

Aus dem Charité Centrum 6 für Diagnostische  
und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

MR-gesteuerte perkutane intradiskale Thermotherapie  
(MRgPIT) im offenen 1.0 Tesla MRT –  
Evaluierung einer innovativen Methode zur Behandlung  
degenerativer Bandscheibenerkrankungen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tilman Albert Ulrich Leidenberger

aus Hamburg

Datum der Promotion: 27.02.2015

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>6</b>
<b>Summary</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1 Epidemiologie des Rückenschmerzes</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2 Pathophysiologie des Rückenschmerzes</b> .....	<b>9</b>
<b>1.3 Minimal-invasive Therapieverfahren</b> .....	<b>11</b>
1.3.1 Chemische Verfahren.....	13
1.3.2 Mechanische Verfahren.....	14
1.3.3 Thermische Verfahren.....	15
<b>1.4 Spinale Interventionen in der offenen MRT</b> .....	<b>20</b>
1.4.1 Offene MRT.....	20
1.4.2 Spinale Interventionen in der oMRT.....	23
<b>2 Zielstellung</b> .....	<b>25</b>
<b>2.1 Zielstellung der Vorversuche</b> .....	<b>25</b>
<b>2.2 Zielstellung der Hauptversuche</b> .....	<b>26</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>28</b>
<b>3.1 Prinzip der MRgPIT</b> .....	<b>28</b>
<b>3.2 Materialien</b> .....	<b>29</b>
3.2.1 MRgPIT-Applikator .....	30
3.2.2 CuSO <sub>4</sub> -Phantom und Agarose-Wirbelsäulen-Modell.....	35
3.2.3 Spenderpräparate.....	37
3.2.4 Thermografie-Kamera .....	38
3.2.5 Nd:YAG-Laser, Lichtwellenleiter und Leistungsmessgerät.....	38
3.2.6 Schutzmaßnahmen während der Laseranwendung.....	40
3.2.7 Thermosensor und Vier-Kanal-Messgerät.....	40
3.2.8 Wasserbad .....	41
3.2.9 Offener 1,0 Tesla Magnetresonanztomograph und Zubehör.....	42
<b>3.3 Methodik der Vorversuche</b> .....	<b>43</b>
3.3.1 MRgPIT-Applikator im CuSO <sub>4</sub> -Phantom .....	43
3.3.2 MRgPIT-Applikator im Agarose-Wirbelsäulen-Modell .....	46
3.3.3 MRgPIT-Applikator in humaner ex-vivo LWS.....	48
3.3.4 Auswahl des Lichtwellenleiters.....	50

<b>3.4 Methodik der Hauptversuche .....</b>	<b>52</b>
3.4.1 Evaluierung der Laserprotokolle .....	52
3.4.2 Anuloplastie in humaner ex-vivo Bandscheibe .....	57
3.4.3 MRgPIT in humaner ex-vivo LWS.....	63
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>65</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Vorversuche .....</b>	<b>65</b>
4.1.1 Artefaktmessungen MRgPIT-Applikator im CuSO <sub>4</sub> -Phantom .....	65
4.1.2 MRgPIT-Applikator im Agarose-Wirbelsäulen-Modell .....	69
4.1.3 MRgPIT-Applikator in humaner ex-vivo LWS .....	71
4.1.4 Auswahl des Lichtwellenleiters.....	79
<b>4.2 Ergebnisse der Hauptversuche .....</b>	<b>80</b>
4.2.1 Evaluierung der Laserprotokolle .....	80
4.2.2 Anuloplastie in humaner ex-vivo Bandscheibe .....	82
4.2.3 MRgPIT in humaner ex-vivo LWS.....	87
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>88</b>
<b>5.1 Grundsätzliche Überlegungen .....</b>	<b>88</b>
<b>5.2 Diskussion der Materialien und Methoden.....</b>	<b>92</b>
5.2.1 CuSO <sub>4</sub> -Phantom und Agarose-Wirbelsäulen-Modell.....	93
5.2.2 MRgPIT-Applikator in humaner ex-vivo LWS.....	94
5.2.3 Evaluierung der Laserprotokolle .....	95
5.2.4 Anuloplastie in humaner ex-vivo Bandscheibe .....	96
<b>5.3 Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>98</b>
5.3.1 MR-Fluoroskopie.....	100
5.3.2 Laserprotokolle .....	101
5.3.3 MR-Thermometrie.....	105
5.3.4 MRgPIT in humaner ex-vivo LWS.....	106
<b>5.4 Ausblick.....</b>	<b>110</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>111</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>122</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>123</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>125</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Acq matrix	Akquisitionsmatrix
AK	Außenkanüle
APLD	Automatisierte perkutane lumbale Diskektomie
B0	Statisches Hauptmagnetfeld
BS	Bandscheibe
bSSFP	Balanced Steady State Free Precession
CNR	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
CT	Computertomographie
FA	Flipwinkel
FOV	Bildfeld (field of view)
G	Gauge
GRE	Gradienten Echo
HWS	Halswirbelsäule
Hz	Hertz
IDB	Intradiskale Biakuplastie
IDET	Intradiskale elektrothermale Therapie
IK I	Innenkanüle I
IK II	Innenkanüle II
KM	Kontrastmittel
LITT	Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie
LWS	Lendenwirbelsäule
MHz	Megahertz
min	Minute
mm	Millimeter
MRgPIT	MR-gesteuerte perkutane intradiskale Thermotherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
NA	Numerische Apertur
NOS	Number of Scans

NSA	Number of Signal Averages
oMRT	Offene Magnetresonanztomographie
PD	Protonendichte
PLDD	Perkutane Laser Diskus Dekompression
ppm	parts per million ( $10^{-6}$ )
PRF	Protonen-Resonanz-Frequenz
Rec matrix	Rekonstruktionsmatrix
ROI	Region of Interest, Messregion
RS	Rückenschmerz
s	Sekunde
SE	Spin-Echo
SL	Schichtdicke
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
T1	Longitudinale Relaxationszeit
T2	Transversale Relaxationszeit
T	Tesla
TA	Akquisitionszeit
TE	Echozeit
TF	Turbofaktor
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
VAS	Visual Analogue Score
W	Watt
$W_{\text{eff}}$	Effektive Leistung in Watt

## Zusammenfassung

MR-gesteuerte perkutane intradiskale Thermoablation (MRgPIT) im offenen 1.0 Tesla MRT – Evaluierung einer innovativen Methode zur Behandlung degenerativer Bandscheibenerkrankungen.

**Zielsetzung:** Das Ziel dieser Arbeit war die Evaluation einer neuen Methode und eines Applikators zur MR-gesteuerten perkutanen intradiskalen Thermoablation (MRgPIT) als Kombinationsverfahren aus perkutaner Laser Diskus Dekompression (PLDD) und Anuloplastie bei degenerativen Bandscheibenerkrankungen im offenen MRT.

**Material und Methodik:** In einer Phantom- und Kadaverstudie wurden die Anwendung eines MR-kompatiblen Thermoablations-Applikators (Invivo Germany GmbH, Schwerin, D) sowie verschiedene Laserprotokolle für die Anuloplastie im offenen MRT (1.0 T Panorama HFO, Philips Healthcare, NL) evaluiert. Sechs interaktive Sequenzen (PDw, T1w, T2w TSE, T1w, T2w GRE, bSSFP) mit variierenden Phasenkodierrichtungen und Nadelorientierungen zum Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> sowie variierten Echozeiten (TE) wurden hinsichtlich ihres Artefaktverhaltens und ihrer Nadel-Gewebe-Kontraste (CNR) evaluiert. Mit einem 1064 nm Nd:YAG-Laser wurden zudem fünf Laserprotokolle bei 2-6 Watt an humanen ex vivo Bandscheiben (n=50) durchgeführt und die Bandscheibenpräparate histologisch ausgewertet.

**Ergebnisse und Diskussion:** Die PDw TSE-Sequenz zeigte die besten Artefaktgrößen (< 5) mm bei allen Orientierungen des Applikators zu B<sub>0</sub>. Die beste CNR wurde mit einer Echozeit von 20 ms erzielt. Die Ablation mit 5 Watt induzierte gleichmäßige histologische Veränderungen im dorsalen Anulus fibrosus, die mit einem Temperaturanstieg auf mindestens 60°C und somit einer gewünschten Denaturierung von Kollagen korrelierten. Es wurden keine kritischen Temperaturen an Risikostrukturen gemessen.

**Schlussfolgerung:** Der MRgPIT-Applikator kann präzise unter interaktiver MR-Steuerung abgebildet und in der Bandscheibe positioniert werden. Eine Denaturierung von Kollagen im dorsalen Bandscheibenfaserring mittels Laserablation ist bei Verwendung entsprechender Laserparameter sicher durchführbar.

**Keywords:** Interventionelle MRT, Artefakte, Laser, Rückenschmerz, Bandscheibe

## Summary

MR-guided Percutaneous Intradiscal Thermotherapy (MRgPIT) in open MRI at 1.0 Tesla – Evaluation of a new method for the treatment of degenerative disc disease.

**Introduction – Purpose:** Evaluation of a new treatment option and applicator-system for MR-guided Percutaneous Intradiscal Thermotherapy (MRgPIT), a combinative method of Percutaneous Laser Disc Decompression (PLDD) and annuloplasty for the treatment of degenerative disc disease in open MRI.

**Materials and Methods:** We evaluated the application of a MR-compatible thermoablative applicator-system (Invivo Germany GmbH, Schwerin, D) as well as different laser protocols for annuloplasty in an open MRI-system (1.0 T Panorama HFO, Philips Healthcare, NL) in a phantom and ex-vivo lumbar spines. Needle artefacts and contrast-to-noise ratios (CNR) of six interactive sequences (PD-, T1-, T2w TSE, T1-, T2w GRE, bSSFP) with varying echo-times (TE), phase encoding directions and needle orientations to the main magnetic field (B<sub>0</sub>) were evaluated. Additionally five laser protocols (Nd: YAG Laser, 2-6 Watt) were assessed in 50 ex vivo human intervertebral discs with subsequent histological evaluation.

**Results:** We found the best needle artefacts (< 5 mm) for the PDw TSE sequence in all angles of the applicator-system to B<sub>0</sub>. A TE of 20 ms yielded the best CNR. Ablating with 5 Watt induced homogenous histological changes at the dorsal annulus, correlating with a rise in temperature to at least 60° C and therefore indicating denaturation of collagen. No critical temperatures were measured at sensitive structures.

**Conclusion:** Real-time MR-guided positioning of the MRgPIT-applicator in the intervertebral disc is feasible and precise. Laser-induced denaturation of collagen in the dorsal annulus fibrosus is accurate and safe and may increase the annular stability if adequate laser parameters are chosen.

**Keywords:** Interventional MRI, artefacts, laser, back pain, intervertebral disc

# 1 Einleitung

Bereits 1828 stellte der englische Arzt Brown von Glasgow die Hypothese auf, wonach das Symptom des Rückenschmerzes im Zusammenhang mit einer Reizung des Nervensystems stehen könnte. Dreißig Jahre später veröffentlichte der Pathologe Hubert von Luschka in seiner Monographie „Die Halbgelenke des menschlichen Körpers“ als erster eine detaillierte Beschreibung eines Bandscheibenvorfalles. Es dauerte noch einmal mehr als siebenzig Jahre, bis 1929 durch Rudolf Andrae degenerative Veränderungen im Bandscheibengewebe mit einem Bandscheibenvorfall in Verbindung gebracht wurden und schließlich 1934 durch Mixer und Barr ein direkter Kausalzusammenhang zwischen Rückenschmerzen und pathologischen Bandscheibenveränderungen erkannt wurde [1, 2]. Bereits 1939 beschrieb Grafton Love mit der subtotalen „key hole“ Laminektomie erstmals eine wenig invasive Operationstechnik, bei der die Stabilität der Wirbelsäule weitestgehend gewahrt werden konnte [3, 4].

Obwohl in der Erforschung des Rückenschmerzes und seiner Behandlung seither große Fortschritte gemacht wurden, ist das genaue Verständnis der pathophysiologischen Prozesse weiterhin lückenhaft. Als gesichert gilt heute allerdings, dass es sich um eine multimodale Genese handelt, wobei der genetischen Prädisposition als Risikofaktor eine bedeutende Rolle zugeschrieben wird. Neben körperlicher Belastung spielen darüber hinaus psychosomatische und soziale Faktoren eine wichtige Rolle in der Beeinflussung der bereits genetisch vorgegebenen Degeneration der Bandscheibe [5-8]. Degenerative Veränderungen der Bandscheibe und lokal entzündliche Reaktionen der umliegenden Strukturen durch proinflammatorische Zytokine werden für die typische lokale und ausstrahlende Schmerzsymptomatik verantwortlich gemacht.

In den letzten Jahren sind zahlreiche, sich an diesem Konzept orientierende minimal-invasive Therapieformen entwickelt worden [9]. Innovative Behandlungskonzepte nutzen die exzellente Bildgebung der spinalen MRT zur Bildsteuerung von minimal-invasiven Therapieverfahren in der Behandlung degenerativer Bandscheibenerkrankungen [10].



## **1.1 Epidemiologie des Rückenschmerzes**

Rückenschmerzen zählen in westlichen Gesellschaften zu den häufigsten Gesundheitsstörungen überhaupt [11]. Nach den Ergebnissen der deutschen Rückenschmerzstudie 2003/2006 [12] liegt die Prävalenz von Rückenschmerzen in der Bundesrepublik Deutschland heute zwischen 32 und 49% wobei bis zu 80% der Betroffenen innerhalb von zwei Monaten eine Spontanremission der Rückenbeschwerden erlangen. Bei 10% der Betroffenen stellt sich jedoch eine Chronifizierung der Schmerzen ein. Nach 6 Monate bestehender Symptomatik kann weniger als die Hälfte der Patienten wieder in den normalen Arbeitsalltag integriert werden. Nach zwei Jahren liegt der Anteil der arbeitsfähigen Individuen beinahe bei 0% [13, 14].

Auch die jüngere Bevölkerung stellt einen immer größeren Anteil unter den Betroffenen. So gaben in der HBSC-Studie der Weltgesundheitsorganisation 19 bis 24% der befragten deutschen Jugendlichen zwischen 11 und 17 Jahren an, fast wöchentlich unter Rückenschmerzen zu leiden [15].

Die hohe sozioökonomische Bedeutung dieses Krankheitsbildes wird deutlich wenn man sich die immensen, hiermit verbundenen Kosten vor Augen führt. Die direkten Kosten für die Behandlung von Rückenschmerzen beliefen sich in Deutschland im Jahr 2008 laut statistischem Bundesamt auf geschätzte 12,6 Milliarden Euro. Die indirekten Kosten z.B. durch den Ausfall der Erwerbstätigkeit dürften diesen Wert jedoch bei weitem übersteigen [12].

## **1.2 Pathophysiologie des Rückenschmerzes**

In der Antike ging der berühmte Arzt Hippokrates von Kos davon aus, dass Rückenschmerzen aus einer falschen Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten resultieren. Es dauerte noch bis zum Anfang des 20. Jahrhundert bis erstmals ein Kausalzusammenhang zwischen degenerativen Bandscheibenerkrankungen und Bandscheibenvorfällen sowie der daraus resultierenden Symptomatik beschrieben wurde. Rückenschmerzen werden heute stark mit degenerativen Prozessen des Bandscheibengewebes assoziiert [1, 16]. Bandscheibendegenerationen sind ein häufig vorkommendes und altersbedingtes Phänomen, das in den meisten Fällen asymptomatisch bleibt. Dennoch kann es durch den degenerativen Prozess selbst, sowie durch eine konsekutive mechanische Kompression von Spinalnerven zu starker Schmerz-

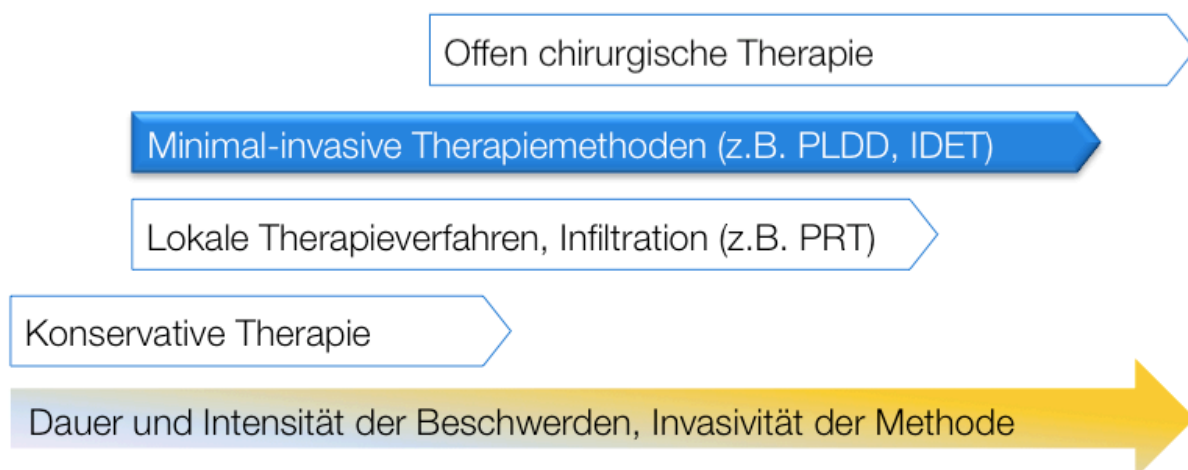
wicklung kommen, welche sich als lokaler Rückenschmerz und als radikuläre Schmerzsymptomatik manifestieren kann [17]. Die Ausprägung der Symptomatik verhält sich jedoch nicht linear zu dem morphologischen Korrelat der Bandscheibendegeneration. So werden Bandscheibenvorfälle beschrieben, die trotz ihrer massiven Ausprägung keine oder lediglich eine sehr diskrete Symptomatik hervorrufen. Andererseits können auch gravierende Symptome mit nur geringen, oder durch Bildgebung nicht darstellbaren Veränderungen einhergehen [18].

Neben einer Vielzahl von Faktoren wie der genetischen Prädisposition oder einer abnormen mechanischen Belastung der Bandscheibe wird der vermehrten Denaturierung von Kollagen Typ II sowie der Verlust von Proteoglykanen eine wesentliche Rolle im degenerativen Prozess zugeschrieben. Besonders letzteres führt zu einem Verlust des osmotischen Drucks des Gewebes und damit zu einer erhöhten Instabilität, Protrusion und einem Höhenverlust der Bandscheibe unter Belastung.

Bei einer gesunden Bandscheibe wird lediglich das äußere Drittel des Anulus fibrosus innerviert [19]. Die Nerven kommen aus dem Nervus sinuvertebralis des zugehörigen Segmentes und der angrenzenden Segmente und aus dem Ramus ventralis des zugehörigen Segmentes. Freemont et al. gehen von einem pathophysiologischen Zusammenhang zwischen einer Neoneuralisation des Bandscheibengewebes mit Substanz P (einem Schmerzmediator) bildenden Nerven und degenerativen Veränderungen des Bandscheibengewebes aus [19]. Das lokal vermehrte Einsprießen von Substanz P bildenden Nerven, sowie von Blutgefäßen in das innere Drittel des Anulus fibrosus oder den Nucleus pulposus der Bandscheibe wird pathophysiologisch durch den Verlust von Proteoglykanen begründet und mit der Entstehung von diskogenem Rückenschmerz assoziiert [5, 19]. Obwohl sich das Verständnis der zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen stark erweitert hat, bleiben die für die Entstehung von Rückenschmerzen verantwortlichen Vorgänge im Detail ungeklärt. Eine Vielzahl von chemischen Mediatoren, darunter Substanz P, Somatostatin, Cholezystokinin, Prostaglandin E2, Calcitonin Gen verwandtes Peptid (CGRP) und Phospholipase E2, werden als mögliche Bestandteile einer immunologischen Kaskade diskutiert, die ursächlich für die Schmerzentwicklung sein könnte [20, 21].

