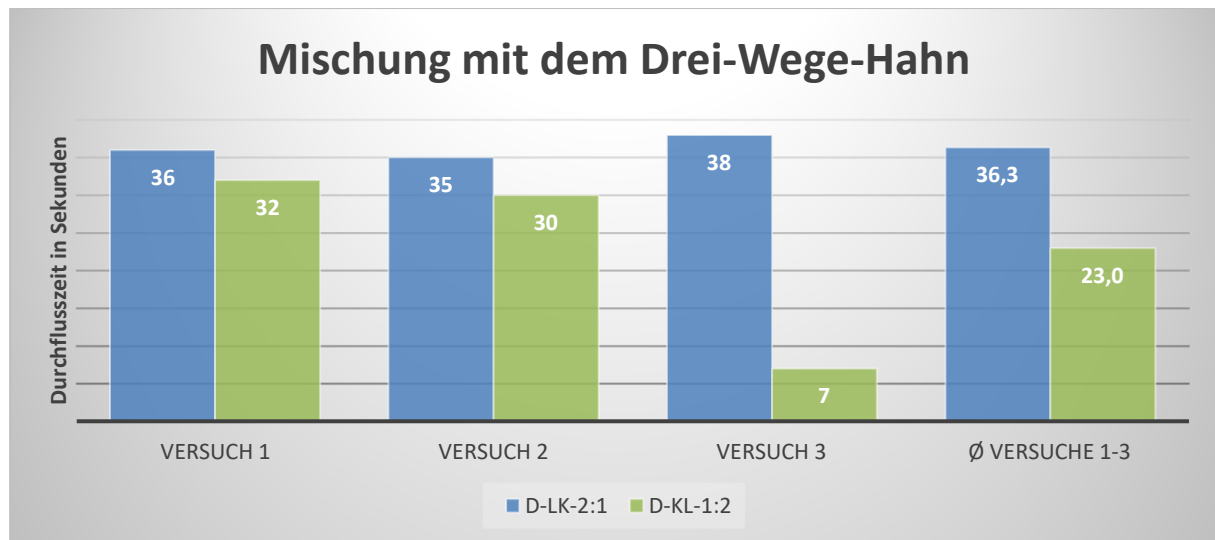


Abbildung 12 Lipiodol® Ultra-Fluid: physiologischer Kochsalzlösung (2:1) mit dem Drei-Wege-Hahn (eigene Darstellung)

In Abbildung 12 werden die einzelnen Messwerte mit dem jeweils dazugehörigen Mittelwert der Versuche D-LK-2:1 (blaue Balken) und D-KL-1:2 (grüne Balken) dargestellt. Der Mittelwert der Messung D-LK-2:1 betrug 36,3 Sekunden mit einer Standardabweichung von 1,5 Sekunden. Die nachfolgende Versuchsreihe D-KL-1:2 unterschied sich in der Reihenfolge von der vorangehenden, es ergab sich ein Mittelwert von 23 Sekunden mit einer Standardabweichung von 13,9 Sekunden. Der p-Wert des Zweistichproben-t-Tests zwischen den beiden Verteilungen lag bei 0,24.

## 6.2.2 Handschüttelung (H-LK-2:1 und H-KL-1:2)

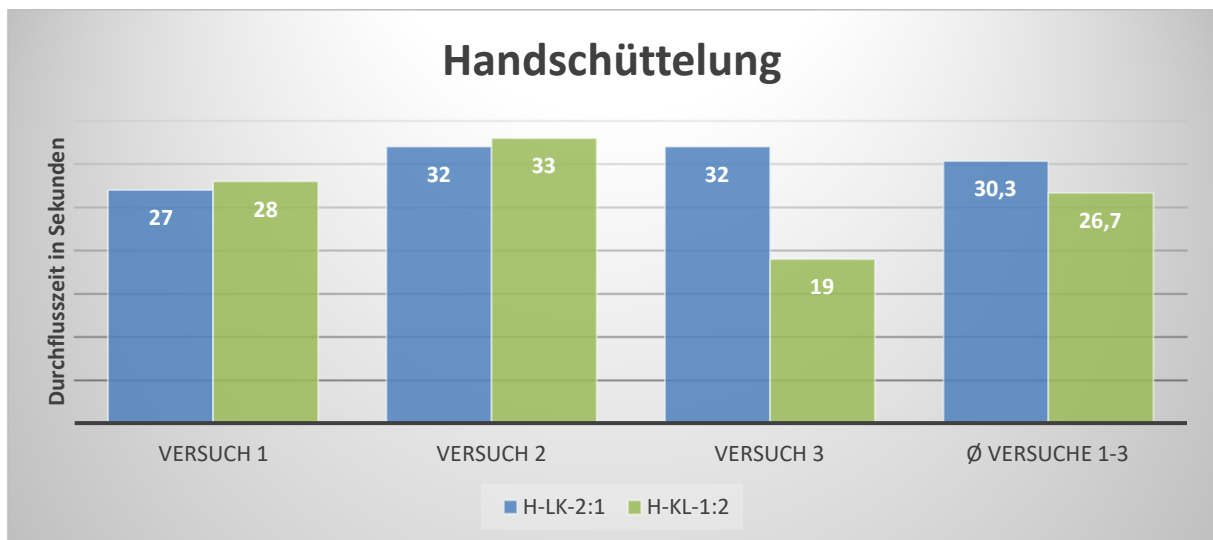


Abbildung 13 Mischungsmethode Handschüttelung im Mischungsverhältnis 1:2 physiologische Kochsalzlösung zu Lipiodol® Ultra-Fluid (eigene Darstellung)

Bei diesen beiden Versuchen wurde als Mischmethode die Handschüttelung gewählt. Zuerst wurden wieder die Daten von H-LK-2:1 (blaue Balken in Abbildung 13) und danach die von H-KL-1:2 (grüne Balken in Abbildung 13) gewonnen. H-LK-2:1 ergab einen Mittelwert von 30,3 mit einer Standardabweichung von 2,9 Sekunden und H-KL-1:2 einen Mittelwert von 26,7 Sekunden mit einer Standardabweichung von 7,1 Sekunden. Der p-Wert des Zweistichproben-t-Tests zwischen den beiden Verteilungen lag bei 0,468.

## 6.2.3 Mischung mit dem Shaker (S-LK-2:1 und S-KL-1:2)

Beim Mischen mit dem Shaker wurde die Einstellung auf Stufe 4 (von 8 maximal) gewählt und circa eine Minute gemischt.

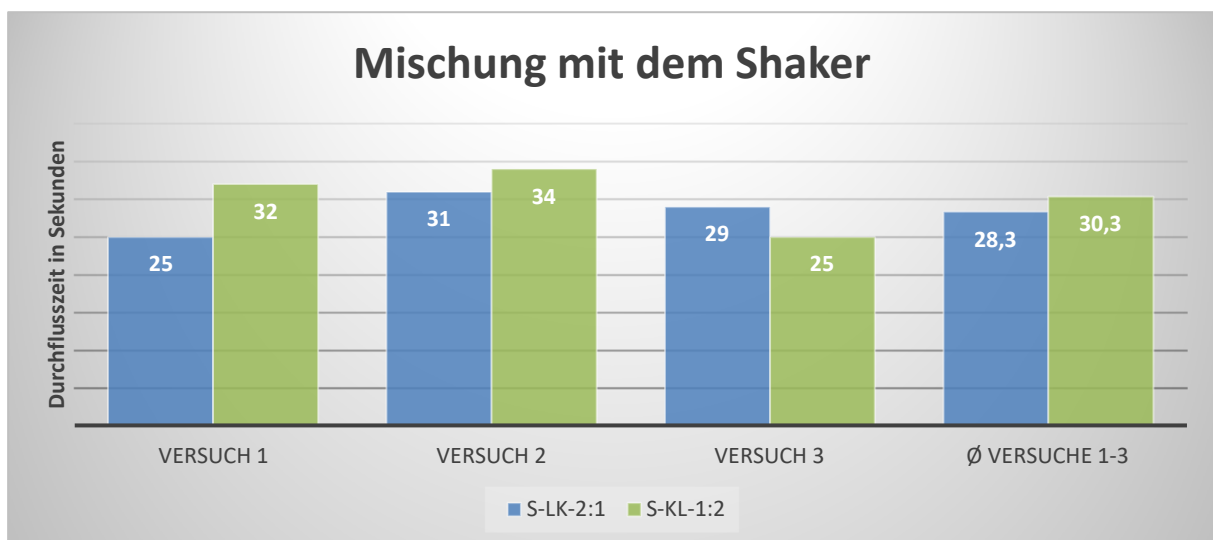


Abbildung 14 Mischungsmethode Mischung mit Shaker im Mischungsverhältnis 1:2 physiologische Kochsalzlösung zu Lipiodol® Ultra-Fluid (eigene Darstellung)

Die dritte Mischmethode, der Shaker, wurde bei diesen beiden Versuchsreihen gewählt. Auch hier wurden zunächst die Daten der blauen Balken aus Abbildung 14 (zwei Teile Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil physiologischer Kochsalzlösung; S-LK-2:1) und danach die der grünen

Balken (ein Teil physiologische Kochsalzlösung in zwei Teile Lipiodol® Ultra-Fluid; S-KL-1:2) akquiriert. Die Mittelwerte lagen für S-LK-2:1 bei 28,3 Sekunden mit einer Standardabweichung von 3,1 Sekunden und für S-KL-1:2 bei 30,3 Sekunden mit einer Standardabweichung von 4,7 Sekunden. Der p-Wert des Zweistichproben-t-Tests zwischen den beiden Verteilungen lag bei 0,582.

### 6.3 Mischungsverhältnis 1:1 Lipiodol® Ultra-Fluid zu physiologischer Kochsalzlösung

Bei den nachfolgenden Werten handelte es sich um Mischungen im Verhältnis eins zu eins, wiederum mit den drei verschiedenen Mischmethoden.

#### 6.3.1 Mischung mit dem Drei-Wege-Hahn (D-LK-1:1 und D-KL-1:1)

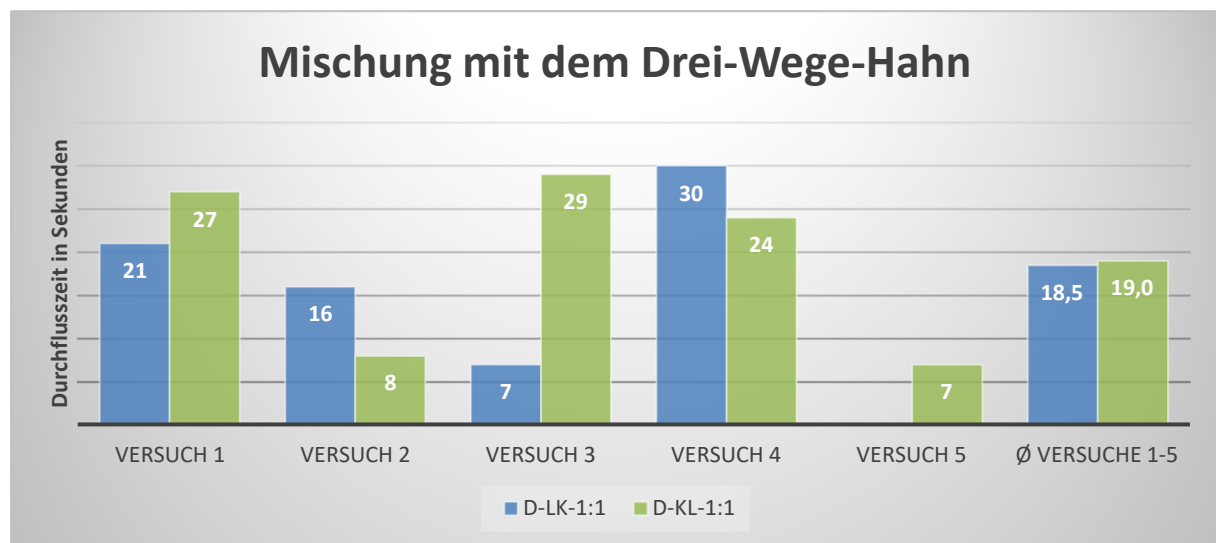


Abbildung 15 Lipiodol® Ultra-Fluid: physiologischer Kochsalzlösung (1:1) mit dem Drei-Wege-Hahn (eigene Darstellung)

Zunächst wurden wieder die Zeiten der blauen Balken aus Abbildung 15 gemessen, hier wurde Lipiodol® Ultra-Fluid in physiologische Kochsalzlösung gegeben (D-LK-1:1). Auffällig war in diesen Messungen, dass die Zeiten zunehmend kleiner wurden. Daher wurde ein vierter Messdurchgang mit einer neuen Mischung gestartet, der wiederum 30 Sekunden dauerte. Der Mittelwert betrug 18,5 Sekunden mit einer Standardabweichung von 9,6 Sekunden.

Es folgte die Gewinnung der Zeiten der grünen Balken aus Abbildung 15, wobei physiologische Kochsalzlösung in Lipiodol® Ultra-Fluid gegeben wurde (D-KL-1:1). Hier wurde schon in der zweiten Messung eine Zeit von 8 Sekunden gemessen. Daher wurde die Mischung erneut hergestellt und es wurden nochmals drei Messungen vorgenommen. Auch in diesem Fall lag die erste Messung wieder bei 29 Sekunden und nahm dann kontinuierlich auf 7 Sekunden im dritten Versuch ab. Der Mittelwert betrug 19,0 Sekunden mit einer Standardabweichung von 10,7 Sekunden. Der p-Wert des Zweistichproben-t-Tests zwischen den beiden Verteilungen lag bei 0,943.