### 1.3 Minimal-invasive Therapieverfahren

Nach dem bundesdeutschen Programm für nationale Versorgungsleitlinien stehen zur Behandlung von nichtspezifischen Rückenschmerzen zunächst konservative Maßnahmen im Vordergrund. Hierbei kommen Stufenlagerung, Physiotherapie, Yoga, Wärme- und Elektrotherapie, Orthesen, Krankengymnastik und medikamentöse Therapieansätze mit Analgetika, Muskelrelaxantien, Antiphlogistika zum Einsatz, wobei ca. 90 % der Patienten hierdurch innerhalb von 6 bis 8 Wochen eine vollständige Beschwerdefreiheit erreichen [9, 22]. Bei einer Chronifizierung der Beschwerden und einem Versagen konservativer Therapieformen inklusive periradikulärer/epiduraler Injektionstherapien treten minimal-invasive Therapiekonzepte gegenüber offen-chirurgischen Maßnahmen zunehmend in den Vordergrund (s. Abb1).



**Abb. 1:** Stufenplan der Behandlungsoptionen bei der Volkskrankheit Rückenschmerz. Darstellung der minimal-invasiven Verfahren als Schnittstelle zwischen konservativen Therapieoptionen und offen-chirurgischen Maßnahmen. Stufe 1; Konservative Therapie (Analgetika, Physiotherapie, etc.), Stufe 2; Lokale Therapieverfahren (Infiltration periradikulär, epidural oder der Facetten- oder Iliosakralgelenke), Stufe 3; Minimal-invasive Therapiemethoden (z.B. PLDD, IDET), Stufe 4; Offen chirurgische Therapie (Mikrochirurgische Sequestrektomie) [Eigenanfertigung].

Ein sofortiges operatives Eingreifen ist nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) bei Patienten mit einem Bandscheibenvorfall und einer fortschreitenden Parese oder einer Notfallindikation wie dem Cauda-equina-Syndrom nötig. Therapie der Wahl ist hier die Mikrochirurgische Sequestrektomie [23]. Über einen per-

kutanen dorsolateralen Zugang und eine interlaminäre Fensterung wird der betreffende Bandscheibenanteil unter Schonung der umliegenden Nerven entfernt ohne das gesamte Bandscheibenfach auszuräumen. Bei weit lateral gelegenen Vorfällen kann ggf. eine extraforaminale Fensterung erfolgen. Das Verfahren kann offen-chirurgisch, perkutan aber auch endoskopisch durchgeführt werden. Laut Gibson et al. hat die mikrochirurgische Sequestrektomie nach 1-2 Jahren mit 65-90% die höheren Erfolgsraten gegenüber konservativen Therapien (39%) und Steroidinjektionen und zeigt im Vergleich die schnellste Erholung von Lumboischialgien und motorischen Defiziten [24].

Eine Umstellung der konservativen Therapie oder ein operatives Vorgehen sollte bei Patienten erwogen werden bei denen nach 6-8 Wochen konservativer Therapie keine deutliche Schmerzreduktion oder Zunahme der Belastbarkeit festgestellt werden kann [25].

Durch die Entwicklungen moderner minimal-invasiver Therapieverfahren wird eine schonende Behandlung des Patienten und eine Reduktion der operativen Risiken bei gleichzeitiger Senkung der Therapiekosten angestrebt. Neben der Behandlung der Symptomatik als primärem Therapieziel stellen die Begrenzung der negativen Auswirkungen auf das Berufsleben und das soziale Umfeld sowie eine Senkung der privaten und gesellschaftlichen Folgekosten sekundäre bzw. tertiäre Therapieziele dar.

Es ist derzeit eine Vielzahl verschiedener intradiskaler Interventionsverfahren verfügbar, welche in chemische, mechanische und thermische Verfahren unterteilt werden können. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die wichtigsten etablierten Verfahren mit klinischer Evidenzlage.

**Table 1: Intradiskale Interventionsverfahren - Effektivität, Sicherheit und klinische Evidenz.**

Intervention	n =	Schmerzreduktion [%] Monate	Resultat – Langzeitwirkung		Bekannte Komplikationen	Evidenz
			≤12 Mo	>12 Mo		
<b>Intradiskale elektrothermale Therapie (IDET)</b> <sup>[26, 27]</sup>	53	70% ≤12 Mo, 57% > 12 Mo	Ja	Ja	Katheterbruch, Infektion, Nervenverletzung, Endplatten Osteonekrose etc.	C (II-2)
<b>Intradiskale Biakuplastie (IDB)</b> <sup>[28]</sup>	15	57% 6 Mo	Ja	-	Wie IDET	D (III)
<b>RF Posterior Anuloplastie</b> <sup>[29]</sup>	46	37% 6 Mo	Ja	-	Wie IDET	C (II-3)
<b>Automatisierte perkutane lumbale Diskektomie (APLD)</b> <sup>[30]</sup>	103	83% > 12 Mo	-	Ja	Nervenverletzung, Infektion, Blutung, spinale Instabilität etc.	C (II-2)
<b>Perkutane Laser Diskus Dekompression (PLDD)</b> <sup>[31]</sup>	419	84% > 12 Mo	-	Ja	Spondylodiszitis, Cauda equina Syndrom etc.	C (II-2)
<b>Coblation</b> <sup>[32]</sup>	80	76% 6 Mo, 77% 12 Mo	Ja	Ja	Nicht bekannt	C (II-3)
<b>Chemonukleolyse –Ozon</b> <sup>[33]</sup>	290	55-80% 6-12 Mo	-	Ja	Diszitis, Muskelkrämpfe	C (II-3)
<b>Chemonukleolyse - DiscoGel®</b> <sup>[34]</sup>	32	75% ≤ 6 Mo	Ja	-	Nicht bekannt	D (III)
<b>Chemonukleolyse -Kollagenase</b> <sup>[35]</sup>	50	90% = 60 Mo	Ja	Ja	SAB, Cauda-equina-Syndrom, transverse Myelitis	C (II-3)
<b>Chemonukleolyse - Chymopapain</b> <sup>[35]</sup>	50	89% = 60 Mo	Ja	Ja	Häufige u. schwere anaphylaktische Reaktionen, transverse Myelitis	C (II-2)

### 1.3.1 Chemische Verfahren

Die Chemonukleolyse wird seit 1963 durchgeführt und ist somit das älteste minimal-invasive Verfahren zur Behandlung von diskogenen Rückenschmerzen bedingt durch Bandscheibenvorfälle oder Bandscheibenprotrusionen [36, 37].

Per injectionem wird hier unter fluoroskopischer oder computertomographischer Kontrolle eine proteolytische oder quelledruckmindernde Substanz in den Nucleus pulposus der betreffenden Bandscheibe eingebracht. Hierdurch kommt es zu einer Volumenreduktion des Bandscheibengewebes und damit zu einer Druckentlastung der betreffenden Nervenwurzel. Eingesetzt werden hier Aprotinin (Proteinaseinhibitor), Kollagenase, Ozon-Gas sowie Chymopapain (proteolytisches Enzym aus der karibischen Papayapflanze), wobei letzteres als ehemals am häufigsten angewendete Substanz durch seine gravierenden Nebenwirkungen zunehmend an Bedeutung verliert. So wurden unter anderem das Auftreten von vorübergehenden Paresen, Diszitis, Hemiparese oder Paraplegie durch intrathekale Injektion, sowie schwere anaphylaktische Reaktionen beschrieben [38]. Für die Mehrheit der Komplikationen wurden die monoplanare Darstellung sowie der geringe Weichteilkontrast der verwendeten Röntgen-Bildsteuerung und eine daraus resultierende fehlerhafte Injektion der verwendeten Substanz verantwortlich gemacht.

Bei der Ozon-Chemonukleolyse wird unter CT- oder konventionell fluoroskopischer Steuerung Ozon-Gas ( $O_2$ - $O_3$  Mischung), z.T. in Kombination mit einem Steroid und Lokalanästhetikum, in den Bandscheibenvorfall und/oder die unmittelbare Umgebung (z.B. in die paravertebrale Muskulatur, periradikulär, paraspinal, epidural, juxtaforaminal, periganglionisch) injiziert [39, 40]. Neben einer schmerzlindernden Wirkung hat die Ozon-Injektion einen starken antiinflammatorischen Effekt. Ozon wird im Körper in reinen Sauerstoff umgewandelt und hat im Gegensatz zu Chymopapain ein niedriges allergenes Potential, was sich in einer sehr geringen Komplikationsrate widerspiegelt [41]. Exzellente Erfolgsraten und geringe Kosten machen die Ozon-Chemonukleolyse zu einem wertvollen und kompetitiven Therapieverfahren [33, 42].

### 1.3.2 Mechanische Verfahren

Zu den mechanischen Verfahren gehört unter anderem die automatisierte perkutane lumbale Diskektomie (APLD). Bei diesem Verfahren wird die betroffene Nervenwurzel durch die Entfernung des vorgefallenen oder sequestrierten Bandscheibengewebes dekomprimiert. Bei der APLD wird über einen posterolateralen Zugang eine Schneide- und Absaugsonde unter Bildwandlerkontrolle bis zur betroffenen Bandscheibe vorgeschoben, wobei über eine Gerätekonsole die Schneide-, Saug- und Spülfunktion der Sonde kontrolliert werden kann. Das sequestrierte Bandscheibenmaterial wird nun ein

Stück in die Sonde gesaugt, von einem Schneidwerkzeug zerkleinert und in einer Kochsalzlösung durch die Sonde bis in einen Sammelbehälter aspiriert. Ein Vorteil dieses Verfahrens liegt in der Tatsache, dass schon bei einer Behandlung relativ viel Bandscheibengewebe entfernt werden kann.

Es ist anzumerken, dass bei Verfahren mit einseitiger Kanüleninjektion (IDET, PLDD, Chemonukleolyse: 16 – 20 Gauge (G)) kleinere Zugangswege erforderlich werden [43].

### 1.3.3 Thermische Verfahren

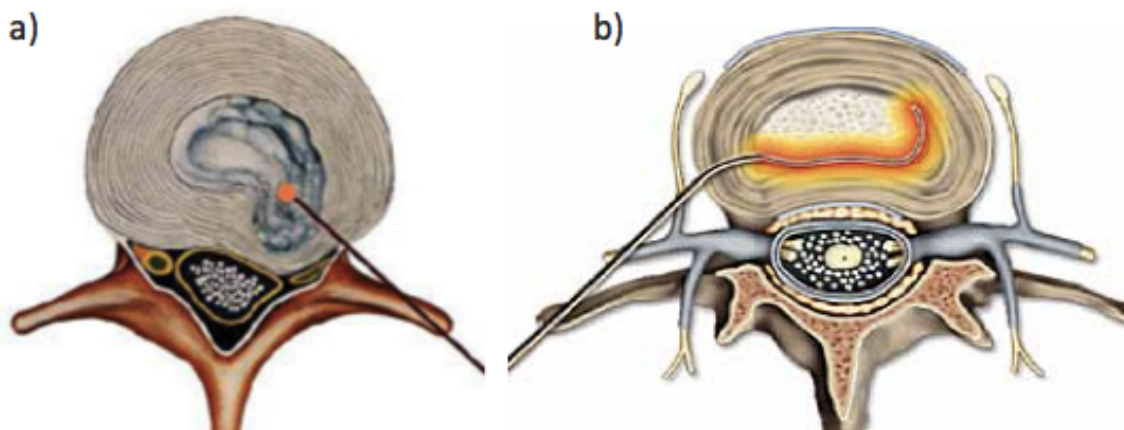
Mit der Perkutanen Laser Diskus Dekompression (PLDD) wurde 1989 das erste thermische Verfahren zur Behandlung von Rückenschmerzen und Radikulopathie bedingt durch Bandscheibenvorfälle entwickelt [44]. Eine Technik zur Anuloplastie bei chronischen diskogenen Rückenschmerzen wurde mit der Intradiskalen Elektrothermalen Therapie (IDET) im Jahr 2000 durch Saal et al. eingeführt [45, 46]. 2003 wurde von Chen et al. die sogenannte Nukleoplastie eingeführt. Bei dieser Therapiemethode handelt es sich um ein thermisches Ablationsverfahren zur Behandlung von Bandscheibenvorfällen mittels RF-Technik [47].

#### *1.3.3.1 Perkutane Laser Diskus Dekompression*

Die perkutane Laser Diskus Dekompression (PLDD) stellt ein Therapieverfahren zur kausalen Behandlung der radikulären Schmerzsymptomatik des Bandscheibenvorfalles dar. Das Therapieprinzip beruht auf der Annahme, dass eine thermisch induzierte Volumenreduktion der zentralen Bandscheibenanteile über eine Druckentlastung der betroffenen Nervenwurzel zu einer Reduktion der radikulären Schmerzen führt. Weitere theoretische Wirkungen bestehen in einer Stabilitätssteigerung des betroffenen Bandscheibensegments, einem Verschluss degenerativ bedingter Risse im Bandscheiberring sowie der Verödung nozizeptiver Schmerzfasern.

Über eine Punktionskanüle wird unter lokaler Anästhesie und dorsolateralem Zugang ein Lichtwellenleiter in den Bandscheibenkern eingebracht. Hiernach wird, zumeist über einen Nd:YAG-Laser, thermische Energie in die Bandscheibe appliziert. Bis heute wurden keine einheitlichen Leitlinien erarbeitet, welche die Art des verwendeten Lasers oder die zu verwendenden Laserprotokolle festlegen [24, 48, 49]. Durch die eingebrachte Energie werden Teile des Nucleus pulposus vaporisiert und der innere Teil des

Anulus fibrosus koaguliert. Infolgedessen entsteht im Bandscheibenkern ein Vaporisationsdefekt mit einem Karbonisationssaum, der zu einem intradiskalen Druckabfall führt. Die durch die Laseranwendung entstehenden Gase können über die Punktionskanüle entweichen und zusätzlich abgesaugt werden. Neben dem intradiskalen Druckabfall soll es zudem durch eine zirkuläre Schrumpfung der Kollagenfibrillen im Diskusgewebe zu einer Abnahme des Bandscheibenvolumens kommen. Durch diese Volumenreduktion bei gleichzeitigem intradiskalen Druckabfall soll das vorgefallene Bandscheibengewebe retrahiert und auf diese Weise die komprimierte Nervenwurzel entlastet werden [44, 50]. Neben der bewährten Positionierung der Punktionskanüle unter konventioneller Fluoroskopie- oder CT-Kontrolle [51-57], wird die PLDD heute im klinischen Alltag auch unter MR-Steuerung durchgeführt [10, 48, 49, 58]. Als Komplikation wird die infektiöse Spondylodiszitis angegeben, wobei die Komplikationsrate insgesamt bei ca. 1% angesetzt wird [44, 59].



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der PLDD a) und IDET b) [StK - Zeitschrift für angewandte Schmerztherapie 4/2002].

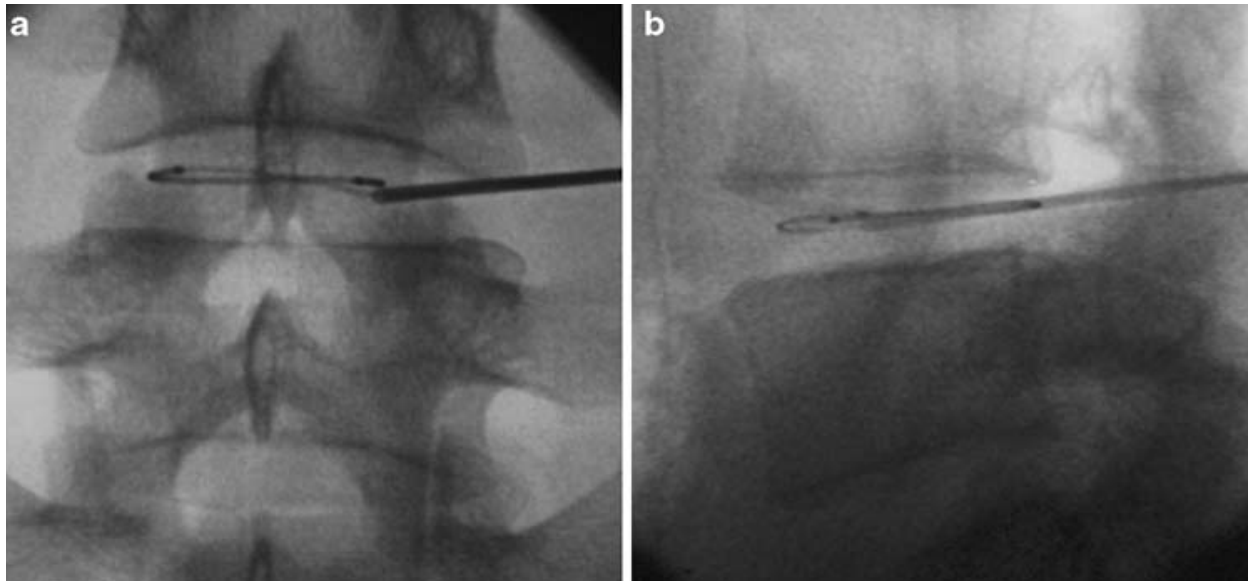
#### 1.3.3.2 Intradiskale Elektrothermale Anuloplastie

Mit der Intradiskalen Elektrothermalen Therapie (IDET<sup>TM</sup>, Smith & Nephew, Andover, MA, USA) wird eigentlich ein patentiertes Verfahren bezeichnet, welches mittlerweile jedoch weitläufig als Synonym für die Intradiskale Elektrothermale Anuloplastie verwendet wird [60]. Die IDET wurde im Jahr 2000 von Saal et al. als minimal-invasive Therapieoption zur Behandlung von chronischen diskogenen Rückenschmerzen vorgestellt



[45, 61, 62]. Das Therapieprinzip der IDET beruht auf der Einbringung thermischer Energie in den Bandscheibenfaserring. Unter fluoroskopischer (Abb. 3) oder computer-tomografischer Kontrolle wird eine flexible Sonde entlang des inneren Bereichs des dorsalen Bandscheibenfaserrings positioniert und über einen Zeitraum von 12,5 Minuten (min) von 65° C bis auf 90° C erhitzt und die Temperatur für weitere 4 min bei 90° C gehalten [61, 62]. Durch den Temperaturanstieg im Gewebe sollen das an den Katheter angrenzende Kollagen denaturiert (ab 60-65°C) und in den Annulus fibrosus eingewachsene nozizeptive Nervenenden zerstört werden (ab 42-45°C) [63]. Des Weiteren werden eine Kauterisation von Granulationsgewebe, eine Versiegelung degenerativer Risse im Bandscheibenfaserring sowie eine Schrumpfung der Kollagenfibrillen und eine damit einhergehende Stabilitätserhöhung der Bandscheibe propagiert [61, 64, 65]. Bono et al. [66] haben gezeigt, dass bei der IDET diese relevanten Temperaturbereiche im Bandscheibengewebe erreicht werden. Die Arbeiten von Kleinstueck et al. [67, 68] zeigten jedoch, dass die Temperaturen, welche zur Denaturierung von Kollagen notwendig sind, lediglich in einem Bereich von 1 mm um den IDET-Katheter erzeugt werden. Dagegen wiesen die Autoren in einem Abstand von bis zu 10 mm um den Katheter Temperaturen von mindestens 45° C nach, welche zur Ablation von Nervenenden ausreichen [63]. Als mögliche Komplikationen werden bei der IDET thermisch induzierte Schäden der Nervenwurzel, Katheterbruch, progressive Diskusdegeneration, Cauda-Equina-Syndrom, Infektion, Post-IDET-Diskus-Herniation, Osteonekrose der Deckplatten, epiduraler Abszess, Radikulopathie, Diskus-Hernie und Beschädigung des Rückenmarks genannt [62, 65, 69-73].