### 6.3.2 Handschüttelung (H-LK-1:1 und H-KL-1:1)

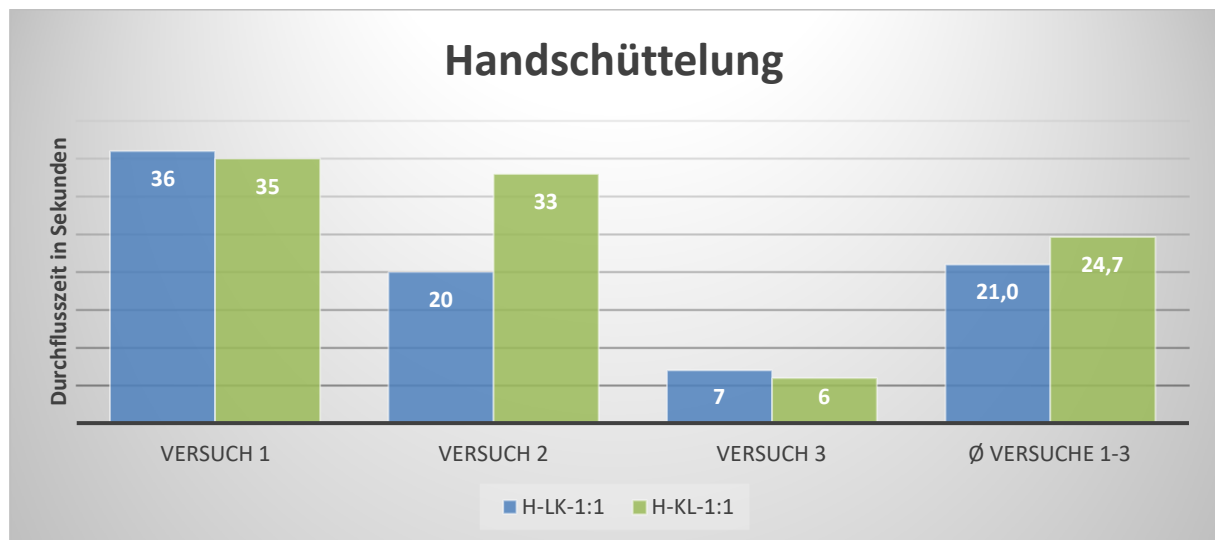


Abbildung 16 Lipiodol® Ultra-Fluid: physiologischer Kochsalzlösung (1:1) per Handschüttelung (eigene Darstellung)

Es folgte die Methode der Handschüttelung. Für die blauen Balken aus Abbildung 16 wurde Lipiodol® Ultra-Fluid in physiologische Kochsalzlösung (H-LK-1:1) und für die grünen Balken aus Abbildung 16 physiologische Kochsalzlösung in Lipiodol® Ultra-Fluid (H-KL-1:1) gegeben, jeweils im Verhältnis eins zu eins. Der Mittelwert von H-LK-1:1 betrug 21,0 Sekunden mit einer Standardabweichung von 14,5 Sekunden und bei H-KL-1:1 betrug der Mittelwert 24,7 Sekunden mit einer Standardabweichung von 16,2 Sekunden. Der p-Wert des Zweistichproben-t-Tests zwischen den beiden Verteilungen lag bei 0,785.

### 6.3.3 Mischen mit dem Shaker (S-LK-1:1 und S-KL-1:1)

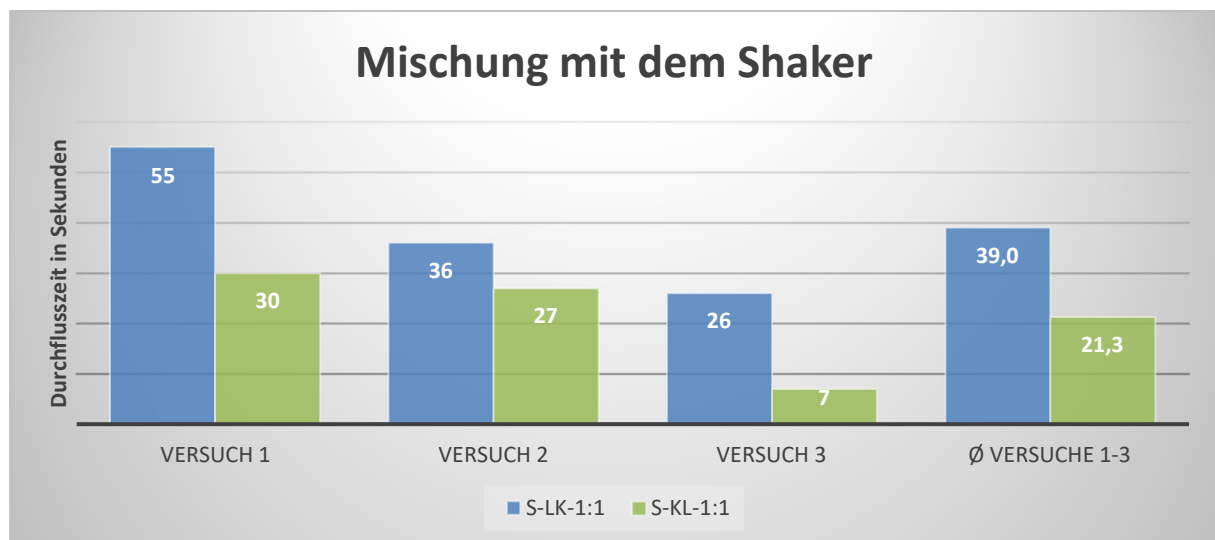


Abbildung 17 Lipiodol® Ultra-Fluid: physiologischer Kochsalzlösung (1:1) mit dem Shaker (eigene Darstellung)

Dies sind die letzten Messungen mit dem Verhältnis eins zu eins, die Mischmethode war der Shaker. Bei den blauen Balken aus Abbildung 17 wurde Lipiodol® Ultra-Fluid in physiologische Kochsalzlösung (S-LK-1:1) und bei den grünen Balken aus Abbildung 17 physiologische Kochsalzlösung in Lipiodol® Ultra-Fluid (S-KL-1:1) gegeben.

Bei den Messungen von Lipiodol® Ultra-Fluid in physiologische Kochsalzlösung wurde der Shaker länger als bisher betrieben und die Mischung wurde für 1,5 bis 2 Minuten geschüttelt. Zwischen der ersten und der dritten Messung vergingen in etwa 6 Minuten. Der erste Messwert betrug 55 Sekunden, der Mittelwert 39 Sekunden mit einer Standardabweichung von 14,7 Sekunden.

In der Messreihe von Versuch S-KL-1:1 betrug der erste Messwert 30 und der letzte 7 Sekunden, der Mittelwert lag bei 21,3 Sekunden mit einer Standardabweichung von 12,5 Sekunden. Der p-Wert des Zweistichproben-t-Tests zwischen den beiden Verteilungen lag bei 0,188.

## 6.4 Mischungen von Lipiodol® Ultra-Fluid mit Epirubicin

Bei den folgenden Ergebnissen handelte es sich um Mischungen von Lipiodol® Ultra-Fluid mit Epirubicin. Fortan wurde nur mehr im Verhältnis zwei Teile Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil Epirubicin gemischt, ohne das Verhältnis eins zu eins zu untersuchen.

### 6.4.1 Mischung mit dem Drei-Wege-Hahn (D-LE-2:1 und D-EL-1:2)

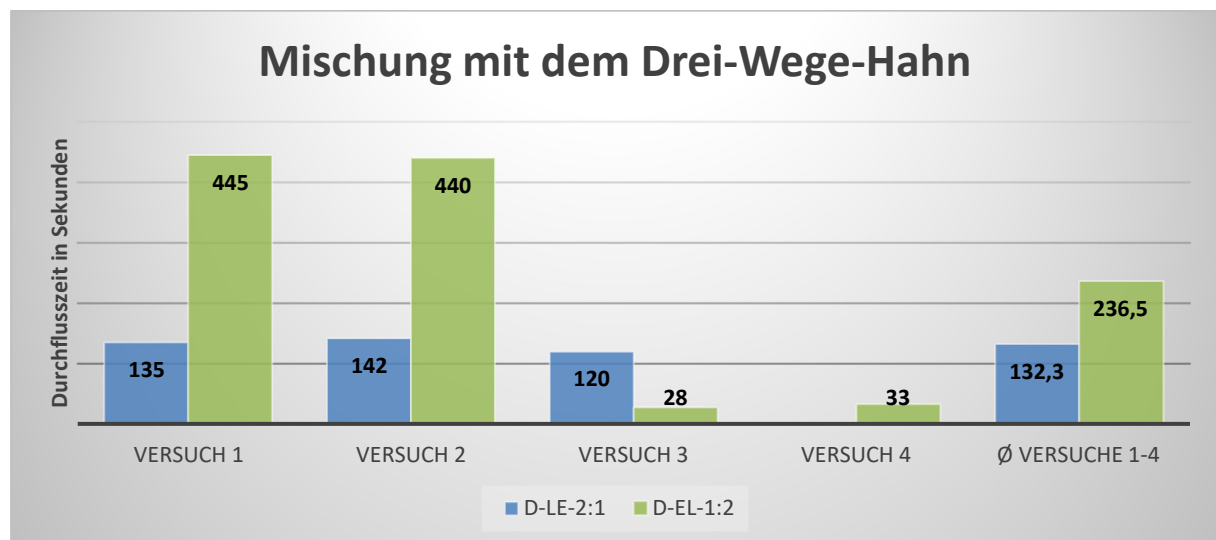


Abbildung 18 Lipiodol® Ultra-Fluid: Epirubicin (2:1) mit dem Drei-Wege-Hahn (eigene Darstellung)

Zunächst wurden alle Messungen aus dem Gemisch von zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid in ein Teil Epirubicin (D-LE-2:1) durchgeführt, diese sind in den blauen Balken in Abbildung 18 dargestellt. Der initiale Messwert lag bei 135 Sekunden und blieb bei den folgenden in diesem Korridor, der Mittelwert lag bei 132,3 Sekunden mit einer Standardabweichung von 11,2 Sekunden.

Danach folgten die Messungen mit der Mischung aus einem Teil Epirubicin zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid (D-EL-1:2). Es wurde also die Reihenfolge geändert, was in den grünen Säulen in Abbildung 18 veranschaulicht wird. Hier betrug die ersten beiden Messergebnisse 445 und 440 Sekunden. Es wurde daraufhin entschieden, sowohl die Emulsion neu zu mischen, als auch den Katheter zu wechseln. Hiernach betrug die Messergebnisse 28 und 33 Sekunden, der Mittelwert lag bei 236,5 Sekunden. Der p-Wert des Zweistichproben-t-Tests zwischen den beiden Verteilungen lag bei 0,446.

### 6.4.2 Handschüttelung (H-LE-2:1 und H-EL-1:2)

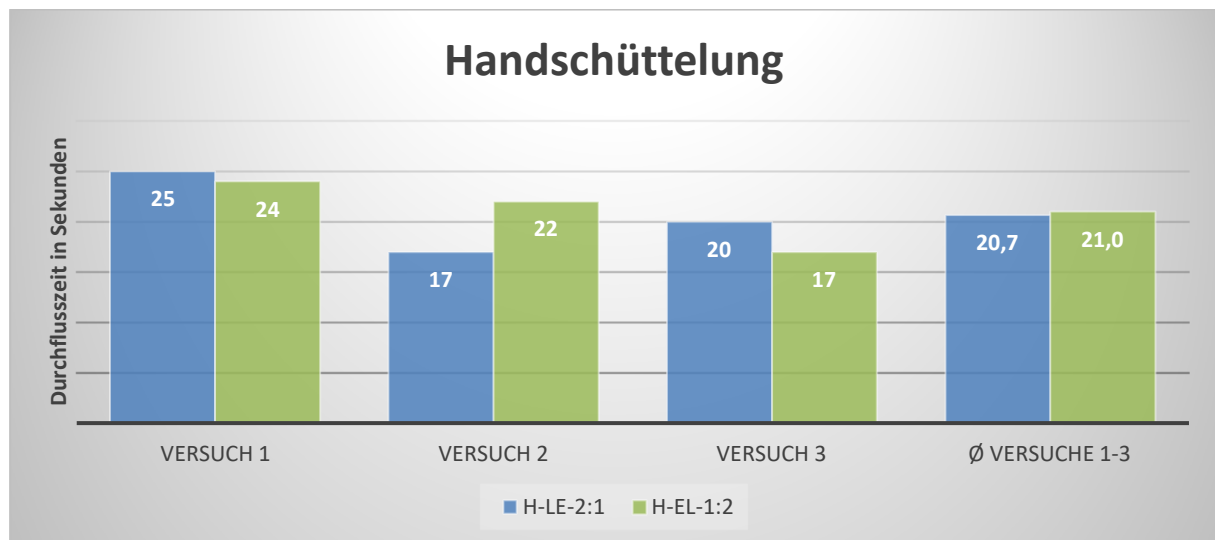


Abbildung 19 Lipiodol® Ultra-Fluid: Epirubicin (2:1) per Handschüttelung (eigene Darstellung)

Bei diesen beiden Versuchsreihen wurde die Methode der Handschüttelung verwendet. Die blauen Balken aus Abbildung 19 stellen die Ergebnisse der Messreihe zwei Teile Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil Epirubicin (H-LE-2:1) dar. Für die grünen Balken aus Abbildung 19 wurde ein Teil Epirubicin zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid (H-EL-1:2) gegeben. Die Mittelwerte ergaben 20,7 für H-LE-2:1 mit einer Standardabweichung von 4 Sekunden und 21 Sekunden für H-EL-1:2 mit einer Standardabweichung von 3,6 Sekunden. Der p-Wert des Zweistichproben-t-Tests zwischen den beiden Verteilungen lag bei 0,92.

### 6.4.3 Mischen mit dem Shaker (S-EL-1:2)

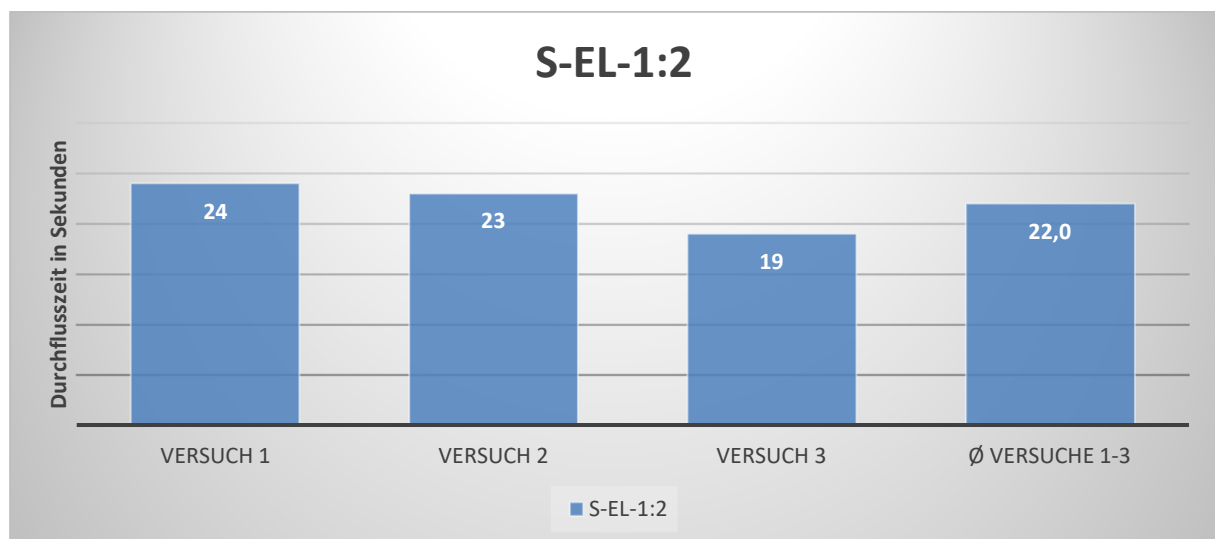


Abbildung 20 Epirubicin: Lipiodol® Ultra-Fluid (1:2) mit dem Shaker (eigene Darstellung)

Dieses Diagramm aus Abbildung 20 stellt die letzte Versuchsreihe dar, in der ein Teil Epirubicin zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid (S-EL-1:2) gegeben wurde und mit dem Shaker vermischt wurde. Hier betrug der Mittelwert 22 Sekunden mit einer Standardabweichung von 2,6 Sekunden.