Eine Studie von Andersson et al. [74] belegt, dass mehr als 50% der Patienten, die sich einer IDET unterzogen haben, auf spätere chirurgische Maßnahmen verzichten können. Auf diese Weise werden die Patienten nicht den Kosten und Risiken einer offenchirurgischen Behandlung ausgesetzt [61, 69]. Die Indikationen für eine IDET werden in Tabelle 4 aufgeführt.



**Abb. 3:** Fluoroskopie-gesteuerte Positionierung des IDET-Katheters im Bandscheibenfach L4-L5 in der Ansicht von **a)** anterior-posterior sowie **b)** lateral [75].

#### 1.3.3.3 Weitere thermale intradiskale Verfahren

Bei der Intradiskalen Biakuplastie (Baylis Medical Inc., Canada) werden unter fluoroskopischer Steuerung zwei 17 G Hohlnadeln im posterolateralen Anteil des Anulus fibrosus positioniert. Über diese Zugangswege werden zwei gekühlte bipolare Radiofrequenzelektroden in die Bandscheibe eingeführt, die über einen Zeitraum von 11 min auf 55° C erhitzt werden [39]. Eine Studie von Kapural et al. aus dem Jahr 2008 berichtet bei diesem relativ neuen Verfahren von einer signifikanten Schmerzlinderung (Medianer Visual Analogue Score (VAS) von 7 auf 3) der Patienten nach sechs Monaten [28].

Ein weiteres thermale intradiskales Verfahren ist die RF-Koblation, auch Plasmadiskektomie genannt (ArthroCare, Sunnycal, CA, USA). Bei diesem Verfahren wird die Dekompression einer Bandscheibenprotrusion mittels RF-Ablation und eines molekularen Zersetzungs Vorganges angestrebt. Über einen dorsolateralen Zugang werden hierbei unter Vorschub einer 17 G RF-Sonde unter fluoroskopischer Steuerung Anteile des Bandscheibenkerns mit Radiofrequenzwellen ablatiert und in Gas umgewandelt, welches über die Sonde abgesaugt wird. Anschließend werden neben dem Arbeitskanal befindliche Nervenenden in der Bandscheibe ablatiert [39]. Bisher sind keine Übersichtsarbeiten bekannt, welche die Effektivität der Plasmadiskektomie beurteilen.

**Tabelle 4: Indikationen und Kontraindikationen moderner minimal-invasiven Therapieverfahren**

Verfahren bei Bandscheibenprolaps	Indikationen	Kontraindikationen
<b>PLDD, APLD und Koblation</b> <sup>[9, 76]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektive Operationsindikation</li> <li>• Unilateraler Beinschmerz &gt; Rückenschmerz (RS)</li> <li>• Radikulärer Schmerz in spez. Dermatome in Korrelation mit MRT-Befund</li> <li>• Radikuläre Symptomatik oder neurologischer Befund passend zum betroffenen Bandscheibenfach</li> <li>• Keine Besserung der Symptomatik nach 6 Wochen konservativer Therapie</li> <li>• Bildgebung hinweisend auf einen gedeckten Bandscheibenvorfall (CT, MRT, Diskographie)</li> <li>• Residuelle Bandscheibenhöhe ≥ 60 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sequestrierte Bandscheibenvorfälle</li> <li>• Nach Chemonukleolyse oder vorhergehender Bandscheibenoperation</li> <li>• Notfall- oder dringliche Indikation</li> <li>• Spinalstenose</li> <li>• Spondylolisthese</li> <li>• Homöostasestörung bei PLDD</li> </ul>
<b>Transforaminale endoskopische Diskektomie</b> <sup>[77]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extra- und infraforaminale sowie mediolaterale bis laterale Bandscheibenvorfälle mit oder ohne Sequester</li> <li>• Korrelation der Symptomatik, Anamnese und Bildgebung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittel- bis hochgradige Foramenstenose</li> <li>• Sequestrierte Bandscheibenvorfälle</li> <li>• Spitzer Zugangswinkel zum Foramen L5/S1</li> </ul>
<b>Chemonukleolyse</b> <sup>[77]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektive Operationsindikation</li> <li>• Patienten mit Protrusion oder gesichertem gedecktem Prolaps</li> <li>• Positive Diskographie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sequestrierte Bandscheibenvorfälle</li> <li>• Cauda-equina-Syndrom</li> <li>• Arachnoiditis</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Diszitis in Anamnese</li> <li>• Tumor im Spinalkanal</li> <li>• Spinalstenose</li> <li>• Diabetes mellitus mit peripherer Neuropathie</li> <li>• Spondylolisthesis</li> </ul>
Verfahren bei Bandscheibenprotrusion	Indikationen	Kontraindikationen
<b>IDET und Biakuplastie</b> <sup>[17, 69]</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektive Operationsindikation</li> <li>• Mindestens 6 Monate anhaltender RS</li> <li>• Kein neurologisches Defizit durch betroffenes Bandscheibenfach</li> <li>• Kein Ansprechen auf konservative Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sequestrierte Bandscheibenvorfälle</li> <li>• Ruptur des anuloligamentären Komplexes</li> <li>• Spinalstenosen</li> <li>• Spondylolisthesen</li> <li>• Mittel- bis hochgradige degenerative Veränderungen der</li> </ul>

---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Nervenwurzelkompression, Tumor oder Infektion in MRT-Bildgebung</li> <li>• Residuelle Bandscheibenhöhe <math>\geq 60\%</math></li> <li>• Positive Diskographie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deckplatten</li> <li>• Residuelle Bandscheibenhöhe <math>&lt; 50\%</math></li> <li>• Vorheriger chirurgischer Eingriff an der LWS</li> <li>• BS Degeneration der HWS</li> <li>• Schäden der Nervenwurzeln mit Radikulopathie und motorischem Defizit der unteren Extremität</li> <li>• IDET an der betroffenen BS in den letzten 6 Monaten</li> </ul>
--	--

---

## 1.4 Spinale Interventionen in der offenen MRT

### 1.4.1 Offene MRT

Orientierend werden MRT-Systeme nach ihrer Magnetfeldstärke in Niedrig- (bis 0,5 Tesla), Mittel- (0,5 – 1.5 Tesla) und Hochfeldsysteme ( $>3$  Tesla) eingeteilt. MRT-Systeme im Hochfeldbereich gewährleisten eine höhere räumliche und zeitliche Auflösung und werden heute mit Feldstärken von bis zu 7.0 Tesla eingesetzt. Da stärkere Magnetfelder eine bessere Abschirmung und Gradienten benötigen, werden in der Hochfeld-MRT klassischerweise Tunnelsysteme eingesetzt, bei denen sich die Region der höchsten Magnetfeldstärke und Feldhomogenität in der Mitte des Tunnels befindet (Isozentrum) (Abb. 4a). Die darzustellende Körperregion sollte für eine optimale Bildgebung idealerweise im Isozentrum gelagert werden.

Bei neueren Gerätekonzepten wie beispielsweise dem Magnetom Espree (Siemens, Medical-Solutions, Deutschland) wird durch einen verkürzten Magneten (short-bore) und eine Bohrung mit einem größerem Durchmesser (wide-bore) der Komfort des Patienten sowie der Zugang zum Isozentrum maßgeblich verbessert (Abb. 4b) [78, 79].

Zu den wichtigsten Anwendungsgebieten der offenen Magnetresonanztomographie (oMRT) zählt die diagnostische Bildgebung bei klaustrophobischen und ädipösen sowie pädiatrischen Patienten. Weiterhin hat sich zunehmend die interventionelle MRT, das heißt die Durchführung minimal-invasiver Interventionen unter MR-fluoroskopischer Steuerung, etabliert.

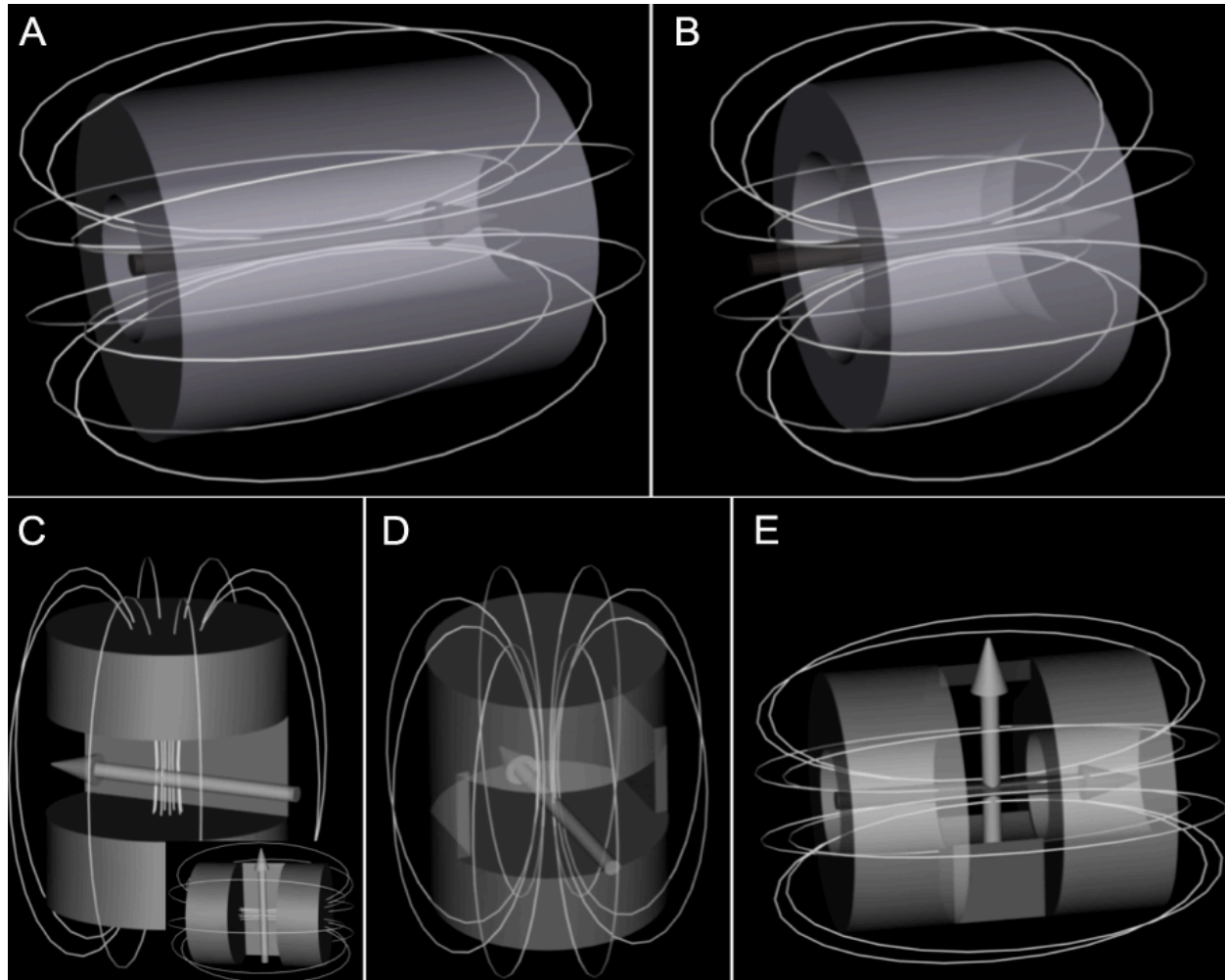
Die ersten „offenen MRT-Systeme“ wurden mit zwei sich gegenüberliegenden Magnetpolschuhen konstruiert und sind baulich (Abb. 3c) dem C-Bogen nachempfunden (Mag-

netom Open™, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland und Panorama 0,23T Medical Systems MR-Technologies Finnland, Vantaa, Finnland). Bei dem sogenannten „Upright“-System™ (Fa. Fonar, Melville, NY, USA), wird der Patient aufrecht zwischen zwei vertikal zueinander aufgestellten Widerstandselektromagneten mit 0,6 Tesla positioniert (Abb. 3c, kleine Abb.). Diese oben genannten MRT-Systeme ermöglichen einen weiträumigen Patientenzugang und eignen sich daher in ihrer Konstruktion besonders für MR-gesteuerte Interventionen [80, 81]. Bei diesen Systemen wurden noch permanent- oder konventionelle, nicht supraleitende, Elektromagneten im Niedrigfeldbereich mit bis zu 0,6 Tesla eingesetzt.

Das erste, auf einem supraleitenden Magneten basierende System, das Signa SP mit einer Feldstärke von 0,5 Tesla (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), wurde 1993 in Boston eingeführt. Dieses System ist in seinem Aufbau wie ein konventionelles Tunnel-System konstruiert und verfügt über ein horizontal ausgerichtetes Hauptmagnetfeld. Zwischen den vertikal hintereinander liegenden Magnetpolschuhen befindet sich eine 56 cm breite Öffnung, über die auch während der laufenden Bildsequenz ein direkter Zugang zum Patienten ermöglicht wird. Diese spezielle Form der Konstruktion hat dem Gerät auch den Namen „Double Doughnut“ eingebracht. Eine Vielzahl der bis heute veröffentlichten interventionellen MR-Studien wurden mit diesem Gerät durchgeführt [82-84]. Mit dem Philips Panorama (Panorama Philips Medical Systems MR-Technologies Finnland, Vantaa, Finnland) wurde erstmals ein Modell mit zwei horizontal angeordneten supraleitenden Magneten mit 0,6 Tesla eingeführt (Abb. 4d).

Bei dem für diese Studie verwendeten Gerät handelt es sich um das Panorama high field open (Panorama HFO, Philips Medical Systems, Best, NL). Es gehört zur Generation der sogenannten offenen Hochfeld-MRT-Systeme und arbeitet mit einem supraleitenden Magneten bei einer Feldstärke von 1.0 Tesla. Hierdurch wird eine verbesserte Bildqualität und schnellere Bildakquisition ermöglicht. Die zwei Magnetpolschuhe des Panorama HFO liegen sich horizontal gegenüber und richten das Hauptmagnetfeld  $B_0$  in der Vertikalebene aus. Diese Form der Systemkonfiguration ermöglicht auch während der Bildgebung einen annähernd 360° umfassenden Zugang zum Patienten. Neben den oben beschriebenen Systemen wurde eine Vielzahl von Geräten mit unterschiedlichen Form-Konzepten entwickelt. Durch seine im Vergleich hohe Bildqualität und schnelle Bildakquisition sowie seine offene Bauweise eignet sich das Panorama HFO in hohem Maße für MR-gesteuerte minimal-invasive Interventionen. Unter Anwen-

dung diese Systems konnten sich in den letzten Jahren zahlreiche klinische Anwendungen etablieren [85-91].



**Abb. 4:** Schematische Darstellung verschiedener MRT-Gerätekonzepte mit Magnetfeldlinien. (A) Klassisches Tunnelsystem. Die lange „Bohrung“ erschwert den Patientenzugang. (B) Neuere Tunnelsysteme mit kurzer „Bohrung“ und größerem Radius erleichtern die Patientenzugänglichkeit bei Interventionen. (C-E) Gerätekonzepte für offene MRT-Systeme. (C) C-Arm-Konzept (große Abb.) welches in der Regel mit Permanentmagneten im Niedrig- bis Mittelfeld (bis 0,5 Tesla) arbeitet und das „Upright“™-Konzept (kleine Abb.). (D) MRT-System mit zwei horizontal ausgerichteten supraleitenden Elektromagneten mit Feldstärken bis 1.0 Tesla (z.B. Panorama® HFO, Philips Healthcare, NL). (E) Tunnelsystem („Double-Doughnut“ Signa SP GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA), welches in der Gerätmitte einen Zugang zum Patienten bietet [Habilitationsschrift von PD Dr. med. F. Streitparth].

#### 1.4.2 Spinale Interventionen in der oMRT

Als erste MRT-gesteuerte Interventionen wurden in den 1980er Jahren Aspirationsbiopsien und wenig später von Sonnenberg et al. Drainagenanlagen durchgeführt [92-94]. Seither wurde eine Vielzahl weiterer Anwendungsgebiete erschlossen und in den klinischen Arbeitsalltag integriert.

Mit der steigenden Prävalenz von Rückenschmerzen und der damit assoziierten hohen Morbidität sowie den enormen Kosten hat die spinale Schmerztherapie heute stark an Bedeutung gewonnen [95]. Spinale Infiltration der Nervenwurzeln, Facetten- und Iliosakralgelenke können als diagnostisches Werkzeug zur Identifikation einer lumbosakralen Schmerzquelle dienen, oder durch die Injektion eines Kortikosteroids und eines Analgetikums als wirkungsvolle therapeutische Maßnahme bei radikulären und diskogenen oder artikulären Schmerzen eingesetzt werden [96]. Üblicherweise werden diese Interventionen unter fluoroskopischer oder CT-Steuerung durchgeführt. Signifikante Nachteile dieser insgesamt praktikablen Methode sind der geringe Weichteilkontrast sowie die je nach Anwendung teilweise hohe Strahlendosis [97, 98]. MR-gesteuerte Interventionen bieten hiergegenüber signifikante Vorteile (Tabelle 5). Neben der Möglichkeit der multiplanaren Bildgebung, einem deutlich höheren Weichteilkontrast und einer direkten Visualisierung der Injektionsnadel, kann, unter der Verwendung von stark T2 gewichteten fett-gesättigten Sequenzen, Kochsalzlösung als Kontrastmittel lokal injiziert werden. Neben den genannten Punkten, die auch bei Normvarianten oder Pathologien der Weichteile zu einer deutlich präziseren Instrumentenführung beitragen, bietet der Verzicht auf ionisierende Strahlung besonders bei seriellen Therapieschemata gegenüber den herkömmlichen Verfahren einen signifikanten Vorteil. Es liegen bereits mehrere Studien zu spinalen Infiltrationen unter MRT-Steuerung in offenen Niedrigfeld- oder „wide-bore“-Systemen vor [78, 79, 96, 99-103]. Neben Ablationsverfahren wie der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie der Leber (LITT) und der Ablation von Osteoid Osteomen wurden in den letzten Jahren mehrere spinale Interventionen, so zum Beispiel die Diskographie und die periradikuläre Injektionstherapie der Nervenwurzel, erfolgreich unter Steuerung in offenen Hochfeldsystemen durchgeführt [10, 58, 85-91, 104, 105].

**Tabelle 5:** Qualitäten verschiedener Bildgebungsmodalitäten für den interventionellen Gebrauch [Habilitationsschrift PD Dr. med. F. Streitparth].

Methoden	Vorteile	Nachteile
<b>Fluoroskopie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echtzeit</li> <li>• Knochendarstellung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strahlenexposition</li> <li>• Uniplanarität</li> <li>• Schlechter Weichteilkontrast</li> </ul>
<b>CT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe räumliche und zeitliche Auflösung</li> <li>• Stereotaktische Optionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitierte Multiplanarität</li> <li>• Keine Temperatursensitivität</li> <li>• Limitierter Patientenzugang</li> <li>• Strahlenexposition</li> </ul>
<b>MRT (Tunnelsystem)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoher Weichteilkontrast</li> <li>• Sensitivität für Diffusion und Temperatur</li> <li>• Multiplanarität</li> <li>• Keine Strahlenexposition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Kosten</li> <li>• Kein Patientenzugang während Bildgebung</li> <li>• MR-Sicherheit und -Kompatibilität</li> <li>• Lautstärke</li> </ul>
<b>MRT (offenes System)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guter Patientenzugang</li> <li>• Multiplanarität</li> <li>• Hoher Weichteilkontrast</li> <li>• Temperatursensitivität</li> <li>• Keine Strahlenexposition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Kosten</li> <li>• MR-Sicherheit und -Kompatibilität</li> <li>• Verfügbarkeit</li> <li>• Lautstärke</li> <li>• (Limitierte Feldstärke)</li> </ul>

Die intradiskale elektrothermale Therapie und die perkutane Laser Diskus Dekompression haben als etablierte, minimal-invasive Methoden zur Behandlung von degenerativen Bandscheibenerkrankungen unter Steuerung mittels konventioneller Fluoroskopie und CT seit Jahren Eingang in den klinischen Alltag gefunden, wobei die PLDD heute routinemäßig auch unter MR-Steuerung durchgeführt wird [10]. Ein Verfahren zur Durchführung der Anuloplastie unter MRT-Kontrolle ist bis dato nicht bekannt.