## 6.5 Vergleich der Mischmethoden

Im Folgenden werden die p-Werte des Zweistichproben-t-Tests beim Vergleich der Wertepaare der Mischmethoden aufgeführt.

### 6.5.1 Vergleich der Methode des Drei-Wege-Hahnes mit der Handschüttelung

Kodierung der Versuchsreihe	p-Wert
D-LK-2:1 mit H-LK-2:1	0,050
D-KL-1:2 mit H-KL-1:2	0,711
D-LK-1:1 mit H-LK-1:1	0,813
D-KL-1:1 mit H-KL-1:1	0,627
D-EL-1:2 mit H-EL-1:2	0,168

Tabelle 2 Vergleich der Methode des Drei-Wege-Hahnes mit der Handschüttelung anhand der p-Werte bei gleicher Reihenfolge und gleichem Verhältnis (eigene Abbildung)

In Tabelle 2 werden die mittels Zweistichproben-t-Test gewonnenen p-Werte aus dem Vergleich der Mischmethoden des Drei-Wege-Hahnes mit denen der Handschüttelung aufgeführt. Bei den Vergleichspaaren blieben die Reihenfolge und das Mischungsverhältnis unverändert.

### 6.5.2 Vergleich der Methode des Drei-Wege-Hahnes mit der Shakermethode

Kodierung der Versuchsreihe	p-Wert
D-LK-2:1 mit S-LK-2:1	0,027
D-KL-1:2 mit S-KL-1:2	0,478
D-LK-1:1 mit S-LK-1:1	0,127
D-KL-1:1 mit S-KL-1:1	0,801
D-EL-1:2 mit S-EL-1:2	0,169

Tabelle 3 Vergleich der Methode des Drei-Wege-Hahnes mit der Shakermethode anhand der p-Werte bei gleicher Reihenfolge und gleichem Verhältnis (eigene Abbildung)

In Tabelle 3 werden die mittels Zweistichproben-t-Test gewonnenen p-Werte aus dem Vergleich der Mischmethoden des Drei-Wege-Hahnes mit denen der Shakermethode aufgeführt. Bei den Vergleichspaaren blieben die Reihenfolge und das Mischungsverhältnis unverändert.

### 6.5.3 Vergleich der Methode der Handschüttelung mit der Shakermethode

Kodierung der Versuchsreihe	p-Wert
H-LK-2:1 mit S-LK-2:1	0,456
H-KL-1:2 mit S-KL-1:2	0,510
H-LK-1:1 mit S-LK-1:1	0,206
H-KL-1:1 mit S-KL-1:1	0,792
H-EL-1:2 mit S-EL-1:2	0,718

**Tabelle 4 Vergleich der Methode der Handschüttelung mit der Shakermethode anhand der p-Werte bei gleicher Reihenfolge und gleichem Verhältnis (eigene Abbildung)**

In Tabelle 4 werden die mittels Zweistichproben-t-Test gewonnenen p-Werte aus dem Vergleich der Mischmethoden der Handschüttelung mit denen der Shakermethode aufgeführt. Bei den Vergleichspaaren blieben die Reihenfolge und das Mischungsverhältnis unverändert.

### 6.6 Vergleich der Mischungsverhältnisse

Kodierung der Versuchsreihe	p-Wert
D-LK-2:1 mit D-LK-1:1	0,035
D-KL-1:2 mit D-KL-1:1	0,697
H-LK-2:1 mit H-LK-1:1	0,389
H-KL-1:2 mit H-KL-1:1	0,857
S-LK-2:1 mit S-LK-1:1	0,344
S-KL-1:2 mit S-KL-1:1	0,328

**Tabelle 5 Vergleich der Mischungsverhältnisse anhand der p-Werte bei gleicher Reihenfolge und gleicher Mischmethode (eigene Abbildung)**

In Tabelle 5 werden die p-Werte des Zweistichproben-t-Tests, welche aus dem Vergleich der Mischungsverhältnisse gewonnen wurden, aufgeführt. Es wurden lediglich die Mischungsverhältnisse geändert, die Mischmethode und die Reihenfolge blieben dieselben.

## 6.7 Übersicht der Mittelwerte

Mischung	Mittelwert	Standardabweichung	Farbcodierung
D-LK-1:1	18,5	9,6	
D-KL-1:1	19,0	10,7	
H-LE-2:1	20,7	4,0	
H-LK-1:1	21,0	14,5	
H-EL-1:2	21,0	3,6	
S-KL-1:1	21,3	12,5	
S-EL-1:2	22,0	2,6	
D-KL-1:2	23,0	13,9	
H-KL-1:1	24,7	16,2	
L	25,3	1,3	
H-KL-1:2	26,7	7,1	
S-LK-2:1	28,3	3,1	
H-LK-2:1	30,3	2,9	
S-KL-1:2	30,3	4,7	
D-LK-2:1	36,3	1,5	
S-LK-1:1	39,0	14,7	
D-LE-2:1	132,3	11,2	
D-EL-1:2	236,5	237,9	

**Tabelle 6 Übersicht der Methoden mit Mittelwert und Standardabweichung, nach Mittelwerten geordnet (Farbcodierung der Messmethoden: Drei-Wege-Hahn (blau), Handschüttelung (grün), Shaker (lila), reines Lipiodol® Ultra-Fluid (orange); eigene Darstellung)**

In Tabelle 6 werden die gesamten Mittelwerte aller Versuchsreihen mit deren Standardabweichung gemeinsam aufgeführt und nach aufsteigendem Mittelwert geordnet. Den kürzesten Mittelwert besaß die Versuchsreihe D-LK-1:1 und den längsten die Versuchsreihe D-EL-1:2.

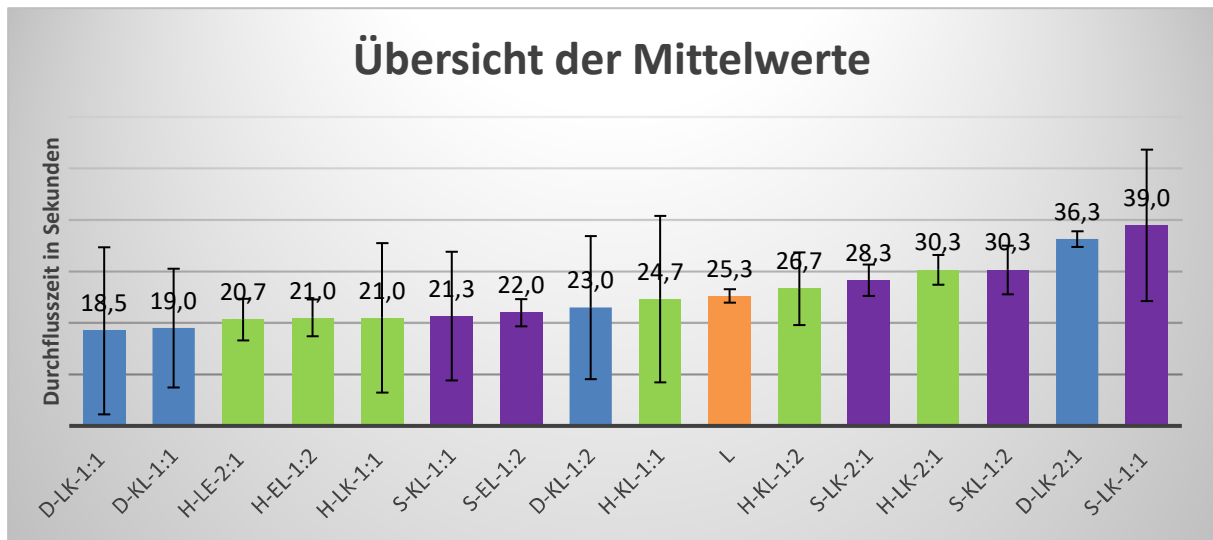


Abbildung 21 Übersicht der Mittelwerte aus den Messreihen (Farbkodierung der Messmethoden: Drei-Wege-Hahn (blau), Handschüttelung (grün), Shaker (lila), reines Lipiodol® Ultra-Fluid (orange); die beiden Mittelwerte aus D-LE-2:1 (132,3 s) und D-EL-1:2 (236,5 s) sind nicht abgebildet; eigene Darstellung)

In dieser Darstellung aus Abbildung 21 sind die Mittelwerte der einzelnen Versuchsreihen zusammenfassend in einem Diagramm aufgeführt und nach aufsteigendem Mittelwert geordnet. Die einzelnen Farben kodieren verschiedene Mischmethoden. Der orangene Balken stellt die Messreihe mit reinem Lipiodol® Ultra-Fluid dar, die blauen Balken repräsentieren Mischungen mit dem Drei-Wege-Hahn, die grünen Balken die Handschüttelung und die lila Balken die Shakermethode.

## 7 Diskussion

Die interventionelle Radiologie hat sich in den letzten Jahren dynamisch fortentwickelt und bietet neben diagnostischen Interventionen zahlreiche wertvolle therapeutische Behandlungsmöglichkeiten. Mittlerweile stehen für die Behandlung von primären Lebertumoren und Lebermetastasen neben der Chirurgie und Chemotherapie auch eine Reihe von lokoregionalen Optionen zur Verfügung, wozu die transarterielle Chemoembolisation zählt. In tumorversorgenden Gefäßen wird ein Mittel abgegeben, das zum einen Epirubicin als Chemotherapeutikum und zum anderen Lipiodol® Ultra-Fluid als Embolisat enthält. Epirubicin und Lipiodol® Ultra-Fluid sind zwei verschiedene Stoffe, die vor der Anwendung vermischt werden müssen, um das Chemoembolisat herzustellen. Ein Faktor, der zur Embolisation beiträgt, ist die Viskosität, wobei eine höhere Viskosität zu höheren Embolisationsraten führt und die Flüssigkeit sich aber gleichzeitig in dünnlumigen Gefäßen schlechter bewegen lässt (**Warakulle et al. 2003**). Daher ist es interessant, ob sich die Viskosität durch den Mischvorgang beeinflussen lässt.

Da die Viskosität der Emulsion zum einen für die Handhabung und zum anderen für die Okklusion entscheidend ist, sollte diese näher untersucht werden. Die Emulsion muss unterschiedlichen Anforderungen gerecht werden, da die Emulsion sich in dem feinen Gefäßnetz und in dem dünnlumigen Katheter gut bewegen lassen und dennoch zu einer effektiven Embolisation der Tumorarteriolen führen soll. Für die leichte Handhabung und das Einbringen am Zielort ist eine geringe Viskosität wünschenswert, für den Okklusionseffekt jedoch ist eine hohe Viskosität erforderlich. Direkt die Viskosität zu messen und einen genauen Wert zu bestimmen, war nicht das Ziel dieser Arbeit, sondern qualitative Unterschiede zwischen den Mischmethoden und -verhältnissen aufzudecken.

Die Hypothese, dass die verschiedenen Methoden keinen Einfluss auf die Viskosität haben, soll in dieser Arbeit bewiesen oder widerlegt werden. Viskositäts-unabhängige Ergebnisse wären insofern wünschenswert, als dass damit eine Minimierung möglicher Fehlerquellen für die praktische Arbeit in der interventionellen Radiologie gegeben wäre. Diese ist gleichbedeutend mit einer erheblichen Erleichterung des klinischen Arbeitsalltags.

Die Viskosität der Epirubicin-Lipiodol® Ultra-Fluid-Emulsion war Gegenstand der Forschung von Masada et al (**Masada et al. 2017**). Sie untersuchten die Auswirkungen bei Mischungen mit dem Drei-Wege-Hahn von Pumpgeschwindigkeit, Anzahl der Pumpvorgänge und des Verhältnisses von Lipiodol® Ultra-Fluid zu Epirubicin auf die Viskosität. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Viskosität bei einem Verhältnis von zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil Epirubicin höher als bei einem Verhältnis von eins zu eins ist. Außerdem stieg die Viskosität bei schneller Mischgeschwindigkeit an, die Anzahl der Pumpvorgänge hingegen hatte keinen Einfluss. Ein weiteres interessantes Resultat ihrer Arbeit war die Erkenntnis, dass die Viskosität der Emulsion mit der Zeit sinkt. Dabei wurde ein Zeitraum von 30 Minuten untersucht.

Im Unterschied dazu wurden im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich zum Drei-Wege-Hahn auch noch die Mischmethoden des Shakers und der Handschüttelung untersucht. Der Schwerpunkt der Arbeit lag dabei auf der Betrachtung verschiedener Konstellationen und deren qualitativer Unterschiede. Insgesamt wurden pro Versuchsreihe nur wenige Einzelversuche durchgeführt, welche aber bereits vorläufige Ergebnisse liefern konnten. Für ein abschließendes, statistisch signifikantes Ergebnis bedarf es aber einer größeren Menge an jeweiligen Teilversuchen.



## 7.1 Bewertung der Messergebnisse

Um die Verlässlichkeit der Messmethode bzw. des Versuchsaufbaus zu überprüfen, wurde zunächst die Durchlaufzeit von reinem Lipiodol® Ultra-Fluid bestimmt. Da es sich um eine reine Substanz mit demnach gleichbleibender Viskosität handelte und die äußeren Einflussfaktoren konstant gehalten wurden, wurde erwartet, dass sich auch dieselben Durchlaufzeiten ergeben. Die Messergebnisse der Versuchsreihe bestätigten diese Annahme. Alle vier Versuche ergaben ähnliche Werte, sie lagen zwischen 24 und 27 Sekunden, mit einem Mittelwert bei 25,3 Sekunden und einer Standardabweichung von 1,3 Sekunden.

### 7.1.1 Mischungsreihenfolge

Ein Ziel der Versuche war es, herauszufinden, ob die Mischungsreihenfolge einen Einfluss auf die Viskosität bzw. die Durchlaufzeit hat. Dazu wurde zunächst Lipiodol® Ultra-Fluid in physiologische Kochsalzlösung bzw. Epirubicin gegeben und anschließend in der nächsten Versuchsreihe in umgekehrter Reihenfolge. Es wurde erwartet, dass sich durch die Reihenfolge keine Unterschiede für die Durchlaufzeit ergeben. Die einzelnen p-Werte beim Vergleich der Versuchsreihen hinsichtlich der Mischungsreihenfolge ergaben die in Tabelle 7 aufgeführten Werte.

Kodierung der Versuchsreihe	p-Wert
D-LK-2:1 mit D-KL-1:2	0,24
H-LK-2:1 mit H-KL-1:2	0,468
S-LK-2:1 mit S-KL-1:2	0,582
D-LK-1:1 mit D-KL-1:1	0,943
H-LK-1:1 mit H-KL-1:1	0,758
S-LK-1:1 mit S-KL-1:1	0,188
D-LE-2:1 mit D-EL-1:2	0,446
H-LE-2:1 mit H-EL-1:2	0,92

**Tabelle 7 Vergleich der Messreihen mittels der p-Werte hinsichtlich der Reihenfolge (eigene Darstellung)**

In der Versuchsreihe D-LK-1:2 lag der Wert des dritten Versuchs mit 7 Sekunden unter den Werten der vorherigen zwei. Der Mittelwert von 23 Sekunden lag damit unter dem der Messung von D-LK-2:1 (Mittelwert 36 Sekunden). Der t-Test war dabei nicht signifikant ( $p > 0,05$ , siehe Tabelle 7), was bedeutet, dass es keinen Hinweis auf einen Einfluss der Mischungsreihenfolge gibt.

In Versuchsreihe H-KL-1:2 fiel wieder auf, dass der dritte Wert etwas kleiner war als die Ersten beiden. In der Versuchsreihe H-LK-2:1 ähnelten sich die einzelnen Messergebnisse. Es ergaben sich Mittelwerte von 30,3 (H-LK-2:1) bzw. 26,7 (H-KL-1:2) Sekunden. Der t-Test war bei diesen beiden Messreihen mit einem Wert von 0,468 (siehe Tabelle 7) nicht signifikant, was auf keinen Einfluss der Reihenfolge schließen lässt.

Die Zeiten der einzelnen Versuche von S-LK-2:1 und S-KL-1:2 zeigten eine Streuung zwischen 25 und 34 Sekunden, wobei der Streubereich von S-KL-1:2 der größere war, die Mittelwerte ähnelten sich mit 28,3 (S-LK-2:1) und 30,3 (S-KL-1:2) Sekunden. Der t-Test war dabei nicht signifikant ( $p > 0,05$ , siehe Tabelle 7), dieser lieferte somit keinen Hinweis auf einen Einfluss der Mischungsreihenfolge.

Bei den Ergebnissen der Messreihen D-LK-1:1 und D-KL-1:1 spielte die Dauer zwischen dem Mischen und der Durchführung des Versuches eine Rolle. Je größer die Zeit zwischen der Herstellung der Mischung und der Viskositätsbestimmung war, desto kleiner war der Wert der Durchlaufzeit bzw. der Viskosität. Dieses Muster bestätigte sich insofern, als dass beim dritten bzw. zweiten Messergebnis beider Messreihen Werte von 8 bzw. 7 Sekunden auftraten, nach dem Neumischen der Emulsion der Messwert wieder bei 29 (D-KL-1:1) bzw. 30 Sekunden (D-LK-1:1) lag und bei den nachfolgenden Versuchen wieder abnahm. Der p-Wert lieferte dabei keinen Anhaltspunkt für einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mischungsreihenfolge, da er über 0,05 lag (siehe Tabelle 7).

Auch in den Messreihen H-LK-1:1, H-KL-1:1, S-LK-1:1 und S-KL-1:1 führte sich das Phänomen fort, dass die gemessenen Zeiten kontinuierlich kleiner wurden. Bei H-LK-1:1 fielen die Messzeiten von 36 auf 7 Sekunden, bei H-KL-1:1 von 35 auf 6 Sekunden, bei S-LK-1:1 von 55 auf 26 Sekunden und bei S-KL-1:1 von 30 auf 7 Sekunden. Die p-Werte waren bei beiden Messreihenvergleichen nicht signifikant ( $p > 0,05$ , siehe Tabelle 7) und erbrachten somit keinen Hinweis auf einen Unterschied durch die Mischungsreihenfolge.

Die starke Abhängigkeit von der Dauer zwischen dem Mischen und dem Messen war bei den jeweiligen Versuchsreihen mit dem Mischungsverhältnis 1:2 (Ausnahme D-KL-1:2) nicht zu beobachten. Auch Masada et al kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass die Viskosität mit zunehmender Dauer nach dem Mischvorgang abnimmt (**Masada et al. 2017**). Hierauf soll in Kapitel 7.1.5 genauer eingegangen werden.

Im Versuch D-LE-2:1 waren die gemessenen Zeiten deutlich länger als in den vorherigen Versuchsreihen, sie lagen zwischen 120 und 142 Sekunden. Im Versuch D-EL-1:2 waren die Zeiten mit 445 und 440 Sekunden nochmals länger. Um dies genauer zu analysieren, erfolgten zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse eine neuerliche Herstellung der Lösung und zusätzlich ein Wechsel des Katheters. Danach lagen die gemessenen Zeiten wieder im Bereich derer aus den Ergebnissen von Lipiodol® Ultra-Fluid mit physiologischer Kochsalzlösung (28 und 33 Sekunden). Die sehr langen Zeiten konnten nicht reproduziert werden. Nach den Messungen von D-LE-2:1 wurde zunächst vermutet, dass die langen Durchlaufzeiten am Epirubicin als Mischungspartner liegen könnten. Damit wäre die Annahme, dass die Eigenschaften der Epirubicinlösung und die der physiologischen Kochsalzlösung ähnlich sind, falsch. Jedoch lagen die Werte nach der erneuten Herstellung der Emulsion und dem Wechseln des Katheters wieder im Korridor derer aus den Mischungen von Lipiodol® Ultra-Fluid mit physiologischer Kochsalzlösung, was für die Annahme der Ähnlichkeit der Eigenschaften der Epirubicinlösung und der physiologischen Kochsalzlösung sprach. Wodurch diese Durchflusszeiten möglicherweise hervorgerufen wurden, soll in Punkt 7.1.4 behandelt werden. Hinsichtlich der Auswirkung der Mischungsreihenfolge auf die Viskosität lieferte der Zweistichproben-t-Test keinen signifikanten Wert ( $p > 0,05$ , siehe Tabelle 7).

Die Mittelwerte der Versuche H-LE-2:1 und H-EL-1:2 ähnelten einander mit 20,7 (H-LE-2:1) und 21 Sekunden (H-EL-1:2). Auch hier traten die langen Durchflusszeiten nicht wieder auf. Der p-Wert war mit 0,92 nicht signifikant und ergab keinen Hinweis auf einen Einfluss der Mischungsreihenfolge. In der letzten Versuchsreihe S-EL-1:2 wurden ebenso keine so langen Durchflusszeiten wie in D-LE-2:1 oder D-EL-1:2 gemessen.

Die einzelnen p-Werte lagen allesamt über 0,05, was zu der Schlussfolgerung führt, dass es innerhalb der jeweiligen Versuchsreihen keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der

Mischungsreihenfolge gab. Dies passte zu der Erwartung, dass die Mischungsreihenfolge keinen Einfluss auf die Viskosität hat. Auch die Versuche von Masada et al. hatten das Ergebnis, dass die Reihenfolge des Mischvorganges unerheblich für die Viskosität ist (Masada et al. 2017).

### 7.1.2 Mischmethode

In dieser Arbeit wurden drei verschiedene Mischmethoden untersucht, der Drei-Wege-Hahn, die Handschüttelung und der Shaker. Es wurde erwartet, dass die Mischmethode keinen Einfluss auf die Durchlaufzeit bzw. die Viskosität hat. Die einzelnen p-Werte beim Vergleich der Versuchsreihen hinsichtlich der Mischmethode ergaben die in Tabelle 8 aufgeführten Werte.

Kodierung der Versuchsreihe	p-Wert
D-LK-2:1 mit H-LK-2:1	0,050
D-KL-1:2 mit H-KL-1:2	0,711
D-LK-1:1 mit H-LK-1:1	0,813
D-KL-1:1 mit H-KL-1:1	0,627
D-LK-2:1 mit S-LK-2:1	0,027
D-KL-1:2 mit S-KL-1:2	0,478
D-LK-1:1 mit S-LK-1:1	0,127
D-KL-1:1 mit S-KL-1:1	0,801
H-LK-2:1 mit S-LK-2:1	0,456
H-KL-1:2 mit S-KL-1:2	0,510
H-LK-1:1 mit S-LK-1:1	0,206
H-KL-1:1 mit S-KL-1:1	0,792
D-EL-1:2 mit H-EL-1:2	0,168
D-EL-1:2 mit S-EL-1:2	0,169
H-EL-1:2 mit S-EL-1:2	0,718

Tabelle 8 Vergleich der Messreihen mittels der p-Werte hinsichtlich der Mischmethode (eigene Darstellung)

Der p-Wert beim Vergleich der Versuchsreihen D-LK-2:1 mit H-LK-2:1 war signifikant ( $p=0,05$ , siehe Tabelle 8) und lässt damit nicht die Aussage zu, dass die Methode keinen Unterschied macht. Für einen endgültigen Schluss muss man diese Messreihen mit mehr Teilversuchen wiederholen. Außerdem war der p-Wert beim Vergleich der Versuchsreihen D-LK-2:1 mit S-LK-2:1 signifikant ( $p<0,05$ , siehe Tabelle 8) und lässt auf einen sich ergebenden Unterschied durch die Mischmethode schließen. Es fällt auf, dass in beiden Fällen die Versuchsreihe D-LK-2:1 beteiligt ist.

Die anderen p-Werte lagen über 0,05 (siehe Tabelle 8), so, dass es keinen Hinweis auf einen Einfluss der Mischungsmethode auf die Viskosität gibt. Dies deckt sich mit den Erwartungen. Es kann daraus geschlussfolgert werden, dass die drei Methoden zu vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich der Viskosität führen und alle in der praktischen Anwendung gewählt werden können. Somit kann der jeweilige Anwender im klinischen Alltag selbst entscheiden, welche Methode er bevorzugt. Es sollten zur Entscheidung eher Betrachtungen wie etwa die Hygiene oder die Praktikabilität herangezogen werden.

### 7.1.3 Mischungsverhältnis

Die Emulsionen wurden sowohl im Verhältnis 2:1 als auch 1:1 hergestellt, wobei erwartet wurde, dass sich hieraus keine Unterschiede für die Durchlaufzeit bzw. die Viskosität ergeben. Die einzelnen p-Werte beim Vergleich der Versuchsreihen hinsichtlich des Mischungsverhältnisses ergaben die in Tabelle 9 aufgeführten Werte.

Kodierung der Versuchsreihe	p-Wert
D-LK-2:1 mit D-LK-1:1	0,035
D-KL-1:2 mit D-KL-1:1	0,697
H-LK-2:1 mit H-LK-1:1	0,389
H-KL-1:2 mit H-KL-1:1	0,857
S-LK-2:1 mit S-LK-1:1	0,344
S-KL-1:2 mit S-KL-1:1	0,328

Tabelle 9 Vergleich der Messreihen mittels der p-Werte hinsichtlich des Mischungsverhältnisses (eigene Darstellung)

Beim Vergleich der Mischungsverhältnisse lag der p-Wert von D-LK-2:1 mit D-LK-1:1 bei 0,035 (siehe Tabelle 9) und damit unter 0,05, was bedeutet, dass das Verhältnis wahrscheinlich einen Unterschied machte. Die übrigen p-Werte waren nicht signifikant ( $p > 0,05$ , siehe Tabelle 9) und das Verhältnis führte zu keinen Unterschieden beim Vergleich der Versuchsreihen. Dieses Ergebnis wurde zu Beginn der Versuche vermutet, widerspricht jedoch dem Ergebnis von Masada et al. Masada et al hatten herausgefunden, dass ein Mischungsverhältnis von 2:1 (Lipiodol: Epirubicin) zu einer höheren Viskosität führt, als ein Mischungsverhältnis von 1:1 (Masada et al. 2017).

Jedoch traten die sehr kurzen Durchlaufzeiten von ca. 7 Sekunden beim Verhältnis eins zu eins häufiger auf als beim Verhältnis zwei zu eins. Bei zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil physiologischer Kochsalzlösung trat dieses Phänomen einmal auf (beim Versuch D-KL-1:2), bei einem Teil Lipiodol® Ultra-Fluid und einem Teil physiologischer Kochsalzlösung trat dieses Phänomen 6 Mal auf (bei den Versuchen D-LK-1:1, D-KL-1:1, H-LK-1:1 und S-KL-1:1) und lässt somit die Tendenz erkennen, dass bei diesem Mischungsverhältnis leichter geringere Viskositäten entstehen.

### 7.1.4 Messzeiten von D-LE-2:1 und D-EL-1:2

In der Auswertung der Messergebnisse fiel auf, dass die Datenspanne insgesamt von 6 bis 445 Sekunden reichte. Auffallend war, dass die Ausreißer nach unten mit ca. 7 Sekunden nur bei Mischungen von Lipiodol® Ultra-Fluid mit physiologischer Kochsalzlösung und die Ausreißer nach oben mit bis zu 445 Sekunden nur bei den ersten Messungen von Mischungen von Lipiodol® Ultra-Fluid mit Epirubicin auftraten.

Bei zwei der durchgeführten Versuchsreihen ergaben sich deutlich längere Messzeiten als bei den übrigen Messungen. Dies ereignete sich nach dem Mischen mit dem Drei-Wege-Hahn und dem Verhältnis ein Teil Epirubicin zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid bei zwei Messungen in Folge (D-LE-2:1 und D-EL-1:2). Jedoch konnten nach dem Wechseln des Katheters und dem Neumischen der Emulsion die Ergebnisse nicht reproduziert werden und die Zeiten lagen wiederum bei 28 und 33 Sekunden. Weshalb es bei diesen beiden Messungen zu deutlich längeren Messzeiten kam, die weder reproduziert werden konnten noch bei nachfolgenden Messungen auftraten, ist bisher nicht klar. Es könnte an der längeren Verwendung des Katheters liegen, der normalerweise nur für sehr wenige Chemoembolisationen bei einem Patienten

verwendet wird und der somit bei einer Sitzung weniger Kontakt mit der Emulsion hat. Jedoch stellt dies nur eine Hypothese dar und sollte näher überprüft werden.