Die hier zu evaluierende Technik der „MR-gesteuerten perkutanen intradiskalen Thermotherapie“ stellt ein innovatives minimal-invasives Kombinationsverfahren aus PLDD und Anuloplastie unter MR-fluoroskopischer Steuerung im offenen MRT bei 1.0 Tesla dar. Eine Kombination beider Therapien als „one stop shopping“-Verfahren könnte die Möglichkeit bieten, zwei pathogenetisch eng miteinander verknüpfte Krankheitsbilder therapeutisch und ökonomisch effizient zu behandeln.



## 2 Zielstellung

Ziele der vorliegenden Dissertationsarbeit waren die Entwicklung und Evaluierung eines innovativen Applikatorsystems (MRgPIT-Applikator®, Invivo Germany GmbH, Schwerin, Deutschland) und einer innovativen Therapiemethode zur Behandlung degenerativer Bandscheibenerkrankungen für die Durchführung im offenen 1.0 Tesla MRT. Dieses als „MR-gesteuerte perkutane intradiskale Thermotherapie (MRgPIT)“ bezeichnete Verfahren stellt ein Kombinationsverfahren aus PLDD und Anuloplastie dar.

Die Forschungsarbeiten für dieses Projekt wurden im Rahmen einer Zusammenarbeit zwischen der Arbeitsgruppe „Instrumentenentwicklung für die offene MRT“ (AG OMRT) im Centrum 6 der Charité Berlin (CC6), der Abteilung für Lasermedizin des Elisabeth Klinik Krankenhausbetriebs GmbH (ELK) und der Invivo Germany GmbH (Invivo) durchgeführt. Die AG OMRT wurde durch die TSB Technologie Stiftung Berlin aus Mitteln des Zukunftfonds des Landes Berlin gefördert und durch den Europäischen Fonds für Regionale Entwicklung der Europäischen Union (EFRE) kofinanziert.

Die experimentellen Untersuchungen wurden in Vor- und Hauptversuche gegliedert.

### 2.1 Zielstellung der Vorversuche

Als Ziele der Vorversuche wurden die Instrumentenanalyse und -weiterentwicklung der MRgPIT im offenen 1.0 Tesla MRT definiert. Für diesen Zweck wurden der Prototyp des MRgPIT-Applikators sowie zwei Lichtwellenleiter in folgenden Arbeitsschritten evaluiert:

#### 1. Instrumentenanalyse

- Artefaktmessungen im Kupfersulfat ( $\text{CuSO}_4$ ) -Phantom: Evaluation des Artefaktverhaltens des MRgPIT-Applikators mit sechs interaktiven MR-Sequenzen (MR-Fluoroskopie) und Auswahl einer geeigneten Sequenz zur Durchführung der weiteren Arbeitsschritte
- Evaluierung der mechanischen Funktionalität des MRgPIT-Applikators am Agarose-Wirbelsäulen-Modell unter fluoroskopischer Steuerung im offenen 1.0 Tesla MRT

#### 2. Methodenentwicklung

- Evaluierung der Durchführbarkeit der MR-Steuerung des MRgPIT-Applikators im offenen 1.0 Tesla MRT

3. Entwicklung eines zweiten, optimierten MRgPIT-Applikators zur weiteren Anwendung in den Hauptversuchen
4. Anwendung des MRgPIT-Applikators und Messung des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) an der humanen ex-vivo Lendenwirbelsäule (LWS)
  - Evaluierung der Steuerung des MRgPIT-Applikators in humanen Spenderpräparaten
  - Optimierung der Echo-Zeit (TE) der ausgewählten MR-flouroskopischen Sequenz zur verbesserten Darstellung der Applikatorkanülen
  - Instrumentenanalyse und Weiterentwicklung des MRgPIT-Applikators
5. Auswahl des in den weiteren Versuchen zu verwendenden Lichtwellenleiters mittels thermografischer Darstellung der Temperaturentwicklung am MRgPIT-Applikator

## **2.2 Zielstellung der Hauptversuche**

Als Ziele für die Hauptversuche wurden die Evaluierung, Anwendung, histologische Auswertung und spätere Optimierung der erarbeiteten Laserprotokolle definiert. Als Goldstandard der histologischen Auswertung der Bandscheibenpräparate dienten die Literaturdaten der IDET.

Hierdurch sollten die thermisch induzierten Veränderungen im Bandscheibengewebe denen einer herkömmlichen IDET-Anwendung angeglichen werden. Des Weiteren sollten die verwendeten Laserprotokolle hinsichtlich kritischer Temperaturentwicklungen an Risikostrukturen an humanen ex-vivo Lendenwirbelsäulen evaluiert werden. Es wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

1. Erarbeitung zweier Laserprotokolle für die Anuloplastie-Phase der MRgPIT
  - Thermographische Darstellung und Auswertung der Temperaturentwicklung im Gewebe humaner Spenderbandscheiben unter Anwendung verschiedener Laserparameter

2. Anwendung und Evaluierung der im Vorversuch erarbeiteten Laserprotokolle in humanen ex-vivo Bandscheiben und Lendenwirbelsäulen.

- Evaluierung der Effektivität mittels histologischer Analyse der laserinduzierten Gewebeeffekte im Bandscheibengewebe

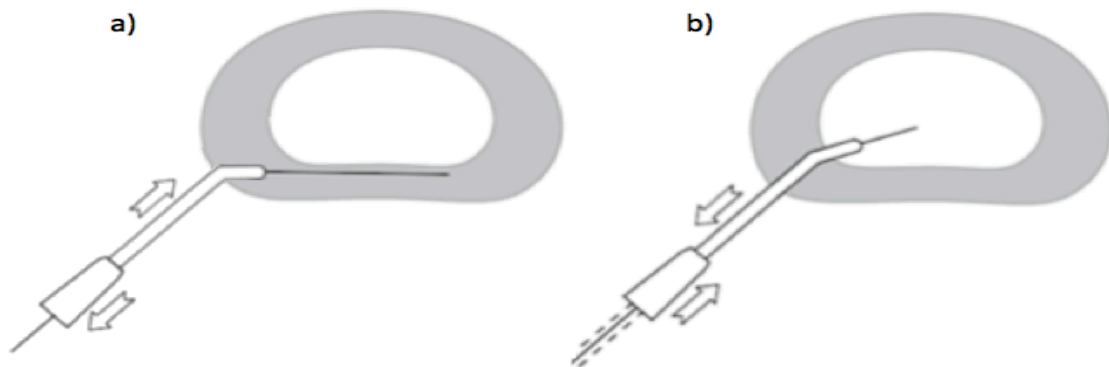
3. Durchführung der Anuloplastie im ex-vivo Modell an der humanen Lendenwirbelsäule im offenen MRT.

- Applikatorpositionierung unter MR-fluoroskopischer Steuerung
- Evaluation der Therapiesicherheit mit Messung der Temperaturentwicklung an Spinalkanal und Nervenwurzel mittels faseroptischer Thermosonden

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Prinzip der MRgPIT**

Die humanen ex-vivo Lendenwirbelsäulen sollen in Seitenlage im Isozentrum des offenen 1.0 Tesla MRTs positioniert werden. Nach dorsaler Anlage einer flexiblen Oberflächenspule erfolgt die dorsolaterale Punktion der betroffenen Bandscheibe. Die exakte Positionierung des neu entwickelten MRgPIT-Applikators wird unter echtzeitnaher, kontinuierlicher MRT-Bildgebung gesteuert und überwacht. In einem ersten, an die IDET angelehnten Interventionsschritt zur Anuloplastie, wird der MRgPIT-Applikator im Übergangsbereich zwischen dorsalem Anulus fibrosus und Nucleus pulposus der betroffenen Bandscheibe positioniert (Abb. 5a). Hierbei sollen degenerativ veränderte Bereiche im Gewebe mit Rissbildungen abgedeckt werden. Durch den Applikator wird nun ein Lichtwellenleiter in das Gewebe eingeführt und über einen Laser thermisch induzierte Läsionen entlang des dorsalen Bandscheibenfaserrings erzeugt. Hierdurch sollen Nozizeptoren sowie degenerationsbedingte Vaskularisierungen im Faserring der Bandscheibe verödet werden. Zusätzlich soll der dorsale Anulus fibrosus durch Koagulation und Denaturierung der Faserringproteine stabilisiert werden (Anuloplastie). Im Sinne der „two in one procedure“ wird der MRgPIT-Applikator in einem zweiten Arbeitsschritt unter MR-Kontrolle im Zentrum des Nucleus pulposus positioniert (Abb. 5b). Durch Anwendung eines PLDD-Laserprotokolls soll hier ein Vaporisationsdefekt entstehen, der zu einem intradiskalen Druckabfall führt (Nukleoplastie). Zusätzlich kommt es durch die Ablation im Nucleus pulposus zu einem Schrumpfen der Außenbezirke der Bandscheibe und damit zu einer Druckminderung auf umliegende radikuläre und nozizeptive Strukturen.



**Abb. 5:** Die zwei Therapieschritte der MRgPIT: a) Anuloplastie, b) PLDD [Eigenanfertigung].

### 3.2 Materialien

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die verwendeten Materialien. Im nachfolgenden Text werden diese in ihrer Beschaffenheit und Anwendung beschrieben.

**Tabelle 6:** Verwendete Materialien

Material	Bezeichnung	Hersteller
<b>Nd:YAG-Laser</b>	Medilas Fibertom 5100	Dornier MedTech Europe GmbH (Wessling, Deutschland)
<b>Lichtwellenleiter</b>	MLCS-S05free-400 mit einer Numerischen Apertur (NA) von 0,22 bzw. 0,35	Frank Optic Products GmbH, Berlin, Deutschland
<b>Leistungsmessgerät</b>	TT-Test	Trumpf Laser GmbH + Co. KG
<b>CuSO<sub>4</sub>-Lösung und Acrylbehälter</b>	CuSO <sub>4</sub> -Phantom	Selbst erstellt
<b>Agarose-Wirbelsäulen-Modell</b>	Virogel®-Phantom	Selbst erstellt
<b>Laserschutzbrille</b>	Vision L-05K	Laservision GmbH + Co. KG (Fürth, Deutschland)
<b>Laser-Applikator</b>	MRgPIT-Applikator	Invivo Germany (Schwerin, Deutschland)

<b>Thermografie-Kamera</b>	Varioscan high resolution 3021-ST	Jenoptik Laser, Optik, Systeme GmbH, Jena, Deutschland
<b>Fiberoptisches Thermometer</b>	T1™ Fiber Optic Temperature Sensor, Reflex™ Signal Conditioner	Neoptix, Inc. (Québec, Kanada)
<b>Wasserbad mit Bandscheibenhalterungsvorrichtung</b>	MR-kompatible Temperierungs- und Halterungsvorrichtung	Selbst erstellt
<b>Offener 1.0 Tesla Magnetresonanztomograph</b>	Philips Panorama HFO 1.0T	Philips Healthcare, Best, Niederlande

### 3.2.1 MRgPIT-Applikator

Für die Durchführung der ersten Versuche wurde von der Arbeitsgruppe „Instrumentenentwicklung für die offene MRT“ (AG OMRT) der Charité in enger Zusammenarbeit mit der Firma Invivo (Invivo Germany GmbH, Schwerin, Deutschland) ein erster Prototyp des MRgPIT-Applikators (Prototyp I) entwickelt. Im Verlauf der praktischen Arbeit für die vorliegende Dissertation wurde der Prototyp auf seine Material- und Anwendungseigenschaften hin evaluiert. Die gewonnenen Erkenntnisse wurden genutzt, um einen zweiten Prototypen des MRgPIT-Applikators (Prototyp II) zu entwickeln. Der Prototyp II stand im weiteren Verlauf der experimentellen Arbeitsschritte zur Verfügung und wurde für die Durchführung der zweiten Hälfte der Hauptversuche eingesetzt. Im Folgenden werden beide Applikatormodelle vorgestellt.

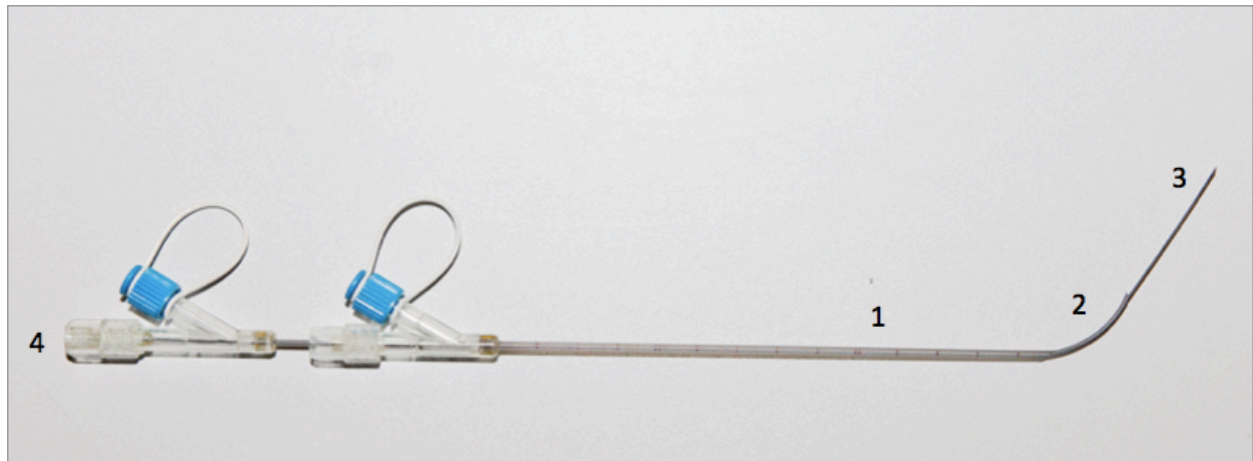
#### 3.2.1.1 Prototyp I

Für die Durchführung der Vorversuche standen drei identische Modelle des MRgPIT-Applikators Prototyp I (Invivo Germany GmbH, Schwerin, Deutschland) zur Verfügung. Der Prototyp I besteht aus drei ineinander liegenden und gegeneinander verschiebbaren Kanülen, die im Folgenden als Außenkanüle (AK), Innenkanüle I (IK I) und Innenkanüle II (IK II) bezeichnet werden sollen. Die AK umschließt die IK I und die IK II. Die IK I liegt innerhalb der AK und umschließt wiederum die IK II. Die IK II ist also die am weitesten Innen gelegene der drei Kanülen. Eine genaue Übersicht über den Aufbau, das Material und die Dimensionen des Prototyp I ist in Tabelle 7 und Abb. 6 gegeben. Die IK I biegt sich beim Verschieben aus der AK in ihrem vorderen Segment bis zu einem

Winkel von maximal 80°. Dieser Winkel kann über das Ausmaß des Vorschiebens der IK I aus der AK variiert werden, so dass Winkeleinstellungen von 0-80° der IK I zur AK möglich sind. Die IK II ist als längste der drei Kanülen gerade geformt und überragt bei vollem Auszug des Applikators die IK I um 60 mm.

Am hinteren Ende der IK II befindet sich eine Öffnung mit einer verschließbaren Plastik-  
kappe, durch die während der Laseranwendung ein Lichtwellenleiter mit einem Durchmesser von bis zu 400 µm durch den gesamten Applikator bis in das Bandscheibengewebe vorgeschoben werden kann (Abb. 6).

Während die AK aus reinem Titan besteht, wurden die IK I und IK II aus der Nickel-Titan-Legierung NiTiNol (Nickel Titanium Naval Ordnance Laboratory) hergestellt. Legierungen mit einem hohen Titan- und Nickel-Anteil eignen sich wegen ihrer geringen magnetischen Suszeptibilität besonders für die Verwendung im Hochmagnetfeld-Bereich, da sie hier mittels passiver Visualisierung verlässliche und scharf abgrenzbare Nadelartefakte ohne Bildverzerrung ermöglichen [106, 107]. NiTiNol ist eine Legierung, die sich durch eine hohe Festigkeit, Korrosionsbeständigkeit und einen sogenannten Formgedächtnis-Effekt auszeichnet. Letzterer bezeichnet die Eigenschaft, dieser Legierung eine vorbestehende Form selbst bei nachfolgend starker Beanspruchung beizubehalten. Nitinol eignet sich zur Durchführung von Interventionen, welche auch bei wiederholter Repositionierung des Instrumentariums ein hohes Maß an Präzision erfordern und bei denen das verwendete Material starken mechanischen Belastungen ausgesetzt ist. Für die Durchführung der MRgPIT ist der Formgedächtnis-Effekt essentiell, da die Innenkanülen I und II während der Positionierung des Applikators kurzfristig verbogen werden, zu einem späteren Zeitpunkt jedoch wieder ihre Ursprungsform annehmen müssen. Der jeweilige Applikator wurde – nachdem ein Materialverschleiß aufgetreten war durch den er in seinen ursprünglichen Eigenschaften beeinträchtigt wurde – gegen ein unbenutztes Instrument ausgetauscht.



**Abb. 6:** MRgPIT-Applikator (Prototyp I). AK (1), IK I (2) und IK II (3). Am proximalen Ende der IK II befindet sich eine Plastikfassung zum Einführen des Lichtwellenleiters (4). Die Plastiken mit blauer Verschlusskappe können bei zukünftigen Prototypen des Applikators als Abzug für die bei der Laseranwendung entstehenden Gase dienen. Bei diesem Prototyp wurden sie lediglich als vorgefertigtes Produkt mitverarbeitet [Eigenanfertigung].

**Tabelle 7:** Dimensionen und Materialien des MRgPIT-Applikators (Prototyp I)

Kanüle	Material	Länge	Durchmesser
<b>Außenkanüle (AK)</b>	Titan	Metall: 105 mm Komplett: 152 mm	Außen: 2,1 mm Innen: 1,75 mm
<b>Innenkanüle I (IK I)</b>	NiTiNol	Metall: 170 mm Komplett: 230 mm	Außen: 1,25 mm Innen: 1,063 mm
<b>Innenkanüle II (IK II)</b>	NiTiNol	Metall: 290 mm Komplett: 346 mm	Außen: 0,95 mm Innen: 0,65 mm

### 3.2.1.2 Prototyp II

Der MRgPIT-Applikator Prototyp II (Invivo Germany GmbH, Schwerin, Deutschland) verfügt ebenfalls über drei ineinander liegende und gegeneinander verschiebbare Kanülen aus Titan (AK) bzw. NiTiNol (IK I und II).

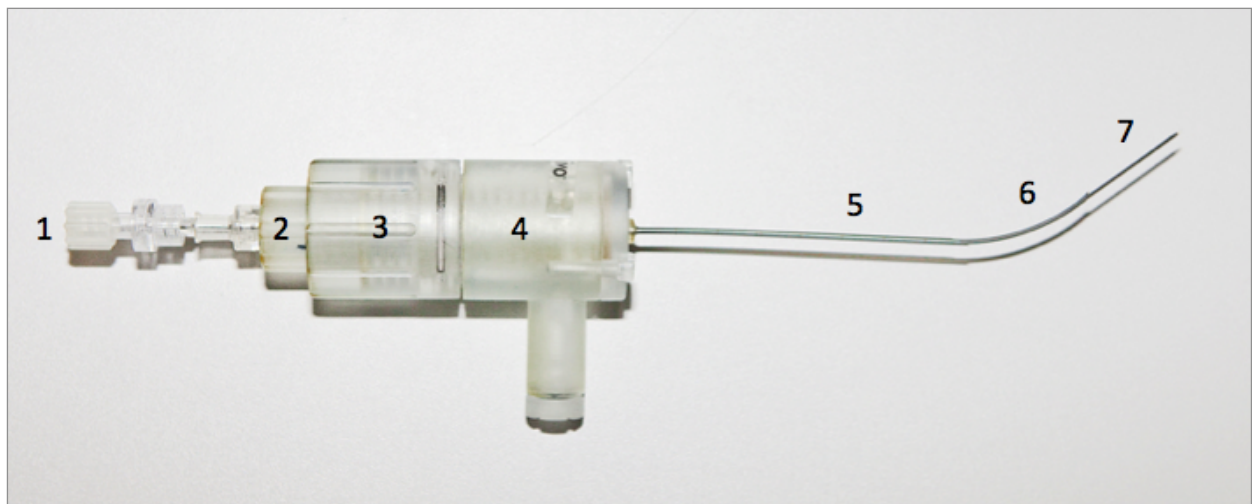
Die Anordnung der Kanülen des Prototyp II entspricht der des Prototyp I (Abb. 7). Durch Drehung eines doppelten Trapezgewindes kann die gebogene IK I aus der AK vor- und zurückgeschoben werden. Eine vollständige Drehung dieses Gewindes entspricht dabei einem Vorschub bzw. Rückzug der IK I von 4 mm. Wie beim Prototyp I biegt sich die IK I beim Vorschieben aus der AK in ihrem vorderen Segment bis zu einem Winkel



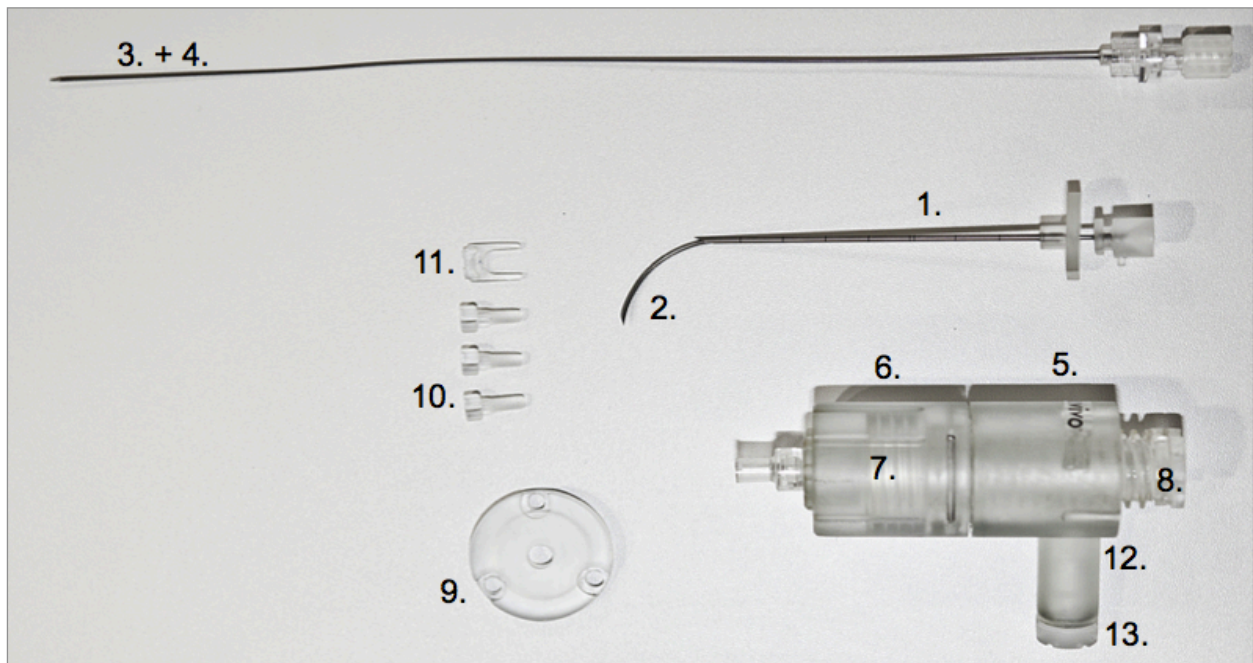
von maximal 80°. Auch hier kann dieser Winkel über das Ausmaß des Vorschiebens der IK I aus der AK variiert werden, so dass Winkeleinstellungen der IK I, und damit auch der IK II, von 0° bis 80° zur AK möglich werden. Durch Drehung eines einfachen Trapezgewindes am distalen Ende des Applikators kann die IK II aus der IK I vor- und zurückgeschoben werden. Eine vollständige Drehung des einfachen Trapezgewindes entspricht dabei einer Bewegung der IK II von 3 mm.

Ein ebenfalls neu entwickelter Mandrin besteht aus einer Kobalt-Nickel-Chrom-Legierung und kann von distal in die IK II eingeführt werden, bis er diese mit seinem spitz zulaufenden Ende um 2 mm überragt. Er wurde entwickelt, um das Nadelartefakt der IK II bei einer parallelen Ausrichtung zum Hauptmagnetfeld des MRT zu verstärken.

Mit Ausnahme der drei Kanülen sowie des Mandrins bestehen alle Teile des zweiten Prototypen aus MR-kompatiblen Epoxyd-Harz. Der Vorteil des Prototypen II gegenüber seinem Vorgänger liegt vor allem in der gesteigerten Präzisionsmöglichkeit der Kanülenpositionierung durch die eingesetzten Trapezgewinde. In Abb. 8 sind alle Einzelteile des MRgPIT-Applikators Prototyp II abgebildet, Tabelle 8 gibt eine Übersicht über deren Dimensionen und Materialien.



**Abb. 7:** MRgPIT-Applikator (Prototyp II) zusammengesetzt. Plastikfassung zum Einführen des Lichtwellenleiters (1), Griff zur Steuerung der IK II (2), verstellbares Gehäuse I zur Steuerung der IK I (3), Gehäuse II (4), AK (5), IK I (6) und IK II (7) [Eigenanfertigung].



**Abb. 8:** Einzelkomponenten des MRgPIT-Applikators (Prototyp II). Die Nummerierungen entsprechen den Angaben in Tabelle 8 [Eigenanfertigung].

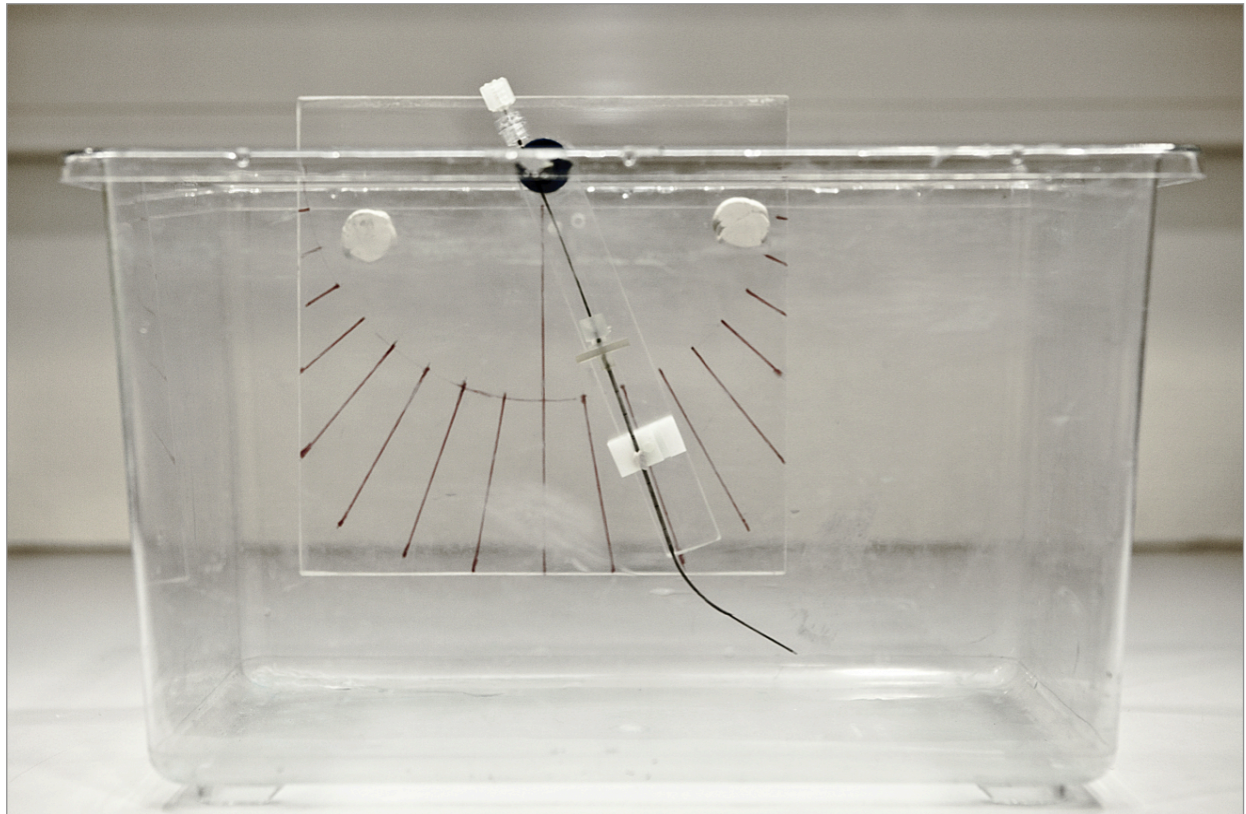
**Tabelle 8:** Einzelteile, Materialien und Dimensionen des MRgPIT-Applikators (Prototyp II).

Nr. in Abb. 7	Bestandteile	Material	Länge	Durchmesser
1	1 x AK	NiTiNol	Metall: 80 mm Komplett: 90 mm	Außen: 2,1 mm Innen: 1,75 mm
2	1 x IK I	NiTiNol	Metall: 127 mm Komplett: 140 mm	Außen: 1,25 mm Innen: 1,063 mm
3	1 x IK II	NiTiNol	Metall: 240 Komplett: 265 mm	Außen: 0,95 mm Innen: 0,65 mm
4	1 x Mandrin	Kobalt-Nickel-Chrom	Metall: 242 mm Komplett: 270 mm	
5	1 x Gehäuse I	Epoxyd-Harz	35 mm	Außen: 34 mm Innen: 66 mm
6	1 x Gehäuse II	Epoxyd-Harz	33 mm	Außen: 34 mm Innen: 66 mm
7	1 x doppelgängiges Trapezgewinde	Epoxyd-Harz	63 mm	Außen: 17 mm Innen: 10 mm

<b>8</b>	1 x einfaches Trapezgewinde	Epoxyd-Harz	79 mm	Außen: 8 mm Innen: 1,5 mm
<b>9</b>	1 x Abdeckung	Epoxyd-Harz	5,5 mm	34 mm
<b>10</b>	3 x Schrauben	Epoxyd-Harz	13,5 mm	Kopf: 6,5 mm
<b>11</b>	1 x Stift	Epoxyd-Harz	14 mm x 10 mm	4 mm
<b>12</b>	1 x Kontrastmittel (KM)-Zylinder	Epoxyd-Harz	23 mm	Außen: 14 mm
<b>13</b>	1 x KM-Zylinder Abdeckung	Epoxyd-Harz	1,5 mm	Kopf: 14 mm Gewinde: 5 mm

### 3.2.2 CuSO<sub>4</sub>-Phantom und Agarose-Wirbelsäulen-Modell

Für die Artefaktmessungen des MRgPIT-Applikators wurde ein Acrylbehälter verwendet, der für die entsprechenden Messreihen mit einer CuSO<sub>4</sub>-Lösung (0,1%) gefüllt wurde. Eine Acrylplatte mit einer Winkelskalierung von 0° bis 90° und eine im Zentrum der Skalierung angebrachte Halterungsvorrichtung wurden vertikal an der Wand des Acrylbehälters angebracht (Abb. 9). Diese MR-kompatible Konstruktion erlaubte eine Positionierung der drei Kanülen des MRgPIT-Applikators in Winkeln von 0°-90° (in 10° Inkrementen) zum vertikal ausgerichteten Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> des oMRT.



**Abb. 9:** Acrylbehälter mit Halterungsvorrichtung und Winkelskalierung zur Positionierung der drei Kanülen des MRgPIT-Applikators in Winkeln von  $0^{\circ}$ - $90^{\circ}$  zum Hauptmagnetfeld  $B_0$  des oMRT [Eigenanfertigung].

Das Agarose-Wirbelsäulen-Modell wurde für die Evaluation des MRgPIT-Applikators im oMRT hergestellt. Es besteht aus drei naturgetreuen lumbalen Wirbelkörpern (L3-L5) aus Hartplastik der Firma Invivo (Invivo, Schwerin, Deutschland) sowie aus zwei dazwischen positionierten Kunststoffbandscheiben. Die Bandscheiben wurden jeweils mit einer dünnen Latexschicht überzogen, um bei ihrer Punktion einen leichten Widerstand zu erzeugen. Dieser sogenannte „Loss-of-Resistance-Effekt“ ist aus anderen Bandscheibeninterventionen wie der Diskographie oder der PLDD bekannt und dient als haptische Orientierung während der Punktion. Als Nervenwurzeln wurden beidseits Plastikatheter eingesetzt. Danach wurde dieses Wirbelsäulenmodell in einen 31 x 21 x 18 cm großen Block aus Agarose gegossen (Abb. 10). Insgesamt wurden zwei identische Modelle angefertigt und für die Evaluation der Durchführbarkeit der Applikatorpositionierung verwendet.



**Abb. 10:** Agarose-Wirbelsäulen-Modell: Agarose-Block (1), Wirbelkörper aus Hartplastik (2), Bandscheibe aus Agarose mit Latexüberzug (3) und Plastikkatheter als Nervenwurzel (4) [Eigenerfertigung].

### 3.2.3 Spenderpräparate

Bei den für die vorliegende Arbeit verwendeten Organpräparaten handelte es sich ausschließlich um humane Präparate von Körperspendern. Es wurden 63 einzelne lumbale Bandscheiben und 4 Lendenwirbelsäulen von 22 Spendern (9 Frauen und 13 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren (16-87 Jahre) genutzt.

Die für diese Arbeit verwendeten Lendenwirbelsäulen zeigten in der MRT degenerative Veränderungen der Wirbelkörper (Grad I-II nach Modic [108]) mit z.T. ausgeprägter Spondylose sowie Arthrose der Facettengelenke (Grad I-IV nach Fujiwara [109]). Die Bandscheiben wiesen ebenfalls degenerative Veränderungen auf (Grad I-IV nach Pfirrmann [110]).

Die Präparate wurden nach dem Tod der Spender gekühlt gelagert und innerhalb von 48 Stunden für die Versuche am Campus Mitte der Charité verwendet. Dabei wurde besonderer Wert auf einen effizienten Versuchsaufbau gelegt, um einen unnötigen Gebrauch von Spenderpräparaten zu vermeiden. Nach ihrer Verwendung wurden die Präparate rechtmäßig in der Pathologie der Charité Berlin entsorgt.

### 3.2.4 Thermografie-Kamera

Für die Auswahl des Lichtwellenleiters und für die Erarbeitung eines Laserprotokolls für den Hauptversuch wurde eine Thermografie-Kamera des Modells Varioscan high resolution 3021-ST (Jenoptik Laser, Optik, Systeme GmbH, Jena, Deutschland) verwendet. Mit Hilfe dieser Kamera und der zugehörigen Software (IBRIS Control Professional, V2.2), kann eine Szenerie zweidimensional abgetastet und so die Oberflächentemperatur an frei wählbaren Stellen des aufgenommenen Bildes bestimmt werden. Hierfür wurden in der erzeugten zweidimensionalen Aufnahme Punkte ausgewählt, deren absolute Temperatur dann in °C auf einem separaten Computer angezeigt werden konnte. Der Messbereich der Kamera liegt bei -40 bis 1.200°C. Die absolute Messgenauigkeit der Kamera wird vom Hersteller bei einem Messbereich von bis zu 100°C und einer Umgebungstemperatur von 22±2°C mit < ±2 Kelvin [ $T_K = T_C + 273,15$ ] angegeben.

### 3.2.5 Nd:YAG-Laser, Lichtwellenleiter und Leistungsmessgerät

Der Nd:YAG-Laser ( $\text{Nd}^{3+}:\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ ) zählt zu der Gruppe der Festkörperlaser und wird aus einem homogenen Yttrium-Aluminium-Granat-Kristall (Wirkkristall) hergestellt, der gezielt mit dreiwertigen Neodym-Ionen ( $\text{Nd}^{3+}$ ) dotiert ist. Das emittierte Licht ist unsichtbar und liegt mit einer Wellenlänge von 1064 nm im Infrarotbereich. Die Nd-Ionen werden durch parallel zum Nd:YAG-Kristallstab angeordnete Hochleistungslampen (z.B. Krypton-Lampen) angeregt, wodurch ein kohärenter Lichtstrahl erzeugt wird. Je nach Bedarf, und in Abhängigkeit davon ob die Strahlung von Blitzlampen oder einer Dauerstrahlung induziert wird, kann durch den Laser gepulste oder kontinuierliche Laserstrahlung emittiert und über einen Lichtwellenleiter in das Gewebe geleitet werden. Da der Nd:YAG-Laser im nahen Infrarotbereich emittiert, zeichnet er sich im Gewebe durch eine hohe Eindringtiefe von bis zu 10 mm aus [111, 112]. Alle Laseranwendungen für

dieses Projekt wurden mit dem Medilas Fibertom 5100 (Dornier MedTech Europe GmbH, Wessling, Deutschland) durchgeführt.

Für die vorliegende Arbeit wurden zwei Laserfasern (Medizinische Laserkabel – MLCS-S05free-400) der Firma Frank Optic Products® (Frank Optic Products GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet. Die Lichtwellenleiter unterscheiden sich bezüglich technischer Aspekte lediglich in der Größe ihrer numerischen Apertur (NA), die bei dem einen Laserkabel 0,22 und bei dem anderen 0,35 beträgt. Die NA bezeichnet den Winkelbereich, in dem das vom Laser emittierte Licht auf das Laserkabel auftrifft. Beide Laserkabel haben eine Länge von 12 m für eine mögliche Anwendung im MRT-Isozentrum und bestehen in ihrem Inneren aus einer lichtleitenden Quarzfaser mit einem Durchmesser von 400 µm. Über diese Quarzfaser breitet sich das Licht entlang der Längsachse des Laserkabels nach distal aus. Laut Hersteller liegt die maximal zulässige Leistung für beide Laserkabel bei 40 Watt (W) und der zulässige Wellenlängenbereich bei 400-1800 nm. Zum mechanischen Schutz sind die Fasern jeweils durch einen Kunststoffschlauch geführt. Die Lichtwellenleiter werden an ihrem proximalen Ende über die bereits oben besprochene optische Einkopplung mit dem Laser verbunden. Beide Laserkabel sind für die Sterilisierung im Autoklaven geeignet und zugelassen. Ein signifikanter Unterschied der beiden Lichtwellenleiter besteht in ihren Anschaffungskosten. Der Preis für ein Laserkabel mit einer NA von 0,35 wird von der Firma Frank Optic Products® bei 1068,75 Euro pro Stückzahl angesetzt. Bei einer NA von 0,22 belaufen sich die Kosten lediglich auf 270,75 Euro pro Stückzahl. Eine größere NA gewährleistet einen kleineren Fokus und eine geringere und somit präzisere Eindringtiefe des Laserlichts in das behandelte Gewebe. Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Parameter der beiden Lichtwellenleiter.