Der Katheter wurde vor jeder neuen Messung gereinigt, jedoch ist zur Reinigung lediglich die Druckluft der Hochdruckspritze verwendet worden. Es ist möglich, dass diese Form der Reinigung ungenügend war und Restbestände im Katheter verblieben. Eine bessere Methode, um das Kapillarviskosimeter zu reinigen, wäre bspw. eine Mischung aus Salzsäure und Wasserstoffperoxid zu verwenden.

### 7.1.5 Abnahme der Viskosität mit der Zeit

In der Auswertung der Messergebnisse fiel auf, dass der Bereich der gemessenen Durchlaufzeiten von 6 bis 445 Sekunden reichte. Möglicherweise ändert die Emulsion ihr Verhalten durch Prozesse. Auffallend war, dass die Ausreißer nach unten um die 7 Sekunden nur bei Mischungen von Lipiodol® Ultra-Fluid mit physiologischer Kochsalzlösung und die Ausreißer nach oben mit bis zu 445 Sekunden nur bei den ersten Messungen von Mischungen von Lipiodol® Ultra-Fluid mit Epirubicin auftraten.

In den Versuchen zeigten sich mitunter Messwerte mit sehr geringem Betrag. In verschiedenen Messreihen wurden Werte bis zum vollständigen Durchfließen des Systems von nur 6 bis 8 Sekunden gemessen, dies bei insgesamt sieben Messungen. Bei genauerer Betrachtung ließ sich im Auftreten der kurzen Messzeiten eine Systematik erkennen, da häufig der dritte Messwert von insgesamt dreien der kürzeste war. Dieses Phänomen lässt vermuten, dass die Viskosität der Emulsion mit der Zeit abnimmt.

Auch Masada et al hatten bei ihren Experimenten unter anderen das Ergebnis, dass die Viskosität der Emulsion in den ersten 30 Minuten nach dem Mischvorgang abnimmt (**Masada et al. 2017**). Auch im Rahmen dieser Arbeit wurde das Phänomen beobachtet, dass mitunter sehr kurze Durchlaufzeiten gemessen wurden. Zunächst wurde dieses Erscheinungsbild für eine Ausnahme gehalten, aber die kurzen Messzeiten wiederholten sich regelmäßig. Insgesamt traten sieben Messwerte zwischen 6 und 8 Sekunden auf und dies bei allen drei Mischungsmethoden, dem Drei-Wege-Hahn, der Handschüttelung und dem Shaker. Dieses Ergebnis zeigte sich bei den Messungen D-KL-1:2, D-LK-1:1, D-KL-1:1, H-LK-1:1, H-KL-1:1 und S-KL-1:1, wobei die Shakermethode die wenigsten Zeitabnahmen lieferte. Auffällig war, dass die kurzen Zeiten sich nie bei der ersten Messung ergaben, sondern bis auf einmal immer bei der dritten. Es verging also seit dem Mischen die längste Zeit. Bei zwei Messungen wurde die Mischung nach einer kurzen Messzeit mit der gleichen Methode nochmals neu hergestellt, die kurze Dauer konnte nicht sofort bei der ersten Messung reproduziert werden, jedoch bei der dritten Messung mit dieser neuen Emulsion. Diese Beobachtungen zeigen dieselbe Tendenz wie die Ergebnisse von Masada et al, dass die Viskosität mit der Zeit abnimmt. Jedoch wurde bei dieser Arbeit die Dauer vom Mischen bis zum Messen nicht protokolliert, somit können die Daten nicht exakt mit denen von Masada et al verglichen werden (sie hatten einen Zeitraum von 30 Minuten betrachtet).

### 7.1.6 Mischungsgeschwindigkeit und Pumphäufigkeit

Zudem konnten Masada et al zeigen, dass die Mischungsgeschwindigkeit einen Einfluss auf die Viskosität hat. Sie mischten mit dem Drei-Wege-Hahn mit einem Spritzenhub pro Sekunde und mit zwei Hüben pro Sekunden und kamen zu dem Schluss, dass die Viskosität mit der Mischungsgeschwindigkeit steigt. Der Einfluss der Mischungsgeschwindigkeit stand nicht im Fokus dieser Arbeit und es können somit diesbezüglich keine Aussagen getroffen werden, es sollten weitere Untersuchungen in einer anderen Arbeit folgen. Möglicherweise liefert dieses

Ergebnis eine Erklärung für die längeren Zeiten von S-LK-1:1, D-LE-2:1 und D-EL-1:2. In S-LK-1:1 wurde der Shaker etwas länger als in den anderen Messungen betrieben. Jedoch wurde hier nur die Dauer des Mischens verlängert und nicht auf einer höheren Stufe gemischt, somit war in der Regel mit keiner höheren Mischungsgeschwindigkeit zu rechnen. Da beim Mischen mit dem Drei-Wege-Hahn bei D-LE-2:1 und D-EL-1:2 das Augenmerk nicht auf der Mischungsgeschwindigkeit lag, kann auch diese Hypothese nicht weiter erörtert werden.

Außerdem hatten die Experimente von Masada et al das Ergebnis, dass sich die Pumphäufigkeit beim Drei-Wege-Hahn nicht auf die Viskosität auswirkt, sie hatten zehn Pumphübe mit 20 Pumphüben verglichen. Hierzu wurden in dieser Arbeit keine Messungen vorgenommen. Betrachtet man die erste Messung aus S-LK-1:1 unter diesem Aspekt, so führte das längere Mischen eher zu einer höheren Pumphäufigkeit als zu einer höheren Pumpgeschwindigkeit und die Ergebnisse von Masada et al bieten demnach keinen Erklärungsansatz für diese Messzeit.

### 7.1.7 Messabweichungen

Die Messabweichung stellt die Differenz zwischen dem gemessenen Wert und dem tatsächlichen Wert dar. Messabweichungen können entweder systematischer oder zufälliger Natur sein, wobei der systematische Anteil null werden kann, der zufällige hingegen nicht.

Systematische Messabweichung haben ihre Ursache etwa in falsch geeichten Messgeräten oder äußeren atmosphärischen Einflüssen, sie bewirken eine generelle einseitige Abweichung der Messergebnisse von einem angenommenen wahren Messwert (**Krieger 2011**). Da in dieser Arbeit ein rein qualitativer Vergleich verschiedener Messvarianten durchgeführt wurde, sind systematische Fehler ohne Bedeutung für die Aussagekraft der Messergebnisse, da nur die Relation der Messwerte zueinander von Interesse ist, nicht aber deren absolute Größe.

Zudem wurde darauf geachtet, dass die theoretischen Voraussetzungen, um über die Durchlaufzeit auf die Viskosität schließen zu können erfüllt wurden. Es wurde darauf geachtet, dass verschiedene Faktoren, wie die Temperatur und der Druck, welche Einfluss auf die Viskosität nehmen, während der Versuche konstant blieben und so möglichst keine unterschiedlichen Einflüsse auf die Resultate einwirkten. Damit über die Durchlaufzeit auf die Viskosität geschlossen werden kann, muss das Hagen-Poiseuille-Gesetz gelten. Für die Gültigkeit des Hagen-Poiseuille-Gesetz wiederum sind verschiedene Voraussetzungen notwendig. Dazu zählen eine laminare Strömung und eine homogene Flüssigkeit, welche zu den Newtonschen Fluiden gehört. Diese Bedingungen wurden bei den Versuchen als erfüllt betrachtet, auf diesen Aspekt soll in Punkt 7.2 genauer eingegangen werden. Da auf gleiche Versuchsbedingungen geachtet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass hieraus keine Messabweichungen entstanden sind.

Neben den systematischen Fehlern können auch zufällige Fehler auftreten, diese beeinflussen die Präzision der Messung. Deren Charakteristikum ist die Streuung der Messergebnisse gegenüber dem Erwartungswert der Messung, sie nehmen sowohl größere als auch kleinere Werte an als dieser und streuen im Betrag der Abweichung. Mit zunehmendem Betrag der Abweichung vom Erwartungswert werden die zufälligen Fehler stochastisch wahrscheinlicher, dabei nehmen sie den Verlauf der Gaußschen Glockenkurve an, sie entstehen durch zufällige Einflüsse im Messumfeld. Zufällige Fehler lassen sich über die Anzahl der Messungen und deren Mittelwertbildung minimieren.

Ein beispielsweise ungenaues Ablesen eines Messgerätes führt zu einem zufälligen Fehler. Da die Zeit in diesen Versuchen sekundengenau abgelesen wurde, beträgt der zufällige Fehler +/- 0,5 Sekunden und ist damit in der Genauigkeit der Messanzeige begründet.

Werte, die sich grob von dem Streubereich der sonstigen Messwerte unterscheiden, werden als Ausreißer bezeichnet. Deren Auftreten ist bei empirischen Messungen nicht ausgeschlossen. Zu prüfen ist, ob es sich um valide Messergebnisse oder um grobe Messfehler handelt. Ursache können ungewöhnliche Einflüsse sein. In den Versuchen dieser Arbeit fallen vor allem die Werte der Messung mit der Emulsion aus Lipiodol® Ultra-Fluid und Epirubicin mit der Mischmethode des Drei-Wege-Hahns auf, denn diese liegen zwischen 28 und 445 Sekunden (siehe Punkt 6.4.1 mit den Versuchen D-LE-2:1 und D-EL-1:2). Ob bei diesen Messergebnissen tatsächlich Ausreißer vorlagen, ob es sich um einen Messfehler handelte, oder ob diese Ergebnisse auf Grund anderer Einflüsse entstanden, ist zu überdenken. Da nach dem Wechseln des Katheters und erneutem Mischen der Emulsion keine Reproduktion der Zeiten erfolgte, legt dies die Überlegung anderer Einflüsse nahe. Hierauf wird im Punkt 7.1.4 näher eingegangen.

### 7.1.8 Güte der Messmethode

Der wissenschaftliche Gehalt einer empirischen Messung bemisst sich insbesondere anhand der Hauptgütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität. Die Objektivität, als Unabhängigkeit der Messergebnisse vom Beobachter, ist vorwiegend gewahrt, da die Versuchsdurchführung beobachterneutral ist. Lediglich das Ablesen der Zeit erfolgte im üblichen menschlichen Reaktionsbereich im Streubereich von ca. einer Sekunde. Zudem konnte die Zeit mit dem Messinstrument auf eine Sekunde genau erfasst werden.

Die Reliabilität beschreibt die Wiederholbarkeit von Messergebnissen bei identischer Versuchsdurchführung und identischen Umgebungsvariablen wie zum Beispiel atmosphärischen Einflüssen. Vorliegend wurde zur Überprüfung der Geeignetheit des Messaufbaus hinsichtlich der Reliabilität zu Beginn eine Mehrfache Wiederholungsmessung mit reinem Lipiodol® Ultra-Fluid durchgeführt. Dabei zeigte sich die grundsätzliche Geeignetheit der Versuchsanordnung für zuverlässige Messergebnisse.

Die Validität gibt Aufschluss über die Belastbarkeit der Messergebnisse, das heißt in wie fern sie den tatsächlichen Wert einer Messgröße widerspiegeln. In dieser Arbeit standen qualitative Unterschiede zwischen unterschiedlichen Messmethoden und -substanzen im Fokus der Betrachtung, deshalb folgt aus der Reliabilität der Messung die Validität der qualitativen Unterschiede.

Die Wahl der Versuchsanzahl je Messkonfiguration wurde in Anlehnung an die Praxis mit jeweils drei Durchläufen gewählt. Gleichwohl nähert sich das arithmetische Mittel der Messergebnisse mit zunehmender Anzahl von Wiederholungsmessungen asymptotisch an den Erwartungswert an. Der Schwerpunkt der Arbeit lag dabei auf der Betrachtung verschiedener Konstellation und deren qualitativer Unterschiede. Insgesamt wurden pro Versuchsreihe nur wenige Einzelversuche durchgeführt, welche aber bereits vorläufige Ergebnisse liefern konnten. Für ein abschließendes, statistisch signifikantes Ergebnis bedarf es jedoch einer größeren Menge an jeweiligen Teilversuchen.

## 7.2 Hydraulische Aspekte

### 7.2.1 Empirische Verifizierung der theoretischen Vorüberlegungen

In diesem Punkt soll näher darauf eingegangen werden, welche theoretischen Voraussetzungen erfüllt sein müssen, um über die Durchlaufzeit auf die Viskosität schließen zu können und deren empirische Verifizierung.

Da verschiedene Faktoren, wie die Temperatur und der Druck, Einfluss auf die Viskosität nehmen, wurde darauf geachtet, dass diese während der Versuche konstant blieben und so möglichst keine unterschiedlichen Einflüsse auf die Resultate einwirkten. Damit über die Durchlaufzeit auf die Viskosität geschlossen werden kann, muss das Hagen-Poiseuille-Gesetz gelten. Für die Gültigkeit des Hagen-Poiseuille-Gesetz wiederum sind verschiedene Voraussetzungen notwendig. Dazu zählen eine laminare Strömung und eine homogene Flüssigkeit, welche zu den Newtonschen Fluiden gehört. Diese Bedingungen wurden bei den Versuchen als erfüllt betrachtet.

Die Versuche wurden unter einem konstanten Druck von 4 bar durchgeführt. Verwendet wurde dafür eine Spritze mit Manometer, die Everest 30 Survival Kit, welche zur leichteren Applikation des Drucks mit einem Drei-Wege-Hahn versehen wurde. Zwischengeschaltet wurde ein Vorratsschlauch (Combidyn Druckschlauch), in den die jeweiligen Mischungen eingefüllt wurden. Das Ende des Versuchsaufbaus bildete der Katheter (Terumo Progreat Micro System) mit anschließendem Auffangbehälter.

Durch den Mischvorgang entstand eine homogene Emulsion. Da Wasser und auch die meisten Öle zu den Newtonschen Fluiden zählen, wurde dies auch bei Lipiodol® Ultra-Fluid und Epirubicin bzw. physiologischer Kochsalzlösung angenommen (**Bohl und Elmendorf 2005**). Lipiodol® Ultra-Fluid besteht überwiegend aus Mohnöl (**Guerbet 2018b**) und physiologische Kochsalzlösung als auch Epirubicin bestehen größtenteils aus Wasser (**Gelbe Liste 2019**).

Außerdem wurde von einer laminaren Strömung im Modell ausgegangen. Eine laminare Strömung stellt die Grundlage für die Gültigkeit des Hagen-Poiseuille-Gesetzes dar, mit welchem über die Durchlaufzeit die Viskosität berechnet werden kann. Die Reynoldszahl, die ab einem kritischen Wert von ca. 2320 das Auftreten von turbulenten Strömungen wahrscheinlich macht, wird durch die Größen Fließgeschwindigkeit, Länge des Rohrs, Dichte des Fluids und dessen Viskosität bestimmt. Die Reynoldszahl steigt bei hohen Fließgeschwindigkeiten, bei Zunahme der Länge des Rohres und bei Zunahme der Dichte, sie nimmt wiederum bei höherer Viskosität geringere Werte an. Die Länge des Terumo Progreat Katheters beträgt ca. 1,41m, die Dichte von Lipiodol® Ultra-Fluid beträgt bei 20°C 1,28 g/ml bzw.  $1,28 \cdot 10^3 \text{ kg/m}^3$  (**Gelbe Liste 2018b**). Die Epirubicinlösung besteht größtenteils aus physiologischer Kochsalzlösung und demnach beträgt deren Dichte  $2,16 \cdot 10^3 \text{ kg/m}^3$  (**Bartholomé 1987**). Die verwendete Emulsion entstand aus Lipiodol® Ultra-Fluid und physiologischer Kochsalzlösung bzw. Epirubicinlösung, daher lag die tatsächliche Dichte der Emulsion zwischen den Dichten der Ausgangssubstanzen. Für die hypothetischen Überlegungen zur Reynoldszahl wurde der Wert der höheren Dichte genommen. Zudem beträgt die Viskosität von Lipiodol® Ultra-Fluid laut den Herstellerangaben von Guerbet bei 37°C 0,025 kg/ms



$$Re = \frac{v\rho}{\eta}$$

Re	Reynoldszahl	(-)
v	Geschwindigkeit	$\frac{m}{s}$
l	Länge	m
$\rho$	Dichte	$\frac{kg}{m^3}$
$\eta$	Dynamische Viskosität	$\frac{N * s}{m^2}$

Berechnet man nun nach der obenstehenden Formel die Reynoldszahl, ergibt sich ohne die Hinzunahme der Geschwindigkeit ein reiner Zahlenwert von 72. Damit nun die Reynoldszahl die kritische Schwelle von 2320 überschreitet, müsste die Geschwindigkeit mehr als 32 m/s betragen, bzw. die gemessene Zeit zum Durchfließen des Systems unter 0,04 Sekunden liegen. Davon wurde im Vorfeld jedoch nicht ausgegangen und eine laminare Strömung erwartet, da zusätzlich für die hypothetischen Überlegungen vom ungünstigeren Fall bezüglich der Dichte ausgegangen wurde. Zudem gab es im Katheter keine Verzweigungen des Lumens, die als Störfaktoren die laminare Strömung ebenfalls unterbrechen könnten.

Die Temperatur blieb ebenfalls konstant, die Versuche fanden bei Raumtemperatur statt. Für die Applikation des Drucks wurde die Hochdruckspritze Everest 30 Survival Kit verwendet und stets derselbe Druck von 4 bar eingestellt. Dieser Druck erzeugte die Kraft, die die Emulsionen im Katheter zum Fließen brachte.

Da die Dichte eine Materialkonstante ist, wurde davon ausgegangen, dass sie sich vor allem auf Grund der Voraussetzungen der konstanten Temperatur und des konstanten Drucks nicht änderte. Die Faktoren der Temperatur und des Drucks nehmen Einfluss auf die Dichte, denn die Dichte sinkt bei höheren Temperaturen und geringeren Drücken. Die Dichte hat wiederum einen Einfluss auf die Viskosität, da dichte Flüssigkeiten eine höhere Viskosität aufweisen als weniger dichte.

Insgesamt wurden die Voraussetzungen für die Gültigkeit des Hagen-Poiseuille-Gesetzes als erfüllt betrachtet, um über die gemessene Durchlaufzeit Aussagen über die Viskosität treffen zu können. Generell kann man sagen, dass eine längere Durchlaufzeit für eine höhere Viskosität spricht und eine kürzere Durchlaufzeit bei geringerer Viskosität gemessen wird. Bei Auflösen der Gleichung des Hagen-Poiseuille-Gesetzes nach der Viskosität ergibt sich folgender Term, welcher die Grundlage dieser Aussage bildet, da sich die Zeit  $t$  im Zähler des Bruchs befindet. Die übrigen Variablen des Terms Volumen, Radius, Druck und die Länge blieben bei den Versuchen unverändert.

$$\eta = \frac{\pi r^4 (\Delta p) t}{V l}$$

V	Volumen	m <sup>3</sup>
t	Zeit	s
r	Radius	m
$\eta$	Dynamische Viskosität	$\frac{N \cdot s}{m^2}$
p	Druck	Pa
l	Länge	m

### 7.2.2 Reynoldszahl

Da die Reynoldszahl im Vorfeld nicht exakt errechnet werden konnte, wurden für die theoretischen Überlegungen hypothetische Werte verwendet.

$$Re = \frac{v l \rho}{\eta}$$

Re	Reynoldszahl	(-)
v	Geschwindigkeit	m/s
l	Länge	m
$\rho$	Dichte	$\frac{kg}{m^3}$
$\eta$	Dynamische Viskosität	$\frac{N \cdot s}{m^2}$

Da in den Versuchen die Durchflusszeit gemessen wurde, wurde zunächst der reine Zahlenwert aus der Länge, der Dichte und der Viskosität berechnet und anhand diesem auf die notwendige Geschwindigkeit geschlossen, mit der der kritische Wert der Reynoldszahl überschritten wird. Das Ergebnis war, dass die Geschwindigkeit bei über 32 m/s bzw. die Durchflusszeit bei unter 0,04 s liegen müsste.

Nach Durchführung der Versuche, kann diese Annahme bestätigt werden, da selbst die sehr kurzen Durchflusszeiten nicht unter 6 Sekunden lagen. Jedoch wurden für die hypothetischen Überlegungen Werte verwendet, die in den konkreten Versuchen möglicherweise einen anderen Betrag hatten. Ausgenommen hiervon ist die Länge des Katheters, da diese von äußeren Einflüssen unabhängig ist. Auf die Viskosität und die Dichte jedoch hat bspw. Die Temperatur einen Einfluss, beide nehmen mit steigender Temperatur ab. In den Herstellerangaben wird die Dichte für die Temperatur von 20°C und die Viskosität für die Temperatur von 37°C angegeben, die Versuche wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zudem wurden für die Dichte und die Viskosität die Werte für Lipiodol® Ultra-Fluid herangezogen, da jedoch Lipiodol® Ultra-Fluid

mit physiologischer Kochsalzlösung bzw. Epirubicinlösung vermischt wurde, lagen die tatsächlichen Werte am ehesten unter denen der theoretischen Überlegungen. Betrachtet man die Gleichung der Reynoldszahl, erkennt man, dass eine niedrigere Dichte zu einer niedrigeren Reynoldszahl und eine geringere Viskosität zu einer höheren Reynoldszahl führen und sich somit am Zahlenwert möglicherweise keine nennenswerten Änderungen ergeben. Abschließend kann diese Behauptung aber nicht belegt werden, da in den Versuchen weder die konkreten Werte der Dichte noch die der Viskosität bestimmt wurden. Da jedoch die kleinste gemessene Durchflusszeit um zwei Zehnerpotenzen über der kritischen Zeit lag, erscheint die Möglichkeit, dass die kritische Zeit in den konkreten Fällen unterschritten wurde, als unplausibel und die Vorgehensweise, über die gemessene Durchflusszeit qualitative Unterschiede der Viskosität festzustellen, als legitim.

### 7.2.3 Newtonsche Fluide

Das Experiment wurde *in vitro* durchgeführt und damit für den theoretischen Hintergrund die Annahme eines Newtonschen Fluids getroffen. Blut jedoch zählt auf Grund der Asymmetrie der Erythrozyten zu den nicht-Newtonschen Fluiden (**Saqr et al. 2018**). Da die Emulsion im Klinikalltag im Blutgefäßsystem wirkt, ist es durchaus möglich, dass sich die Viskosität der Emulsion *in vivo* ändert. Allerdings war das Ziel dieser Arbeit keine exakte *in vivo* Bestimmung der Viskosität, sondern der qualitative Vergleich verschiedener Mischmethoden, -reihenfolgen und -verhältnissen.

## 8 Zusammenfassung

Die interventionelle Radiologie bietet wertvolle Behandlungsmöglichkeiten bei der Diagnostik und Therapie verschiedener Tumorerkrankungen, wie beispielsweise die transarterielle Chemoembolisation bei primären Lebertumoren oder Lebermetastasen. Hierbei erfolgt die Zerstörung der Krebszellen über zwei verschiedene Mechanismen, direkt zytotoxische Effekte und anoxische Effekte. Dazu wird eine Emulsion verwendet, welche aus zwei verschiedenen Stoffen gewonnen wird, dem Chemotherapeutikum Epirubicin und dem Embolisat Lipiodol® Ultra-Fluid. Epirubicin führt zu den zytotoxischen Effekten auf die Tumorzellen und das Lipiodol® Ultra-Fluid zu den anoxischen Effekten durch die Okklusion der den Tumor versorgenden Gefäße.

Im Fokus dieser Arbeit stand die für die Okklusion wichtige Viskosität der Emulsion. Es existieren unterschiedliche Möglichkeiten, um die Emulsion herzustellen, wie verschiedene Mischungsverhältnisse, Mischungsreihenfolgen und Mischungsmethoden. Hinsichtlich des Mischungsverhältnisses wurden die Varianten Lipiodol® Ultra-Fluid zu Epirubicin (bzw. physiologischer Kochsalzlösung woraus Epirubicin hauptsächlich besteht) im Verhältnis zwei zu eins und im Verhältnis eins zu eins untersucht. Es wurden Versuche gemacht, bei denen Lipiodol® Ultra-Fluid in Epirubicin (bzw. physiologische Kochsalzlösung) gegeben wurde und in umgekehrter Reihenfolge. Als Mischungsmethoden wurden drei verschiedene gewählt, der Drei-Wege-Hahn, die Handschüttelung und der Shaker. Mit einem geeigneten Versuchsaufbau wurde die Durchflusszeit der jeweiligen Emulsion durch das System gemessen, wobei durch die Einhaltung verschiedener Bedingungen über die Durchlaufzeit auf die Viskosität geschlossen werden kann.

Ziel dieser Arbeit war nicht, konkrete Werte der Viskosität zu bestimmen, sondern qualitative Unterschiede herauszufinden, welche durch die verschiedenen Variationen (Mischungsreihenfolge, -verhältnis und -methode) zustande kamen. Es wurde erwartet, dass die oben beschriebenen Mischungsvariationen keinen Einfluss auf die Durchlaufzeit und damit die Viskosität nehmen. Insgesamt bestätigten die Versuchsergebnisse diese Erwartung und sprechen dafür, dass der Anwender in der klinischen Praxis selber entscheiden kann, welche Methode er wählt, ohne dabei Auswirkungen auf die Viskosität und damit die Okklusion zu nehmen. Das Hauptanliegen dieser Arbeit war eine reproduzierbare und einfache Methodik zu entwickeln, um die Viskosität von Emulsionen für die Chemoembolisation semiquantitativ abschätzen zu können. In „Proof of Principle“ Untersuchungen wurde gezeigt, dass dies möglich ist. Versuche mit einer größeren Zahl von Einzelversuchen sind erforderlich, um diese Ergebnisse statistisch abzusichern.

## 9 Literaturverzeichnis

Abdalla, Eddie K.; Vauthey, Jean-Nicolas; Ellis, Lee M.; Ellis, Vickie; Pollock, Raphael; Broglio, Kristine R. et al. (2004): Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. In: *Annals of Surgery* 239 (6), S. 818–827. DOI: 10.1097/01.sla.0000128305.90650.71.

Akola, J.; Jones, R. O.; Kohara, S.; Usuki, T.; Bychkov, E. (2010): Density variations in liquid tellurium. Roles of rings, chains, and cavities. In: *Phys. Rev. B* 81 (9), S. 863. DOI: 10.1103/PhysRevB.81.094202.

Alba, Esther; Valls, Carlos; Dominguez, Juan; Martinez, Laura; Escalante, Elena; Lladó, Laura; Serrano, Teresa (2008): Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation. In: *AJR. American journal of roentgenology* 190 (5), S. 1341–1348. DOI: 10.2214/AJR.07.2972.

Albert, Marissa; Kiefer, Matthew V.; Sun, Weijing; Haller, Daniel; Fraker, Douglas L.; Tuite, Catherine M. et al. (2011): Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. In: *Cancer* 117 (2), S. 343–352. DOI: 10.1002/cncr.25387.

Aloia, Thomas A.; Vauthey, Jean-Nicolas; Loyer, Evelyne M.; Ribero, Dario; Pawlik, Timothy M.; Wei, Steven H. et al. (2006): Solitary colorectal liver metastasis. Resection determines outcome. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 141 (5), 460-6; discussion 466-7. DOI: 10.1001/archsurg.141.5.460.

An, Jie; Sheikh, M. Saeed (2017): Toxicology of Trastuzumab. An Insight into Mechanisms of Cardiotoxicity. In: *Current cancer drug targets*. DOI: 10.2174/1568009618666171129222159.

Andrade, E. da C.N. (2009): XLI. A theory of the viscosity of liquids.—Part I. In: *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 17 (112), S. 497–511. DOI: 10.1080/14786443409462409.

Attia, Sabry M.; Ahmad, Sheikh F.; Ansaria, Mushtaq A.; Nadeem, Ahmed; Al-Shabanah, Othman A.; Al-Harbi, Mohammed M.; Bakheet, Saleh A. (2016): Utility of Dexrazoxane for the Attenuation of Epirubicin-Induced Genetic Alterations in Mouse Germ Cells. In: *PloS one* 11 (9), e0163703. DOI: 10.1371/journal.pone.0163703.

Baars, W. J.; Hutchins, N.; Marusic, I. (2017): Reynolds number trend of hierarchies and scale interactions in turbulent boundary layers. In: *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences* 375 (2089). DOI: 10.1098/rsta.2016.0077.

Baere, Thierry de; Deschamps, Frederic; Teriitheau, Christophe; Rao, Pramod; Conengrapt, Kenneth; Schlumberger, Martin et al. (2008): Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads. Preliminary results. In: *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 19 (6), S. 855–861. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.01.030.

Balzer; Schwalbe; Cubranic (2011): Transarterielle Chemoembolisation von primären und sekundären Lebertumoren. In: *Radiopraxis* 4, S. 225–236. DOI: 10.1055/s-0031.