**Tabelle 9:** Parameter der verwendeten Lichtwellenleiter

<b>Parameter</b>	<b>Größe</b>
<b>Faserkerndurchmesser</b>	400 µm
<b>NA</b>	0,22 und 0,35
<b>Länge</b>	12 m ± 50 mm
<b>Maximal zugelassene Leistung</b>	40 W
<b>Zulässiger Wellenlängenbereich</b>	400-1800 nm

Die effektiv applizierte Leistung ( $\text{Watt}_{\text{eff}}$ ) eines Lasergerätes weicht aufgrund von Energieverlusten über den Verlauf im Lichtwellenleiter (12 m Länge) von der am Lasergerät eingestellten nominativen Leistung ab. Um die tatsächlich applizierte Leistung zu ermitteln, muss vor jeder Laseranwendung die vom Lichtwellenleiter emittierte Wattzahl mittels eines Testgerätes gemessen werden. Mit dem Trumpf Powermeter Type B, Class I (Trumpf Medizin Systeme, Umkirch, Deutschland) wurde vor jeder Laseranwendung die effektiv emittierte Leistung in Watt ermittelt. Hierfür wird die Laserfaser zunächst mit einer Keramik Klinge um ca. 1 cm beschnitten, um Karbonisationsreste oder sonstige Verunreinigungen zu entfernen. Wenn der vom Laser emittierte Pilotstrahl auf einer Oberfläche einen scharf abgrenzbaren Lichtkreis erzeugt, wird die Glasfaser in das Testgerät eingeführt und die Laserenergie im kontinuierlichen (continuous wave; c-w) Modus in das Gerät eingestrahlt. Eine im Messgerät integrierte Kugel verstärkt das eingestrahlte Licht durch vielfache Reflexion an ihrer mit Barium-Sulfat beschichteten Innenwand. Eine Silizium-Photodiode misst nun die durch die Laserfaser effektiv emittierte Leistung, welche auf einem Display am Gerät in Watt angezeigt wird.

### 3.2.6 Schutzmaßnahmen während der Laseranwendung

Die Inbetriebnahme eines Lasers der Klasse 4, zu denen der Nd:YAG-Laser gehört, erfordert die Einhaltung bestimmter Schutzmaßnahmen und Richtlinien, die unter anderem in der „Berufsgenossenschaftlichen Vorschrift für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit, Unfallverhütungsvorschrift – Laserstrahlung“ (BGV B2) geregelt sind [113, 114]. Neben der Anbringung von geeigneten Warnsignalen vor dem Therapieraum, die eine Inbetriebnahme des Lasers anzeigen, stellt das Tragen von speziellen Laserschutzbrillen eine der wichtigsten Sicherheitsmaßnahmen für Personal und Patienten dar. Für die Verwendung des Nd:YAG-Lasers wurden deshalb Brillen verwendet, die ausreichend Schutz vor Strahlung im Wellenlängenbereich von 1064 nm bieten (Modell Vision L-05K, Laservision GmbH + Co. KG, Fürth, Deutschland).

### 3.2.7 Thermosensor und Vier-Kanal-Messgerät

Im Hauptversuch wurden zur Temperaturerfassung zwei 10 m lange, flexible, faseroptische Temperatursensoren mit Teflonkappe verwendet (ReFlex™; Neoptix Inc., Québec, Kanada). Der Durchmesser der Spitze der Sensoren beträgt lediglich 1,2 mm, wodurch

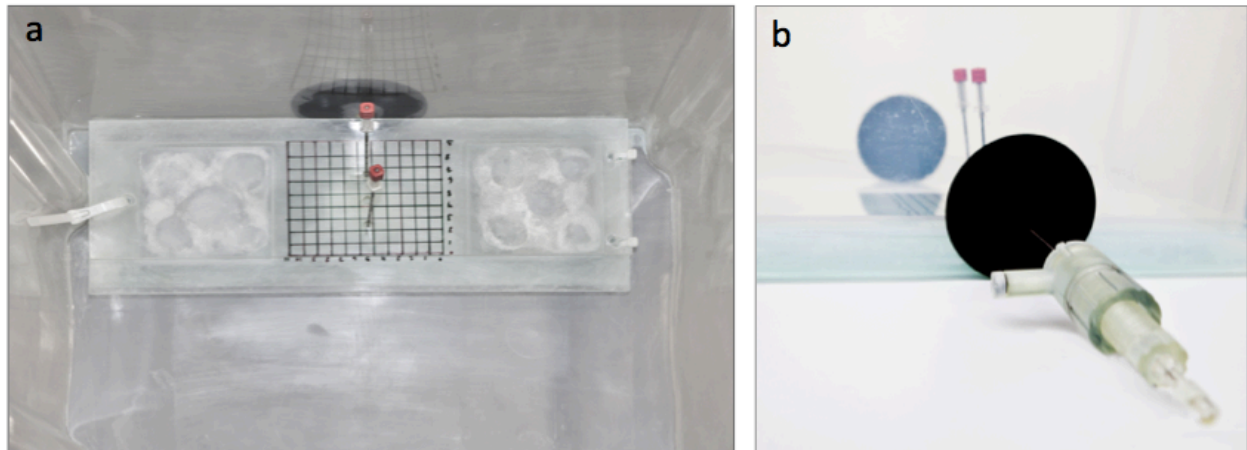


eine präzise Positionierung an der gewünschten Gewebsstruktur ermöglicht wurde. Ein im MRT-Vorbereitungsraum platziertes Vier-Kanal-Messgerät (ReFlex™; Neoptix™ Inc., Québec, Kanada) mit einem vom Hersteller angegebenen Messbereich von - 80° bis + 250°C und einer Messgenauigkeit von  $\pm 0,8^\circ\text{C}$ , wurde mit den Sensoren verbunden, welche zuvor mitsamt der Laserfaser durch eine Öffnung im Faraday'schen Käfig geführt wurden. Während der Versuchsdurchführungen wurden die gemessenen Temperaturdaten mit einer Software (Neoptix™ Inc., Québec, Kanada) aufgezeichnet und auf einem separaten Computer gespeichert und ausgewertet.

### 3.2.8 Wasserbad

Für die Laseranwendung im oMRT im ersten Teil des Hauptversuches wurde ein 44 x 37 x 37cm großes, MR-kompatibles Wasserbad mit einer Halterungsvorrichtung zur Fixierung der Bandscheiben angefertigt (Abb. 11).

Diese Halterungsvorrichtung besteht aus zwei flach aufeinander liegenden Plexiglasschienen, die auf zwei Plastikwürfeln montiert sind und als Klemmschiene zur örtlichen Fixierung der Spenderbandscheibe dienen. Die Plexiglasscheiben sind an einem Ende mit zwei beweglichen Plastikscharnieren verbunden und können am anderen Ende mit einer Plastikschlinge nach Belieben verschlossen und wieder geöffnet werden. Auf der oberen Scheibe ist zentral ein Koordinatensystem mit einer Skalierung von 0 bis 10 in der Maßeinheit Zentimeter auf der X- und Y-Achse aufgezeichnet. Die Halterungsvorrichtung ist der Länge nach auf dem Boden des Wasserbads dicht bei einer in der Wasserbadwand integrierten Gummimembran positioniert. Über diese Membran kann die IK II des MRgPIT-Applikators in die örtlich fixierte Bandscheibe punktiert werden, ohne das Wasser aus dem Plastikbehälter austritt. Alle für diese Konstruktion verwendeten Materialien sind MR-kompatibel.

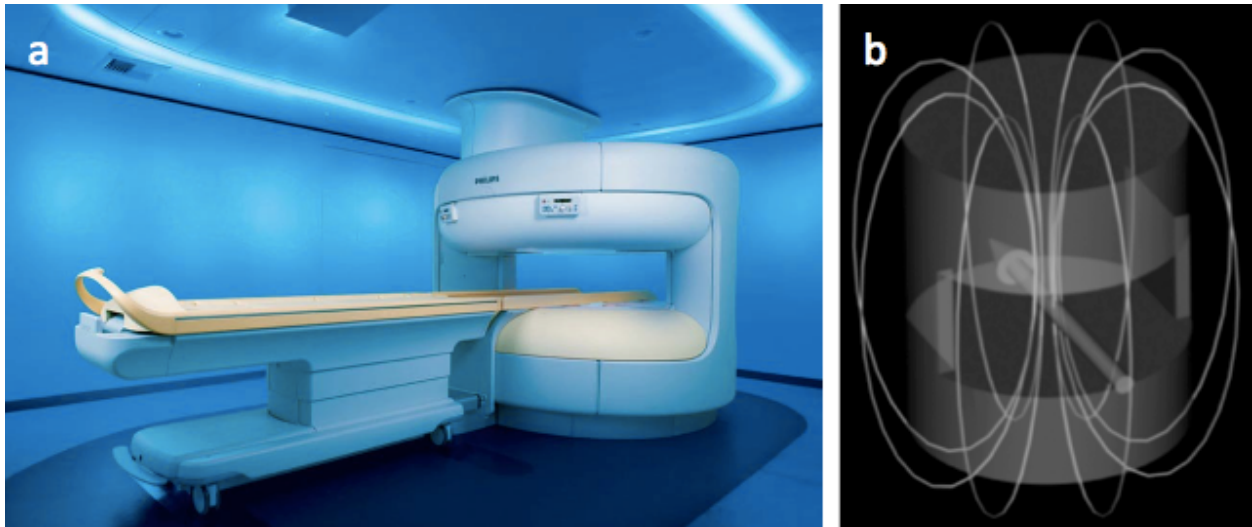


**Abb. 11:** a) MR-kompatibles Wasserbad mit Halterungsvorrichtung zur Fixierung der Bandscheibenpräparate; b) Gummimembran in der Gefäßwand mit in den Behälter punktierten Applikatorkanülen [Eigenanfertigung].

### 3.2.9 Offener 1,0 Tesla Magnetresonanztomograph und Zubehör

Für die unter MR-Bildgebung durchgeführten Versuche wurde ein offen konfiguriertes System von Philips (Philips Panorama HFO, Philips Healthcare, Best, Niederlande) mit einer Feldstärke von 1.0 Tesla verwendet. Über zwei sich horizontal gegenüberliegende Magnetpolschuhe des MR-Tomographen wird das Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> in seiner Feldorientierung vertikal zur Längsachse des Patienten ausgerichtet („Sandwich-Modell“). Auf diese Weise wird dem Arzt ein fast 360° umfassender Zugang zum Patienten ermöglicht (Abb. 12).

Das System (Philips Panorama HFO 1.0 T) bietet ein maximales Messfeld von 45 x 45 cm, einen Gradienten der Steigung 26 mT/m, eine Anstiegsrate von 80 T/m/s und ein 3 Megahertz (MHz) Hochfrequenzsystem. Feldschwankungen die durch in der Nähe befindliche Objekte auftreten können, werden durch eine B<sub>0</sub>-Kompensation des supraleitenden Magnets eliminiert. Hierdurch wird in einem Bildfeld (FOV) von 40 x 40 x 40 cm eine Feldhomogenität von 1 ppm (parts per million) und eine Feldstabilität von < 0,1 ppm/Stunde erreicht. Über eine schnelle Fourier Transformation der akquirierten Bilddaten wird eine echtzeitnahe Bildrekonstruktion ermöglicht. Durch die Anwendung interaktiver Bildnavigation und entsprechender interaktiver Sequenzen, sowie der Möglichkeit eines direkten Patientenzugangs werden Interventionen im Isozentrum des Systems unter einer nahezu Echtzeit-MRT-Bildgebung ermöglicht.



**Abb. 12:** **a)** Offener 1.0 T MR-Tomograph, Philips Panorama mit Lichtinstallation (Ambient Experience); **b)** Schematische Darstellung des Verlaufs der Hauptmagnetfeldlinien mit zwei horizontal angeordneten supraleitenden Elektromagneten [Habilitationsschrift PD Dr. med. F. Streitparth].

Für eine homogene Ausleuchtung der Messregion (ROI) wurde eine flexible Ringspule mit einem Innendurchmesser von 21 cm ausgewählt. Diese wurde orthogonal zum Hauptmagnetfeld  $B_0$  an der dorsalen Seite des Phantoms oder des jeweiligen Präparats positioniert. Eine MR-kompatible kabellose Maus zur Sequenz-Initiierung und multiplanaren Navigation der interaktiven Bildgebung (Eigenanfertigung der AG oMRT) [115] sowie zwei Flachbildschirme im Operationsraum dienten der Steuerung und Kontrolle der diagnostischen Sequenzen und MR-Fluoroskopie.

### 3.3 Methodik der Vorversuche

#### 3.3.1 MRgPIT-Applikator im $\text{CuSO}_4$ -Phantom

Für eine technisch erfolgreiche und sichere Durchführung der MRgPIT ist eine präzise Darstellung des Applikator-Systems im oMRT sowie eine hohe zeitliche Auflösung der verwendeten interaktiven Sequenz (MR Fluoroskopie) von wesentlicher Bedeutung. Bei der Darstellung des Applikators unter MR-fluoroskopischer Bildgebung mittels passiver Visualisierung kann es durch Inhomogenitäten des Magnetfeldes zur Entstehung signifikanter Artefakte im MRT-Bild kommen, die von einer erschwerten Führung des Instrumentariums bis hin zu einer fehlerhaften Positionierung des Lichtwellenleiters im Band-

scheibengewebe oder im schlimmsten Fall zu einer Punktion oder Hitzeschäden sensibler Strukturen wie Nervenwurzel oder Rückenmark führen können.

Praktikable Faktoren zur Optimierung des Nadelartefakts sind die magnetische Suszeptibilität des verwendeten Materials sowie die Ausrichtung des Instrumentariums zum statischen Magnetfeld. Mit einem größer werdenden relativen Winkel zum Hauptmagnetfeld  $B_0$  steigt die Feldinhomogenität und produziert somit ein größeres Nadelartefakt. Materialien mit einer höheren magnetischen Suszeptibilität produzieren generell ein größeres Nadelartefakt [106]. Der Sequenztyp, die Sequenz-Parameter sowie die Ausrichtung des verwendeten Instruments zum Hauptmagnetfeld  $B_0$  sind variable Faktoren, die zur Artefaktoptimierung herangezogen werden können [116, 117]. Gradienten Echo Sequenzen (GRE) können besonders gut im Niedrigfeld eingesetzt werden [58, 99, 100, 102, 118, 119], da durch ihre hohe Sensitivität für Feldinhomogenitäten eine steuerbare Verstärkung des Nadelartefakts erreicht werden kann. Darüber hinaus lässt sich durch die Verwendung von GRE-Sequenzen eine relativ hohe CNR der Nadel sowie der umliegenden anatomischen Strukturen erzielen. Spin-Echo (SE)- und Turbo-Spin-Echo (TSE)-Sequenzen erzeugen aufgrund ihrer geringeren Sensitivität für Feldinhomogenitäten weniger ausgeprägte Nadelartefakte und eignen sich daher besser für den Einsatz im Hochfeld-Bereich [10, 86, 88, 89, 91, 120].

Um eine optimale Visualisierung und Instrumentenführung zu gewährleisten, wurde das Artefaktverhalten aller drei Kanülen des MRgPIT-Applikators unter Verwendung der in Tabelle 10 aufgelisteten GRE-, SE- und TSE-Sequenzen im oMRT bei 1.0 Tesla untersucht. Hierbei wurden eine Artefaktbreite von 1,5 - 5 mm und ein Nadelspitzenartefakt von bis zu 5 mm als optimale Größen angesehen [121].

#### *3.3.1.1 Versuchsdurchführung*

Für sämtliche Artefaktmessungen wurde der erste Prototyp des MRgPIT-Applikators verwendet. Es wurden zwei verschiedene Messreihen nach ASTM (American Society for Testing and Materials [122]) durchgeführt und folgende Parameter ermittelt:

- Mittelwert für die Breite der Nadelartefakte der AK, IK I und IK II bei  $0^\circ$ - $90^\circ$  zu  $B_0$ .
- Mittelwert für die Nadelspitzen-Artefakte der AK, IK I und IK II bei  $0^\circ$ - $90^\circ$  Ausrichtung zu  $B_0$ .

Es wurde nach einer bereits bewährten Methode [107, 123] verfahren: Für jede Messreihe wurde der MRgPIT-Applikator in der Plastikhalterung des Acrylbehälters fixiert und mit der AK zunächst auf die angegebene 0° Markierung eingestellt (siehe Abb. 9). Danach wurde der Behälter mit einer Lösung aus Wasser und CuSO<sub>4</sub> (0,1%) gefüllt und im Isozentrum des oMRT positioniert. An der Rückseite des Behälters wurde eine flexible Ringspule in unmittelbarer Nähe zum Applikator orthogonal zum Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> fixiert. Bei allen Messreihen wurden die in Tabelle 10 aufgeführten MR-Sequenzen in den Winkeleinstellungen der AK von 0°-90° zum Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> in zehner Inkrementen ausgeführt. Die akquirierten Bilddaten wurden zunächst als DICOM-Dateien auf der Workstation des oMRT gespeichert und später mit der Open-Source-Software OsiriX (Version 3.7.1, 32 Bit) auf einem separaten Computer für jede Kanüle an den jeweils drei breitesten Abschnitten vermessen und der Mittelwert sowie die Standardabweichung der Artefakte in mm in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2007, Version 12.0) errechnet.

**Tabelle 10:** Sequenzparameter der für die Artefaktmessungen verwendeten interaktiven MR-Sequenzen.

MR-Sequenz	TR [ms]	TE [ms]	FA [°]	TSE Faktor	Bandbreite [Hz/pixel]	Matrix	Akquisitionszeit [s]	NSA
PDw TSE	600	10	90	36	487,8	152 x 144	2,4	1
T1w TSE	200	8	90	7	556,9	152 x 140	4,0	1
T2w TSE	1,600	90	90	90	417,1	152 x 150	1,6	1
T1w GRE	14	6,8	40	-	189,1	152 x 150	3,6	2
T2w GRE	22	6,4	30	-	96,7	152 x 150	2,3	1
bSSFP	6,1	3	35	-	752,4	152 x 150	2,4	3

### 3.3.1.2 Messung der Nadelartefakte

Der MRgPIT-Applikator wurde so eingestellt, dass die IK I 3 cm aus der AK herausragte und in ihrer Längsachse entsprechend ihrer vorgegebenen Form eine Kurve beschrieb. Die IK II wurde 1,5 cm aus der IK I herausgeschoben und befand sich durch die Biegung der IK I in ihrer maximalen Winkeleinstellung ( $80^\circ$ ) zur AK. Diese Konfiguration der Applikators wurde aus praktischen Gründen gewählt, da sich die IK I durch ihren „Form-Gedächtnis-Effekt“ auch als einzelne Kanüle in der gleichen Position wie nun die IK II befunden hätte und der Versuchsaufbau somit erschwert wäre. Die IK II in einem Arbeitswinkel von  $80^\circ$  zur AK entspricht der zu erwartenden Applikatorkonfiguration bei einer Anuloplastie.

In dieser Konfiguration wurde der Applikator in der oben beschriebenen Vorrichtung fixiert und so mit der AK bei  $0^\circ$  zu B0 im oMRT positioniert. Nach der Bilddaten-Akquisition für alle sechs MR Sequenzen in jeweils zwei verschiedenen Phasenkodierrichtungen (AP, FH), wurde die Winkeleinstellung der AK zu B0 um jeweils  $10^\circ$  geändert und im Verlauf so verfahren bis die AK schließlich bei der letzten Messung in einem  $90^\circ$ -Winkel zu B0 stand. Die Breite der Nadelartefakte für alle drei Kanülen wurde später für die zehn Winkeleinstellungen zu B0 für alle Sequenzen und Phasenkodierrichtungen nach ASTM als Mittelwert mit Standardabweichung in mm errechnet.

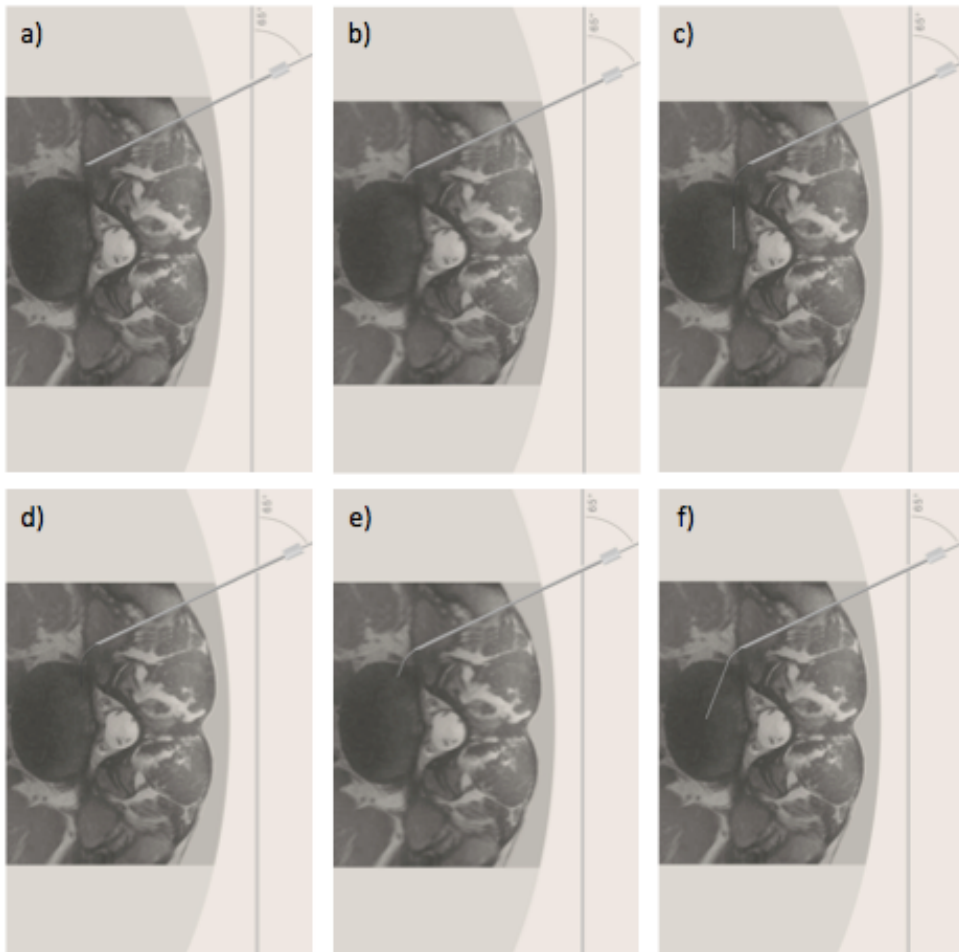
Um die Nadelspitzen-Artefakte zu errechnen, wurden die drei Applikator-Kanülen voneinander getrennt und parallel zu einander auf der Plastikhalterung im Kupfersulfatbad fixiert. Die IK I beschrieb dabei entlang ihrer Spitze, gemäß der Formgebung der NiTi-nol-Legierung, eine Kurve mit einem  $80^\circ$  Winkel. Nach der oben beschriebenen Daten-Akquirierung wurden die Nadelspitzenartefakte später für die 10 Winkeleinstellung zu B0 für alle Sequenzen und Phasenkodierrichtungen nach ASTM als Mittelwert mit Standardabweichung in mm errechnet.

### 3.3.2 MRgPIT-Applikator im Agarose-Wirbelsäulen-Modell

In den zwei angefertigten Agarose-Wirbelsäulen-Modellen wurde der erste Prototyp des MRgPIT-Applikators erstmalig unter MR-fluoroskopischer Steuerung im oMRT zur Anuloplastie und PLDD positioniert um seine mechanische Funktionalität und Handhabung im oMRT zu testen.

Angelehnt an die klinischen Anwendungen spinaler Interventionen im oMRT [10, 88-90] erfolgte die Positionierung des Wirbelsäulenphantoms im Isozentrum des oMRT in „Seitenlage“, so dass die MR-Oberflächenspule zum Signalempfang von dorsal orthogonal zu B0 positioniert werden konnte. Der optimale Arbeitswinkel des MRgPIT-Applikators wurde zuvor anhand diagnostischer axialer MRT Schichten (T2-w SE) unter den anatomischen Gegebenheiten skizziert und ermittelt (Abb.13). Unter Verwendung einer interaktiven PDw TSE-Sequenz, welche sich in vorangegangenen Arbeiten zu MR-gesteuerten spinalen Interventionen als beste fluoroskopische Sequenz erwiesen hatte [88, 107], wurde die zu punktierende Bandscheibe in „Fingerpointing-Technik“ aufgesucht und die AK in einem Arbeitswinkel von ca. 65° zum Hauptmagnetfeld B0 in das Phantom punktiert (Abb. 13a). Unter MR-fluoroskopischer Steuerung wurde die AK bandscheibenparallel über den Querfortsatz des weiter kaudal gelegenen Wirbelkörper, kurz vor die betreffende Bandscheibe geführt. Die IK I wurde nun so weit vorgeschoben, dass sich die AK II parallel zum dorsalen Anulus fibrosus in Anuloplastie-Position positionieren ließ. Die IK II war nun annähernd parallel zum Hauptmagnetfeld B0 ausgerichtet (Abb. 13b und c). Nach einer Positionskontrolle mittels einer diagnostischen Sequenz (PDw TSE: TE/TR 12/764, FOV 144x230 mm, number of scans (NOS) 4, Rec matrix 768x768 mm, Acq matrix 288x154 mm, TF 11, SL 3mm, TA 44 s) wurde die IK II wieder vollständig in die IK I zurückgezogen und die IK I in einem flacheren Winkel zu B0 in Richtung des Nucleus pulposus ausgerichtet (Abb. 13d und e). Hiernach erfolgte ein erneuter Vorschub der IK II, diesmal ins Zentrum des Nucleus pulposus in PLDD-Position sowie eine weitere Positionskontrolle (Abb. 13f).

Die einzelnen Arbeitsschritte der MRgPIT (Phase I: Anuloplastie, Phase: II PLDD) wurden so auf ihre Durchführbarkeit hin untersucht und in ihrem Ablauf evaluiert. Auf diese Weise sollte ein erstes Anwendungsprotokoll für die MRgPIT festgelegt und im späteren Verlauf der Arbeit optimiert werden.



**Abb. 13:** Schematische Darstellung der geplanten MRgPIT im Agarrose-Wirbelsäulen-Phantom: a) Punktion mit der AK von dorsolateral bis zwischen die Querfortsätze der Wirbelkörper im betroffenen Bandscheibenfach in einem Winkel von ca.  $65^\circ$  zu B0; b) Vorschub der IK I in den Anulus fibrosus; c) Vorschub der IK II entlang des AF in „Anuloplastie-Position“; d) Rückzug der IK II; e) Repositionierung der IK I; f) Vorschub der IK II in „PLDD-Position“ in das Zentrum der Bandscheibe [Eigenanfertigung].

### 3.3.3 MRgPIT-Applikator in humaner ex-vivo LWS

In diesem Versuch wurde der erste Prototyp des MRgPIT-Applikators erstmals an einer humanen ex-vivo LWS erprobt (L1-S1). Ziel dieses Versuches war es, die mechanischen Eigenschaften sowie die Handhabung und Positionierung des MRgPIT-Applikators zu evaluieren. Darüber hinaus sollte für die im Vorversuch ausgewählte dynamische Sequenz zur MRgPIT (Punkt 3.3.1) durch die Veränderung der Echo-Zeit ein Optimum zwischen adäquater Applikatorvisualisierung und der Bildqualität anatomischer Strukturen gefunden werden.



Das Präparat wurde in einem Plastikbeutel verpackt im Wasserbad auf 37° C erwärmt und in „Seitenlage“ im oMRT positioniert. Bei der Positionierung wurde darauf geachtet, mit einer Höhe von ca. 15 cm der Processi spinosi des Präparates zur MRT-Liege, die Lagerungssituation eines echten Patienten im oMRT nachzustellen. An der dorsalen Seite des Präparates wurde eine flexible Oberflächenspule parallel zum Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> angelegt.

Der im Agarose-Wirbelsäulen-Modell evaluierte Ablauf der Applikator-Positionierung wurde nun bei allen vier Bandscheiben des Präparats nacheinander durchgeführt, wobei die kabellose und MR-kompatible PC-Maus und ein „in-room“ Monitor zur Initiierung und Kontrolle der MR-Fluoroskopie aus dem oMRT verwendet wurden. Nach jeder Anuloplastie- oder PLDD-Einstellung wurde die Position der IK I und IK II im Nucleus pulposus mit der Durchführung einer diagnostischen MR-Sequenz (Punkt 3.3.2) zur Positionskontrolle des Applikators bestätigt und gegebenenfalls korrigiert. Verschiedene Aspekte der Handhabung des Applikators wurden anschließend nach subjektivem Empfinden mit ++ (gut); + (suffizient) und – (insuffizient) bewertet:

- Das Penetrationsvermögen der einzelnen Kanülen in den Zielgeweben
- Das Gleitverhalten der einzelnen Kanülen zueinander
- Die subjektive Wahrnehmung der Visualisierung (qualitative Bildqualität) der einzelnen Kanülen zum umliegenden Gewebe während der MR-fluoroskopischen Bildgebung bei Echo-Zeiten zwischen 10 und 50 ms.

Darüber hinaus wurden die räumlichen Aspekte der Applikatoranwendung innerhalb des oMRT evaluiert.

#### *3.3.3.1 Bildqualität (CNR-Messungen) bei unterschiedlichen Echo-Zeiten*

Der MRgPIT-Applikator wurde in der letzten Bandscheibe in PLDD-Position belassen. Danach wurden mit der interaktiven PDw TSE-Sequenz zwei Bilder des positionierten Applikators in sagittaler und axialer Schnittrichtung angefertigt. Dabei wurde zunächst eine TE von 10 ms gewählt, die nach jeder Bildakquisition in 5 ms-Schritten bis zu einer TE von 50 ms gesteigert wurde.

Die Bildauflösung der unterschiedlichen TE sollte mittels der Analyse des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses der einzelnen Aufnahmen untersucht und quantifiziert werden (quantitative Bildqualität). Die CNR lässt sich wie folgt berechnen:

$$CNR = | S_1 - S_2 | / SD_R$$

*Wobei:  $|S_1 - S_2|$ : absolute Signaldifferenz der kontrastierenden Gewebe;  $SD_R$ : Standardabweichung des Hintergrundbildrauschens.*

Die angefertigten MRT-Bilder wurden mit OsiriX ausgewertet und die Ergebnisse in eine Excel-Tabelle exportiert. Für jedes der unten genannten Gewebe wurde aus sechs Signalwerten ein Mittelwert und eine Standardabweichung errechnet. Danach wurden aus den gemittelten Werten sowie den Standardabweichungen mit der oben beschriebenen Formel folgende Gewebekontraste errechnet:

Gewebe-Applikator:

- Diskus zu: – AK; – IK I; – IK II.
- Spinalnerv zu: – AK; – IK I; – IK II.
- Muskelgewebe zu: – AK; – IK I; – IK II.
- Fettgewebe zu: – AK; – IK I; – IK II.
- Knochen zu: – AK; – IK I; – IK II.

Auf diese Weise wurde bei allen neun untersuchten Echo-Zeiten verfahren. Anhand der CNR-Werte und der subjektiven Beurteilung der MRT-Bilder, wurde die TE ausgewählt, welche den bestmöglichen Kompromiss zwischen adäquater Artefaktdarstellung der einzelnen Kanülen des Applikators sowie der optischen Auflösung darstellt. Hierfür wurden die verschiedenen Gewebe nach Prioritäten für die präzise und sichere Durchführung des Verfahrens eingeteilt: 1. Bandscheibe, 2. Spinalnerv, 3. Muskelgewebe, 4. Fettgewebe.

### 3.3.4 Auswahl des Lichtwellenleiters

Die ausgewählten Laserkabel werden in Punkt 3.2.5 im Detail beschrieben. Der Unterschied zwischen beiden Lichtwellenleitern liegt im Wesentlichen in ihrer numerischen

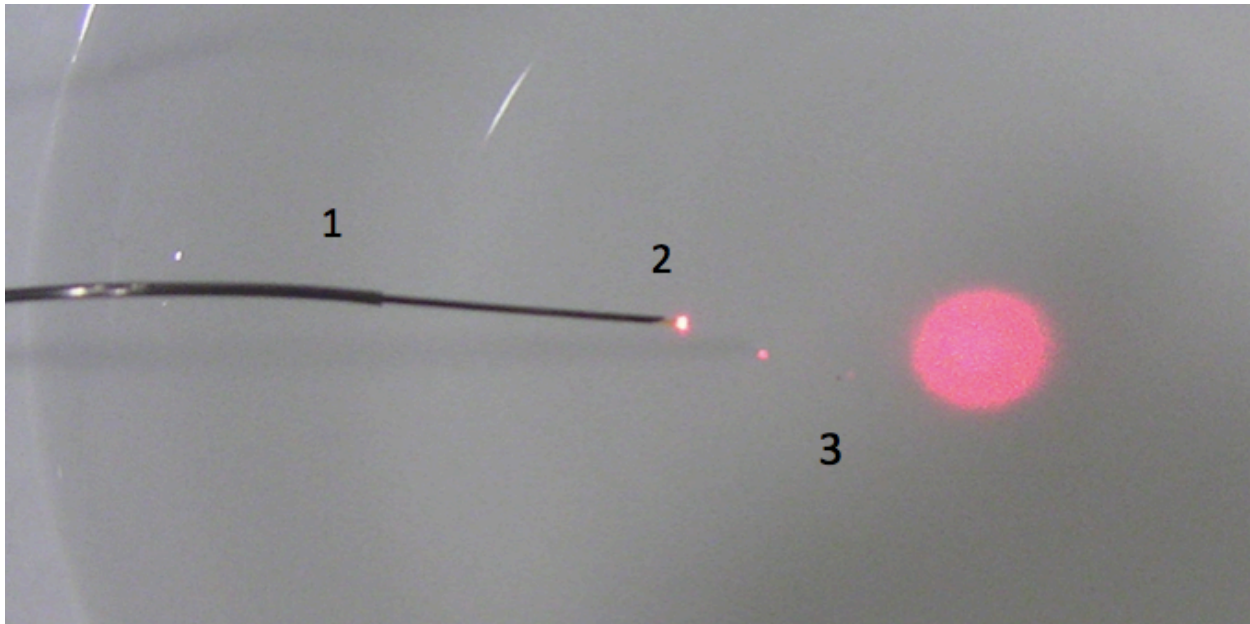
Apertur (NA) und ihrem Preis, wobei letzterer bei einer NA von 0,35 fast viermal so hoch angesetzt ist wie bei einer NA von 0,22. Bei der Anwendung eines Laserkabels in einem Applikatorsystem kann es zu unkontrollierter Hitzeentwicklung am Applikator kommen, welche zu unerwünschten Gewebeschäden entlang der Kanülen führen kann. Im Falle des MRgPIT-Applikators stellen der Übergangsbereich von IK I zu IK II und der während der IDET-Phase gebogene Teil der IK I Bereiche dar in denen besonders leicht kritische Temperaturbereichen erreicht werden können. Als kritische Temperaturerhöhung wurde ein Anstieg der Temperatur am Applikator auf mehr als 5° C im Vergleich zur Umgebungstemperatur (hier eine Lufttemperatur von 24° C, in-vivo 42° C, ca. 5° C über der durchschnittlichen Körpertemperatur) definiert. Vorab wurde das Risiko einer solchen Temperaturerhöhung bei dem Lichtwellenleiter mit einer NA von 0,22 mm als höher eingeschätzt. Aus finanziellen Aspekten wäre dieser jedoch zu bevorzugen.

Das Ziel dieses Versuches war es, eine kritische Temperaturerhöhung am MRgPIT-Applikator während der Laseranwendung mit verschiedenen Watt-Leistungen auszuschließen und so einen optimalen Lichtwellenleiter für die weiteren Versuche auszuwählen.

#### *3.3.4.1 Versuchsdurchführung*

Der Prototyp I des MRgPIT-Applikators wurde entlang der AK horizontal an einer 120 cm hohen Metallhalterung befestigt. Die IK I und IK II wurden vollständig ausgefahren und so positioniert, dass die IK II mit einem Abstand von ca. 5 cm auf eine mit Wasser gefüllte Keramikschale gerichtet war (Abb. 14). Das Wasser diente als Absorptionsmedium für die später applizierte Laserenergie. Die Thermografie-Kamera wurde auf einem Stativ befestigt und mit einem Abstand von 60 cm im 90° Winkel auf den Applikator gerichtet. Mit der Software IRBIS Control Professional (V2.2, InfraTec GmbH, Dresden, D) wurden Bildpunkte an den Applikatorkanülen festgelegt, an denen im Verlauf der Laseranwendung die Temperatur in Grad Celsius gemessen wurde (Abb. 30). Neben jeweils zwei Bildpunkten für den gerade und den gebogen verlaufenden Teil der IK I wurde die Temperatur auch am Übergangsbereich der IK I zu IK II, am gerade verlaufenden Teil der IK II, an der frei liegenden Spitze des jeweiligen Lichtwellenleiters, sowie in der Umgebung des MRgPIT-Applikators gemessen. Vor der Laseranwendung wurde jeweils die effektive Wattleistung der einzelnen Lichtwellenleiter mit dem Leistungsmessgerät in Ein-W-Schritten von 2 bis 20 W im c-w Modus ermittelt und in einer

Excel-Tabelle notiert. Danach wurden die Fasern nacheinander in den MRgPIT-Applikator eingeführt und Wattleistungen von 3 bis 20 W in Ein-W-Schritten für jeweils 10 s appliziert, während mit der Thermografie-Kamera die Temperaturen an den ausgewählten Bildpunkten gemessen wurden. Zum Schluss wurde mit beiden Lichtwellenleitern eine Leistung von 3 W für 180 s appliziert. Die akquirierten Daten wurden auf einem separaten Computer in einer Excel-Tabelle ausgewertet.



**Abb. 14:** MRgPIT-Applikator (Prototyp I) (1) mit Laserfaser (NA 0,35) über der mit Wasser gefüllten Keramikschale (3) [Eigenanfertigung].

### 3.4 Methodik der Hauptversuche

Für die Durchführung der Hauptversuche stand der MRgPIT-Applikator (Prototyp II) zur Verfügung, dessen Anwendung in humanen ex-vivo Lendenwirbelsäulen im offenen MRT in weiteren Versuchen evaluiert werden sollte. Weiterhin sollten drei Laserprotokolle erarbeitet und im Bandscheibengewebe evaluiert werden.

#### 3.4.1 Evaluierung der Laserprotokolle

Ziel dieses Versuches war es, drei Anuloplastie-Laserprotokolle zu evaluieren und zwei Protokolle für die weitere Verwendung im Hauptversuch auszuwählen. Die Parameter der drei Protokolle wurden durch einen erfahrenen Facharzt für Lasermedizin ausgewählt.