Bartholomé, Ernst (Hg.) (1987): Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie. Weinheim/Bergstr.: Verl. Chemie.

- Basile, Antonio; Carrafiello, Gianpaolo; Ierardi, Anna Maria; Tsetis, Dimitrios; Brountzos, Elias (2012): Quality-improvement guidelines for hepatic transarterial chemoembolization. In: *Cardiovascular and interventional radiology* 35 (4), S. 765–774. DOI: 10.1007/s00270-012-0423-z.
- Berber, Eren; Pelley, Robert; Siperstein, Allan E. (2005): Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver. A prospective study. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (7), S. 1358–1364. DOI: 10.1200/JCO.2005.12.039.
- Blaschek, W.; Blaschek, Wolfgang; Bruchhausen, Franz von; Hager, Hans Hermann Julius; Heubl, Günter (1998): Drogen A - K. 5., vollst. neubearb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer (Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, / Hrsg.: F. von Bruchhausen ... Wiss. Beirat: R. Braun ... ; Folgewerk, Folgebd. 2).
- Bohl, Willi; Elmendorf, Wolfgang (2005): Technische Strömungslehre. Stoffeigenschaften von Flüssigkeiten und Gasen, Hydrostatik, Aerostatik, inkompressible Strömungen, kompressible Strömungen, Strömungsmesstechnik. 13., überarb. u. erw. Aufl. (Vogel-Fachbuch).
- Bonomo, Guido; Pedicini, Vittorio; Monfardini, Lorenzo; Della Vigna, Paolo; Poretti, Dario; Orgera, Gianluigi; Orsi, Franco (2010): Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles. First clinical experience and one-year follow-up. In: *Cardiovascular and interventional radiology* 33 (3), S. 552–559. DOI: 10.1007/s00270-009-9752-y.
- Brown, Daniel B.; Nikolic, Boris; Covey, Anne M.; Nutting, Charles W.; Saad, Wael E. A.; Salem, Riad et al. (2012): Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. In: *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 23 (3), S. 287–294. DOI: 10.1016/j.jvir.2011.11.029.
- Cammà, Calogero; Schepis, Filippo; Orlando, Ambrogio; Albanese, Maddalena; Shahied, Lillian; Trevisani, Franco et al. (2002): Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Radiology* 224 (1), S. 47–54. DOI: 10.1148/radiol.2241011262.
- Cannon, M. R.; Manning, R. E.; Bell, J. D. (1960): Viscosity Measurement. Kinetic Energy Correction and New Viscometer. In: *Anal. Chem.* 32 (3), S. 355–358. DOI: 10.1021/ac60159a015.
- Chen, H. S.; Gross, J. F. (1980): Intra-arterial infusion of anticancer drugs. Theoretic aspects of drug delivery and review of responses. In: *Cancer treatment reports* 64 (1), S. 31–40.
- Defetos, Leonard J. (2002): Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. In: *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 31 (1), S. 141–158.
- Dotter, C. T.; Judkins, M. P. (1989): Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. 1964. In: *Radiology* 172 (3 Pt 2), S. 904–920. DOI: 10.1148/172.3.904.
- Durst, F. (2006): Grundlagen der Strömungsmechanik: Springer.
- Eberhardt, Karla Maria; Sadeghi-Azandaryani, Mojtaba; Worlicek, Stefanie; Koeppel, Thomas; Reiser, Maximilian F.; Treitl, Marcus (2014): Treatment of type I endoleaks using transcatheter embolization with onyx. In: *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists* 21 (1), S. 162–171. DOI: 10.1583/13-4349MR2.1.

- Gaba, Ron C.; Lewandowski, Robert J.; Hickey, Ryan; Baerlocher, Mark O.; Cohen, Emil I.; Dariushnia, Sean R. et al. (2016): Transcatheter Therapy for Hepatic Malignancy. Standardization of Terminology and Reporting Criteria. In: *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR* 27 (4), S. 457–473. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.12.752.
- Garcia, Jane Mertz; Chambers, Edgar; Matta, Ziad; Clark, Megan (2008): Serving temperature viscosity measurements of nectar- and honey-thick liquids. In: *Dysphagia* 23 (1), S. 65–75. DOI: 10.1007/s00455-007-9098-z.
- Gelbe Liste (Hg.) (2018a): Fachinformation Epirubicin 10 mg HEXAL® Injektionslösung, 2 mg/ml | Gelbe Liste. Medizinische Medien Informations GmbH (Gelbe Liste). Online verfügbar unter [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Epirubicin-10-mg-HEXAL-Injektionsloesung-2-mg-ml\\_370575/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Epirubicin-10-mg-HEXAL-Injektionsloesung-2-mg-ml_370575/fachinformation), zuletzt geprüft am 21.12.2019.
- Gelbe Liste (Hg.) (2018b): Fachinformation Lipiodol® Ultra-Fluid | Gelbe Liste. Medizinische Medien Informations GmbH (Gelbe Liste). Online verfügbar unter [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Lipiodol-Ultra-Fluid\\_355391/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Lipiodol-Ultra-Fluid_355391/fachinformation), zuletzt geprüft am 20.12.2019.
- Gelbe Liste (Hg.) (2019): Fachinformation Epirubicin 10 mg HEXAL® Injektionslösung, 2 mg/ml. Medizinische Medien Informations GmbH (Gelbe Liste). Online verfügbar unter [https://www.gelbe-liste.de/produkte/epirubicin-10-mg-hexal-injektionsloesung-2-mg-ml\\_370575/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/epirubicin-10-mg-hexal-injektionsloesung-2-mg-ml_370575/fachinformation), zuletzt geprüft am 23.01.2019.
- Greco, Giorgio; Cascella, Tommaso; Facciorusso, Antonio; Nani, Roberto; Lanocita, Rodolfo; Morosi, Carlo et al. (2017): Transarterial chemoembolization using 40 µm drug eluting beads for hepatocellular carcinoma. In: *World journal of radiology* 9 (5), S. 245–252. DOI: 10.4329/wjr.v9.i5.245.
- Grundmann, R. T.; Hermanek, P.; Merkel, S.; Germer, C-T; Hauss, J.; Henne-Bruns, D. et al. (2008): Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome - Workflow. In: *Zentralblatt für Chirurgie* 133 (3), S. 267–284. DOI: 10.1055/s-2008-1076796.
- Guerbet (Hg.) (2018a): BfArM bestätigt neue Indikation für Lipiodol® Ultra-Fluid von Guerbet. Online verfügbar unter <http://www.guerbet.de/fachkreise/news/news/article2/bfarm-bestaet.html>, zuletzt geprüft am 03.04.2020.
- Guerbet (Hg.) (2018b): Lipiodol Ultra-Fluid - Gebrauchsinformation. Online verfügbar unter <https://medikamio.com/de-de/medikamente/lipiodol-ultra-fluid/pil>, zuletzt geprüft am 03.09.2019.
- Guerbet (Hg.) (2018c): Our History. Online verfügbar unter <http://www.guerbet.com/our-group/our-history.html?date=1901>, zuletzt geprüft am 03.09.2019.
- Heinrich, S.; Lang, H. (2014a): Chirurgische Therapie von Lebermetastasen. In: *Onkologe* 20 (8), S. 733–739. DOI: 10.1007/s00761-014-2731-1.
- Heinrich, S.; Lang, H. (2014b): Neoadjuvante Chemotherapie oder primäre Chirurgie bei kolorektalen Lebermetastasen. Pro primäre Chirurgie. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 85 (1), S. 17–23. DOI: 10.1007/s00104-013-2565-1.
- Helmberger, T. (2010): Interventionelle Verfahren bei Lebermetastasen. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 81 (6), S. 542–550. DOI: 10.1007/s00104-010-1888-4.

- Herfarth, K. K.; Debus, J. (2005): Stereotaktische Strahlentherapie von Lebermetastasen. In: *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 76 (6), S. 564–569. DOI: 10.1007/s00104-005-1039-5.
- Heslin, M. J.; Medina-Franco, H.; Parker, M.; Vickers, S. M.; Aldrete, J.; Urist, M. M. (2001): Colorectal hepatic metastases. Resection, local ablation, and hepatic artery infusion pump are associated with prolonged survival. In: *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 136 (3), S. 318–323.
- Ichida, T.; Kato, M.; Hayakawa, A.; Ito, S.; Mori, S.; Sato, T. et al. (1994): Therapeutic effect of a CDDP-epirubicin-Lipiodol emulsion on advanced hepatocellular carcinoma. In: *Cancer chemotherapy and pharmacology* 33 Suppl, S74–8.
- Ishimaru, Hideki; Morikawa, Minoru; Sakugawa, Takayuki; Sakamoto, Ichiro; Motoyoshi, Yasuhide; Ikebe, Yohei; Uetani, Masataka (2018): Cerebral lipiodol embolism related to a vascular lake during chemoembolization in hepatocellular carcinoma. A case report and review of the literature. In: *World journal of gastroenterology* 24 (37), S. 4291–4296. DOI: 10.3748/wjg.v24.i37.4291.
- Johnson, NP. (2005): A review of the use of lipiodol flushing for unexplained infertility. In: *Treat Endocrinol* 4 (4), S. 233–243. DOI: 10.2165/00024677-200504040-00004.
- Kemeny, N.; Niedzwiecki, D.; Shurgot, B.; Oderman, P. (1989): Prognostic variables in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. Importance of medical assessment of liver involvement. In: *Cancer* 63 (4), S. 742–747.
- Kennedy, Andrew S.; Coldwell, Douglas; Nutting, Charles; Murthy, Ravi; Wertman, Daniel E.; Loehr, Stephen P. et al. (2006): Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases. Modern USA experience. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 65 (2), S. 412–425. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.051.
- Kochanowsky, W. (1953): Die Druckabhängigkeit der Viskosität und ihre Auswirkung auf die Schmierung von Gleitflächen. In: *Kolloid-Zeitschrift* 131 (2), S. 74–83. DOI: 10.1007/BF01512928.
- Krieger, Hanno (2011): Messreihen und Messfehler. In: Hanno Krieger (Hg.): *Strahlungsmessung und Dosimetrie*. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag / Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH Wiesbaden, S. 121–163.
- Laidler, Keith J. (1984): The development of the Arrhenius equation. In: *J. Chem. Educ.* 61 (6), S. 494. DOI: 10.1021/ed061p494.
- Lencioni, Riccardo; Baere, Thierry de; Soulen, Michael C.; Rilling, William S.; Geschwind, Jean-Francois H. (2016): Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. A systematic review of efficacy and safety data. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 64 (1), S. 106–116. DOI: 10.1002/hep.28453.
- Llovet, Josep M.; Bruix, Jordi (2003): Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma. Chemoembolization improves survival. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 37 (2), S. 429–442. DOI: 10.1053/jhep.2003.50047.
- Llovet, Josep M.; Fuster, Josep; Bruix, Jordi (2004): The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. In: *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 10 (2 Suppl 1), S115–20. DOI: 10.1002/lt.20034.



- López-Benítez, R.; Radeleff, B. A.; Barragán-Campos, H. M.; Noeldge, G.; Grenacher, L.; Richter, G. M. et al. (2007): Acute pancreatitis after embolization of liver tumors. Frequency and associated risk factors. In: *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* 7 (1), S. 53–62. DOI: 10.1159/000101878.
- Lubienski, A.; Simon, M.; Lubienski, K.; Gellissen, J.; Hoffmann, R-T; Jakobs, T. F.; Helmberger, T. (2007): Update Chemoperfusion und -embolisation. In: *Der Radiologe* 47 (12), 1097-106, 1108. DOI: 10.1007/s00117-007-1587-4.
- Martin, Robert Cg; Robbins, Ken; Tomalty, Dana; O'Hara, Ryan; Bosnjakovic, Petar; Padr, Radek et al. (2009): Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer. An interim report. In: *World journal of surgical oncology* 7, S. 80. DOI: 10.1186/1477-7819-7-80.
- Masada, Tetsuya; Tanaka, Toshihiro; Nishiofuku, Hideyuki; Fukuoka, Yasushi; Sato, Takeshi; Tatsumoto, Shota et al. (2017): Techniques to Form a Suitable Lipiodol-Epirubicin Emulsion by Using 3-Way Stopcock Methods in Transarterial Chemoembolization for Liver Tumor. In: *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 28 (10), S. 1461–1466. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.03.032.
- Medac (Hg.) (2016): Fachinformation Epimedac. Online verfügbar unter <https://www.medac.de/fileadmin/download-center/Fachinformationen/Epimedac-spc-de.pdf>, zuletzt geprüft am 20.12.2019.
- Medtronic (Hg.) (2019): Gebrauchsinformation Everest 30 Survival Kit. Online verfügbar unter <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/interventional-guidewires-accessories/everest-disposable-inflation-device.html>, zuletzt geprüft am 27.03.2019.
- Mohnike, Konrad; Hass, Peter; Ricke, Jens (2016): Die PET/CT in der Planung minimal-invasiver Eingriffe. Die interstitielle Brachytherapie. In: Wolfgang Mohnike, Gustav Hör, Andreas Hertel und Heinrich Schelbert (Hg.): *PET/CT-Atlas. Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie*. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg, S. 725–734.
- Nervi, C.; Stradone, G.; Campioni, N.; Casale, C.; Cortese, M. (1969): La chemioterapia intrarteriosa prodotta con associazioni di antimitotici nel trattamento dei tumori inoperabili. In: *Il Policlinico. Sezione chirurgica* 76 (5), S. 309–320.
- Neumann, Ulf Peter; Seehofer, Daniel; Neuhaus, Peter (2010): The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. In: *Deutsches Arzteblatt international* 107 (19), S. 335–342. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0335.
- Nič, Miloslav; Jirát, Jiří; Košata, Bedřich; Jenkins, Aubrey; McNaught, Alan (2009): *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*. Research Triangle Park, NC: IUPAC.
- Pech, Maciej; Wieners, Gero; Kryza, Rafal; Dudeck, Oliver; Seidensticker, Max; Mohnike, Konrad et al. (2008): CT-guided brachytherapy (CTGB) versus interstitial laser ablation (ILT) of colorectal liver metastases. An intraindividual matched-pair analysis. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 184 (6), S. 302–306. DOI: 10.1007/s00066-008-1815-5.
- Petersen, Johannes; Henninger, Benjamin; Glodny, Bernhard; Jaschke, Werner (2013): Transarterielle perkutane Chemoembolisation beim Leberzellkarzinom. In: *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 163 (5-6), S. 123–127. DOI: 10.1007/s10354-013-0180-x.

- Piccart-Gebhart, Martine J. (2006): Anthracyclines and the Tailoring of Treatment for Early Breast Cancer. In: *N Engl J Med* 354 (20), S. 2177–2179. DOI: 10.1056/NEJMe068065.
- Quartino, Angelica L.; Karlsson, Mats O.; Lindman, Henrik; Friberg, Lena E. (2014): Characterization of endogenous G-CSF and the inverse correlation to chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer using population modeling. In: *Pharmaceutical research* 31 (12), S. 3390–3403. DOI: 10.1007/s11095-014-1429-9.
- Reynolds, Julia: LTP065-0004-000-RevX.indd. Online verfügbar unter <https://www.scientificindustries.com/media/file/file/g/e/genie2-manual.pdf>, zuletzt geprüft am 23.09.2017.
- Richter von Arnould, H. P.; Kleeberg, U. R.; Hassel, C.; Mergenthaler, G.; Erdmann, H. (1984): Überwachung der Herzfunktion bei der Behandlung mit kardiotoxisch wirkenden Zytostatika. In: *Onkologie* 7 Suppl 1, S. 55–61. DOI: 10.1159/000215504.
- Röcken, C.; Neumann, U. (2007): Anatomie der Leber und Pathologie der Lebertumoren. In: *Viszeralchirurgie* 42 (4), S. 215–222. DOI: 10.1055/s-2007-981232.
- Rösch, Josef; Keller, Frederick S.; Kaufman, John A. (2003): The Birth, Early Years, and Future of Interventional Radiology. In: *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 14 (7), S. 841–853. DOI: 10.1097/01.RVI.0000083840.97061.5b.
- Rudolphi, A.; Vielhauer, S.; Boos, K. S.; Seidel, D.; Bähge, I. M.; Berger, H. (1995): Coupled-column liquid chromatographic analysis of epirubicin and metabolites in biological material and its application to optimization of liver cancer therapy. In: *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 13 (4-5), S. 615–623.
- Saqr, Khalid M.; Mansour, Ossama; Tupin, Simon; Hassan, Tamer; Ohta, Makoto (2018): Evidence for non-Newtonian behavior of intracranial blood flow from Doppler ultrasonography measurements. In: *Medical & biological engineering & computing*. DOI: 10.1007/s11517-018-1926-9.
- Schröder, Valentin (Hg.) (2010): Prüfungstrainer Strömungsmechanik. Klausur- und Übungsaufgaben mit vollständigen Musterlösungen. 1. Aufl. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag / Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH Wiesbaden (Studium).
- Schröder, Valentin (2011): Prüfungstrainer Strömungsmechanik: Vieweg & Teubner.
- Schultheiss, Michael; Maruschke, Lars (2015): Transarterielle Chemoembolisation (TACE). In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 140 (6), S. 418–421. DOI: 10.1055/s-0041-100986.
- Scientific Industries, Inc. (Hg.) (2019): Vortex-Genie 2 - Scientific Industries, Inc. Online verfügbar unter <https://www.scientificindustries.com/vortex-genie-2.html>, zuletzt geprüft am 23.03.2019.
- Seldinger, Sven Ivar (2008): Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. A new technique. In: *Acta radiologica. Supplement* 434, S. 47–52. DOI: 10.1080/02841850802133386.
- SELDINGER, S. I. (1953): Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. In: *Acta radiologica* 39 (5), S. 368–376.
- Shibeshi, Shewaferaw S.; Collins, William E. (2005): The Rheology of Blood Flow in a Branched Arterial System. In: *Applied rheology (Lappersdorf, Germany : Online)* 15 (6), S. 398–405. DOI: 10.1901/jaba.2005.15-398.

- Shin, Dae Hwan; Park, Seong Hyeok; Jeong, Sung Woo; Park, Chun-Woong; Han, Kun; Chung, Youn Bok (2014): Hepatic uptake of epirubicin by isolated rat hepatocytes and its biliary excretion after intravenous infusion in rats. In: *Archives of pharmacal research* 37 (12), S. 1599–1606. DOI: 10.1007/s12272-014-0475-5.
- Smits, Alexander J.; McKeon, Beverley J.; Marusic, Ivan (2011): High-Reynolds Number Wall Turbulence. In: *Annu. Rev. Fluid Mech.* 43 (1), S. 353–375. DOI: 10.1146/annurev-fluid-122109-160753.
- Stefanini, Giulio G.; Byrne, Robert A.; Windecker, Stephan; Kastrati, Adnan (2017): State of the art. Coronary artery stents - past, present and future. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 13 (6), S. 706–716. DOI: 10.4244/EIJ-D-17-00557.
- Stefánsson, E.; Chan, Y. K.; Bek, T.; Hardarson, S. H.; Wong, D.; Wilson, D. I. (2018): Laws of physics help explain capillary non-perfusion in diabetic retinopathy. In: *Eye (London, England)* 32 (2), S. 210–212. DOI: 10.1038/eye.2017.313.
- Sullivan, R. D.; Watkins, E.; Zurek, W. Z. (1964): Cancer chemotherapy by prolonged ambulatory arterial infusion. In: *Proceedings. National Cancer Conference* 5, S. 543–559.
- Sumie, Shuji; Yamashita, Fumihiko; Ando, Eiji; Tanaka, Masatoshi; Yano, Yoichi; Fukumori, Kazuta; Sata, Michio (2003): Interventional radiology for advanced hepatocellular carcinoma. Comparison of hepatic artery infusion chemotherapy and transcatheter arterial lipiodol chemoembolization. In: *AJR. American journal of roentgenology* 181 (5), S. 1327–1334. DOI: 10.2214/ajr.181.5.1811327.
- Terumo Medical Corporation (Hg.) (2019): Product Overview Microcatheters. Terumo Medical Corporation. Online verfügbar unter <http://www.terumo.com/products/catheters/progreat.html>, zuletzt geprüft am 23.03.2019.
- Tsierkezos, Nikos G.; Molinou, Ioanna E. (1998): Thermodynamic Properties of Water Ethylene Glycol at 283.15, 293.15, 303.15, and 313.15 K. In: *Journal of Chemical & Engineering Data* 43 (6), S. 989–993.
- Tsiouris, Athanasios; Elkinany, Sherif; Ziganshin, Bulat A.; Elefteriades, John A. (2016): Open Seldinger-Guided Femoral Artery Cannulation Technique for Thoracic Aortic Surgery. In: *The Annals of thoracic surgery* 101 (6), S. 2231–2235. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.12.032.
- Umstätter, Hans (1952): Einführung in die Viskosimetrie und Rheometrie. Berlin: Springer.
- Vogl, T. J.; Mack, M. G.; Eichler, K.; Zangos, S.; Naguib, N. N.; Gruber-Rouh, T. (2011): Chemoperfusion und -embolisation von Lebermetastasen. In: *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 183 (1), S. 12–23. DOI: 10.1055/s-0029-1245880.
- Vogl, T. J.; Zangos, S.; Balzer, J. O.; Nabil, M.; Rao, P.; Eichler, K. et al. (2007): Transarterielle Chemoembolisation (TACE) des hepatozellulären Karzinoms: Technik, Indikationsstellung und Ergebnisse. In: *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 179 (11), S. 1113–1126. DOI: 10.1055/s-2007-963285.
- Wagner, J. S.; Adson, M. A.; van Heerden, J. A.; Adson, M. H.; Ilstrup, D. M. (1984): The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. In: *Annals of Surgery* 199 (5), S. 502–508.

Wallace, S.; Carrasco, C. H.; Charnsangavej, C.; Richli, W. R.; Wright, K.; Gianturco, C. (1990): Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. In: *Cardiovascular and interventional radiology* 13 (3), S. 153–160.

Warakulle, D. R.; Aviv, R. I.; Niemann, D.; Molyneux, A. J.; Byrne, J. V.; Teddy, P. (2003): Embolisation of spinal dural arteriovenous fistulae with Onyx. In: *Neuroradiology* 45 (2), S. 110–112. DOI: 10.1007/s00234-002-0936-2.

## 10 Abkürzungsverzeichnis

CT	
Computertomographie .....	9
DEBs	
drug eluting beads .....	10
D-EL-1:2	
Mischung mit dem Drei-Wege-Hahn von einem Teil Epirubicin zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid .....	38
D-KL-1:1	
Mischung mit dem Drei-Wege-Hahn von einem Teil physiologischer Kochsalzlösung zu einem Teil Lipiodol® Ultra-Fluid .....	36
D-KL-1:2	
Mischung mit dem Drei-Wege-Hahn von einem Teil physiologischer Kochsalzlösung zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid .....	34
D-LE-2:1	
Mischung mit dem Drei-Wege-Hahn von zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil Epirubicin .....	38
D-LK-1:1	
Mischung mit dem Drei-Wege-Hahn von einem Teil Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil physiologischer Kochsalzlösung .....	36
D-LK-2:1	
Mischung mit dem Drei-Wege-Hahn von zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil physiologischer Kochsalzlösung .....	34
DSA	
Digitale Subtraktionsangiographie .....	6
GOT	
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase .....	4
GPT	
Glutamat-Pyrovat-Transaminase .....	4
HAI	
Hepatische arterielle Infusion .....	7
HCC	
Hepatocelluläres Carcinom .....	2
H-EL-1:2	
Mischung per Handschüttelung von einem Teil Epirubicin zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid .....	39
HIFUS	
Hochintensitätsfokussierter Ultraschall .....	12
H-KL-1:1	
Mischung per Handschüttelung von einem Teil physiologischer Kochsalzlösung zu einem Teil Lipiodol® Ultra-Fluid .....	37
H-KL-1:2	
Mischung per Handschüttelung von einem Teil physiologischer Kochsalzlösung zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid .....	35
H-LE-2:1	
Mischung per Handschüttelung von zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil Epirubicin .....	39
H-LK-1:1	
Mischung per Handschüttelung von einem Teil Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil physiologischer Kochsalzlösung .....	37
H-LK-2:1	
Mischung per Handschüttelung von zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil physiologischer Kochsalzlösung .....	35
L	
reines Lipiodol® Ultra-Fluid .....	33
LITT	
Laserinduzierte Thermotherapie .....	12
Nd-YAG	
Neodym dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser .....	12
PTCA	
Perkutane Transluminale Koronarangioplastie .....	1

S-EL-1:2	Mischung mit dem Shaker von einem Teil Epirubicin zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid .....	39
SIRT	Selektive interne Radiotherapie.....	10
S-KL-1:1	Mischung mit dem Shaker von einem Teil physiologischer Kochsalzlösung zu einem Teil Lipiodol® Ultra-Fluid.....	37
S-KL-1:2	Mischung mit dem Shaker von einem Teil physiologischer Kochsalzlösung zu zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid...	35
S-LK-1:1	Mischung mit dem Shaker von einem Teil Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil physiologischer Kochsalzlösung.....	37
S-LK-2:1	Mischung mit dem Shaker von zwei Teilen Lipiodol® Ultra-Fluid zu einem Teil physiologischer Kochsalzlösung...	35
TACE	Transarterielle Chemoembolisation .....	8
TAE	Transarterielle Embolisation.....	9

## 11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Everest Survival Kit Spritze (eigene Darstellung).....	25
Abbildung 2 Manometer der Hochdruckspritze (eigene Darstellung).....	25
Abbildung 3 Terumo Progreat Katheter (eigene Darstellung).....	26
Abbildung 4 Details des Terumo Progreat Katheters (eigene Darstellung).....	26
Abbildung 5 Drei-Wege-Hahn mit aufgesetzten Spritzen (eigene Darstellung).....	27
Abbildung 6 Shaker (eigene Darstellung).....	27
Abbildung 7 Versuchsaufbau (eigene Darstellung).....	28
Abbildung 8 Schemazeichnung Versuchsaufbau (eigene Darstellung).....	29
Abbildung 9 Drei Versuchsreihen zur Variation der Mischungsverhältnisse (eigene Darstellung) .....	30
Abbildung 10 Versuchsaufbau (eigene Darstellung).....	32
Abbildung 11 Messung mit reinem Lipiodol® Ultra-Fluid (eigene Darstellung).....	33
Abbildung 12 Lipiodol® Ultra-Fluid: physiologischer Kochsalzlösung (2:1) mit dem Drei-Wege- Hahn (eigene Darstellung).....	34
Abbildung 13 Mischungsmethode Handschüttelung im Mischungsverhältnis 1:2 physiologische Kochsalzlösung zu Lipiodol® Ultra-Fluid (eigene Darstellung).....	35
Abbildung 14 Mischungsmethode Mischung mit Shaker im Mischungsverhältnis 1:2 physiologische Kochsalzlösung zu Lipiodol® Ultra-Fluid (eigene Darstellung).....	35
Abbildung 15 Lipiodol® Ultra-Fluid: physiologischer Kochsalzlösung (1:1) mit dem Drei-Wege- Hahn (eigene Darstellung).....	36
Abbildung 16 Lipiodol® Ultra-Fluid: physiologischer Kochsalzlösung (1:1) per Handschüttelung (eigene Darstellung).....	37
Abbildung 17 Lipiodol® Ultra-Fluid: physiologischer Kochsalzlösung (1:1) mit dem Shaker (eigene Darstellung).....	37
Abbildung 18 Lipiodol® Ultra-Fluid: Epirubicin (2:1) mit dem Drei-Wege-Hahn (eigene Darstellung).....	38
Abbildung 19 Lipiodol® Ultra-Fluid: Epirubicin (2:1) per Handschüttelung (eigene Darstellung) .....	39
Abbildung 20 Epirubicin: Lipiodol® Ultra-Fluid (1:2) mit dem Shaker (eigene Darstellung).....	39
Abbildung 21 Übersicht der Mittelwerte aus den Messreihen (Farbkodierung der Messmethoden: Drei-Wege-Hahn (blau), Handschüttelung (grün), Shaker (lila), reines Lipiodol® Ultra-Fluid (orange); die beiden Mittelwerte aus D-LE-2:1 (132,3 s) und D-EL-1:2 (236,5 s) sind nicht abgebildet; eigene Darstellung).....	43

## 12 Danksagung

Zunächst möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser für die Unterstützung bei der Dissertation bedanken. Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. T. Wagershauser für die Hilfestellung bei der Planung und Durchführung des experimentellen Teils bedanken.

Ein großes Dankeschön gilt Andreas für die wertvollen physikalischen und statistischen Anregungen und Fachdiskussionen.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Mann Dominik und meiner Familie für die allzeitige Stütze und Hilfe während des Studiums und darüber hinaus bedanken.



## 13 Eidesstattliche Versicherung

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

**„Experimentelle in-vitro-Versuche zur Viskosität von Embolisations-Emulsionen“**

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

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

Burgberg, den 07.06.21 Anna Stoll