#### 3.4.1.1 Versuchsdurchführung

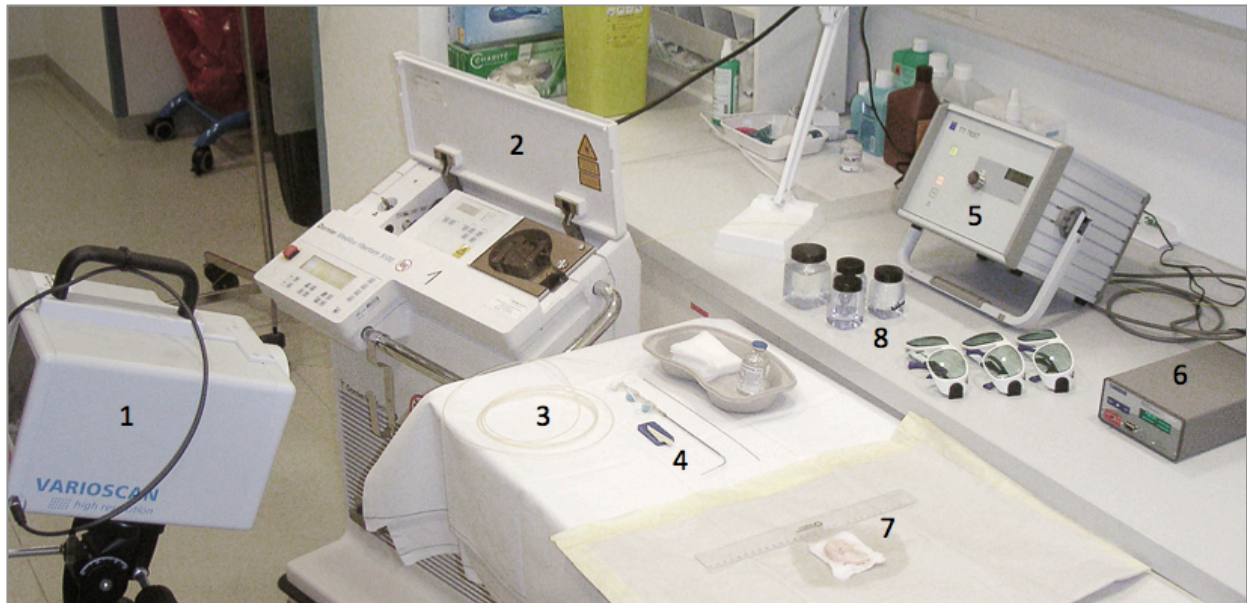
Durch Denaturierung und Koagulation des Bandscheibengewebes im Anulus fibrosus soll eine Stabilitätserhöhung und Denervierung des Bandscheibenfaserrings erreicht werden. Um Kollagen zu denaturieren und Nervengewebe zu koagulieren werden Temperaturen von mindestens 42 bzw. 65°C benötigt [63, 124-126]. Da die Gewebetemperatur hier lediglich auf der Bandscheibenoberfläche erfasst wurde, und die eigentlich induzierte Temperatur im Gewebe vermutlich höher lag, wurde der Zielbereich für die gemessene Oberflächentemperatur bei 60-70°C festgelegt.

Für die Durchführung dieser Versuchsreihe wurden jeweils vier humane Spenderbandscheiben (n = 12) mit einem 2, 3 und einem 4 Watt<sub>(eff.)</sub> Anuloplastie-Laserprotokoll behandelt. Die Abstände zwischen den Läsionen wurden auf 3 mm festgelegt, um eine perlschnurartige Ablationszone im dorsalen Anulus fibrosus zu erzielen.

Im Vorraum des oMRT stand hierfür ein Nd:YAG-Laser (Punkt 3.2.5) zur Verfügung, der mit dem Lichtwellenleiter konnektiert wurde (Abb. 15). Vor der Anwendung wurde die gewünschte Laserleistung an der Bedienungseinheit des Lasers eingestellt und das distale Ende der Laserfaser mit einer Keramik Klinge beschnitten. Die vom der Lichtwellenleiter emittierte Laserleistung wurde mit dem Leistungsmessgerät (TT-Test) ermittelt und gegebenenfalls durch eine erneute Einstellung der Watt-Zahl am Lasergerät korrigiert. Der Lichtwellenleiter wurde nun durch die IK II des MRgPIT-Applikators (Prototyp I) geführt, bis er 4-5 mm über das distale Ende der Kanüle hinaus ragte, um eine Erhitzung des Applikators zu vermeiden. Am proximalen Ende des Applikators wurde eine Markierung an den Lichtwellenleiter angebracht, die es später ermöglichte, die Laserfaser wieder in die gleiche Position vorzuschieben, nachdem das distale Ende der Kanüle bereits in das Bandscheibengewebe punktiert worden war. Die zu verwendenden humanen Spenderbandscheiben wurden in einem Plastikbeutel mit isotonischer Kochsalzlösung gelagert und in ein Wasserbad auf 40°-43° C erwärmt. Ein Thermosensor (Punkt 3.2.7) wurde unmittelbar neben die Bandscheiben in den Plastikbeutel mit der Kochsalzlösung positioniert. Über eine 14 G Coaxial Nadel wurde ein weiterer Thermosensor direkt in das Bandscheibengewebe eingebracht. Mittels eines Vier-Kanal-Messgerätes (Punkt 3.2.7) konnten die Temperaturen in der Kochsalzlösung und im Gewebe der Bandscheibe stetig kontrolliert werden. Sobald sich die Gewebetemperatur der Wassertemperatur von 40-43° C angepasst hatte, wurde die Bandscheibe flach auf

einem Metalltisch neben einem Lineal platziert und die Thermografie-Kamera (Punkt 3.2.4) von oben auf die Bandscheibe gerichtet, so dass die gesamte Oberfläche des Präparats von der Kamera erfasst wurde. Nun wurde die IK II des MRgPIT-Applikators mitsamt der Laserfaser entlang des Übergangsbereiches von Bandscheibenfaserring zum Bandscheibenkern ca. 1 mm unterhalb der Bandscheibenoberfläche 3-4 cm in das Gewebe punktiert (Abb. 16). Die zuvor am Lichtwellenleiter angebrachte Markierung ermöglichte es, die Spitze der Laserfaser 4-5 mm über das distale Ende der IK II hinaus im Gewebe zu positionieren. Für den ersten Versuch wurden 2 Watt<sub>(eff.)</sub> im c-w Modus am Laser eingestellt. Ab einer Oberflächentemperatur von 36-37° wurde der Laser im Gewebe appliziert bis der anvisierte Temperaturbereich von 60°-70° C über der Spitze der Laserfaser mit der Thermografiekamera gemessen wurde. Unmittelbar danach wurde die IK II mit der Laserfaser 3 mm aus dem Bandscheibengewebe gezogen und erneut Energie appliziert bis der gewünschte Temperaturbereich im Gewebe erreicht wurde. Auf diese Weise wurde, je nach Länge des Anulus fibrosus der Bandscheibe 8-12 mal verfahren und so ein „perlschnurartiges“ Läsionsmuster im Gewebe induziert.

Die Temperaturentwicklung an der Oberfläche des Präparats und die benötigte Zeit, um den gewünschten Temperaturbereich über der Laserfaser Spitze zu erreichen, wurde mit der Software IBRIS Control Professional (V2.2) auf einem separaten Computer über den gesamten Zeitverlauf des Versuches dokumentiert und später ausgewertet. Die verwendeten Bandscheibenpräparate wurden nach der Laseranwendung in 4% Formaldehyd gelagert.



**Abb. 15:** *Komponenten des Versuchsaufbaus zur Bestimmung des Anuloplastie-Laserprotokolls: 1. Thermografie-Kamera, 2. Nd:YAG-Laser, 3. Lichtwellenleiter, 4. MRgPIT-Applikator und Keramik Klinge zum Kappen der Laserfaser, 5. Leistungsmessgerät zum Ermitteln der effektiv emittierten Watt-Leistung, 6. Temperaturmessgerät, 7. Bandscheibenpräparat und Lineal, 8. Laserschutzbrillen und Formaldehyd. Aus Darstellungsgründen ist die Thermografie-Kamera in dieser Abbildung weiter vom Bandscheibenpräparat entfernt und in einem anderen Winkel positioniert als während der Versuchsdurchführung [Eigenanfertigung].*

#### *3.4.1.2 Berechnung der maximalen Gewebetemperatur nach der Ausgangstemperatur des Bandscheibengewebes*

Da sich die Temperatur im Bandscheibengewebe im Verlauf des Laserprozesses rasch der Umgebungstemperatur anpasste, wurde der Temperaturverlust des Gewebes mit der tatsächlich gemessenen Maximaltemperatur über der Laserfaser für jeden Schritt der Laseranwendungen verrechnet. Hierdurch sollte die Temperaturentwicklung über der Spitze der Laserfaser bei einer angenommenen konstanten Temperatur (Körpertemperatur) der Spenderbandscheibe simuliert werden. Mit Hilfe der Software IRBIS Control Professional wurden während jedes Einzelschrittes der Laseranwendung Bildpunkte über der auf dem Bandscheibengewebe gemessenen Maximaltemperatur sowie einem zwischen Lichtwellenleiter und Bandscheibenrand liegenden Bereich ausgewählt. Die gesammelten Temperaturdaten wurden in einer Excel-Tabelle notiert und mit nachfolgender Formel ein neuer Temperaturwert in Grad Celcius errechnet:

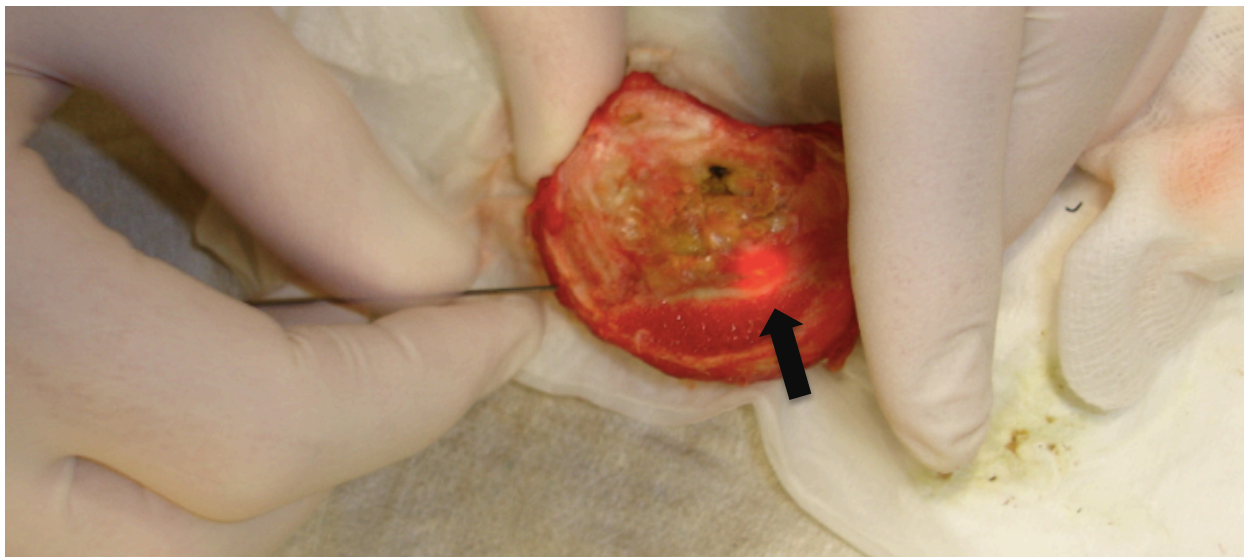
Maximale Temperatur der Bandscheibenoberfläche bei konstanter Ausgangstemperatur zu einem gegebenen Zeitpunkt  $t = T_{max} + T_{delta}$

$$T_{delta} = T_0 - T_{B(t)}$$

Wobei:  $T_{max}$ : Über der Bandscheibenoberfläche gemessene Maximaltemperatur in Grad Celsius zu einem Zeitpunkt  $t$ ;  $T_0$ : Erster gemessener Temperaturwert eines festgelegten Bildpunktes in Grad Celsius;  $T_{B(t)}$ : Über dem gleichen Bildpunkt wie dem von  $T_0$  gemessener Temperaturwert zu einem gegebenen Zeitpunkt  $t$  in Grad Celsius.

Die auf diese Weise errechneten Temperaturwerte wurden zusammen mit den gemessenen Maximaltemperaturen graphisch dargestellt.

Die benötigte Zeit, um bei jeder induzierten Gewebeläsion den gewünschten Temperaturbereich von 60-65° zu erreichen, wurde für jede der angewendeten Watt-Einstellungen als Mittelwert abgebildet. Nach dieser Verfahrensweise wurden die Zeitabstände der Anuloplastie-Laserprotokolle bei 2-4 W für den Hauptversuch festgelegt.



**Abb. 16:** Punktion der IK II in das Bandscheibengewebe. Unterhalb der Bandscheibenoberfläche ist der Pilotstrahl des Nd:YAG-Lasers als roter Punkt (Pfeil) erkennbar [Eigenanfertigung].



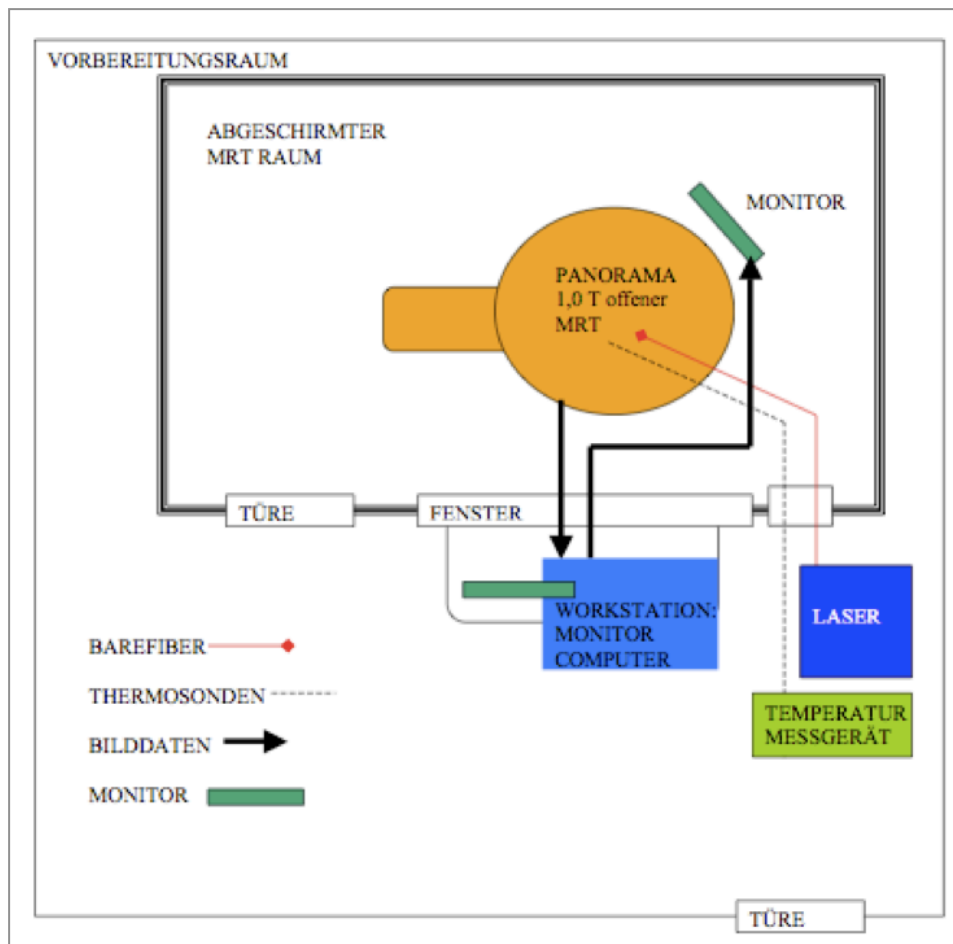
### 3.4.2 Anuloplastie in humaner ex-vivo Bandscheibe

In einem ersten Arbeitsschritt wurden die zuvor evaluierten Anuloplastie-Laserprotokolle mit 2 und 3 W an jeweils 10 humanen ex-vivo Spenderbandscheiben unter Bildgebung im oMRT angewendet.

Nach der histologischen Auswertung der ersten 20 Bandscheibenpräparate wurden weitere Anuloplastie-Protokolle mit 4, 5 und 6 W (bei gleichen Zeitabständen wie bei dem 3-W-Protokoll, Tabelle 11) an jeweils 10 weiteren Bandscheiben evaluiert. Die induzierten Gewebeeränderungen wurden nach den Laseranwendungen histologisch ausgewertet und mit den in der Literatur beschriebenen histologischen Befunden der Anuloplastie verglichen. In Anbetracht der anatomischen Ausmaße der Bandscheibe und insbesondere des Anulus fibrosus eines erwachsenen Menschen mit einem Kurzdurchmesser von ca. 5-8 mm wurde ein max. Durchmesser des Ablationsareals von ca. 4-6 mm und eine Fläche von ca. 20-40 mm<sup>2</sup> für wünschenswert erachtet. Während der Ablation sollte die Temperaturentwicklung im Gewebe mittels qualitativer T1- und quantitativer Protonen-Resonanz-Frequenz (PRF)-Thermometrie erfasst werden. Der im Verlauf dieser Arbeit entwickelte Prototyp II des MRgPIT-Applikators (Punkt 3.2.1.2) stand für diesen Versuch zur Verfügung.

#### *3.4.2.1 Versuchsdurchführung*

Für die Durchführung dieses Versuches wurde erneut der Nd:YAG-Laser verwendet. Der Lichtwellenleiter wurde mit dem sich im Vorraum des oMRT befindlichen Lasergerät verbunden und zusammen mit zwei Thermosensoren durch einen Arbeitskanal in den MR-Raum geführt (Abb. 17). Ein weiterer Thermosensor wurde in einem Wasserbad im Vorraum des oMRT positioniert. Alle drei Sensoren wurden an das Vier-Kanal-Messgerät angeschlossen. Die übermittelten Temperaturdaten wurden über den Zeitverlauf der Versuche aufgezeichnet. Innerhalb des MR-Raumes wurde das Verbindungskabel eines MR-kompatiblen Fußpedals zur Aktivierung des Lasers durch den Arbeitskanal in den Vorraum geleitet und hier an das Lasergerät angeschlossen.



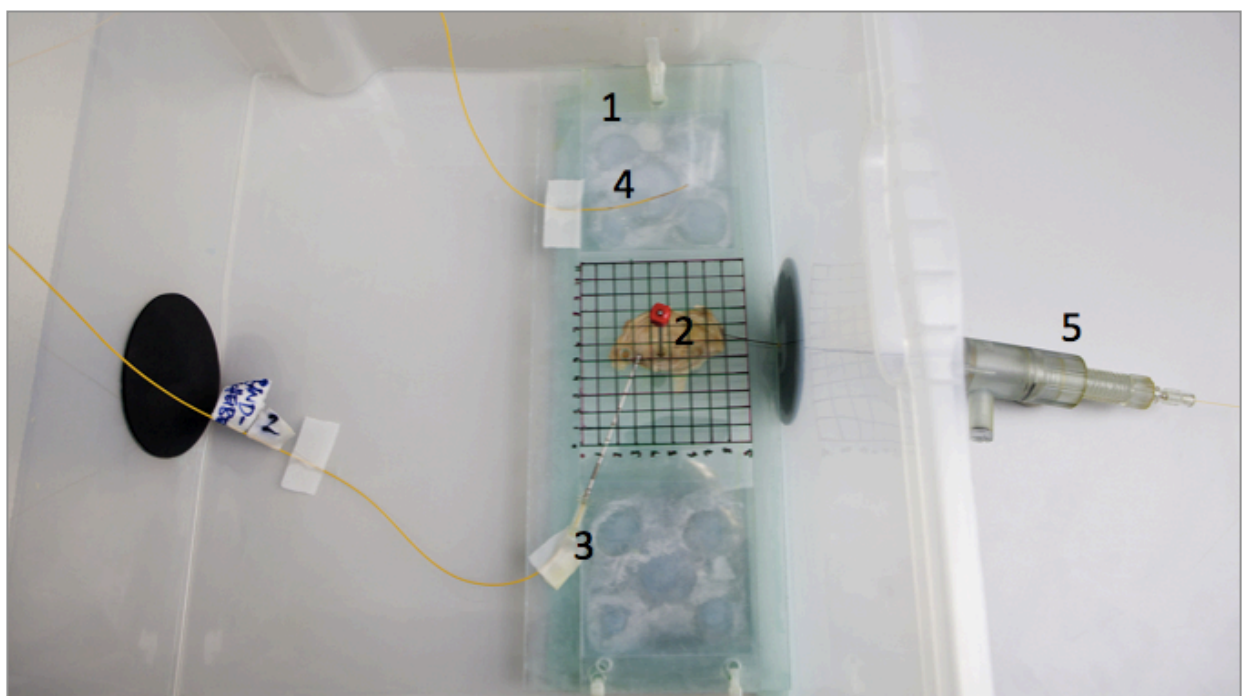
**Abb. 17:** Versuchsaufbau im offenen 1.0 Tesla MRT mit Laser und Temperatursensor [Dissertationsschrift Dr. med. T. C. Walter].

Die Präparation und Einstellungen am MRgPIT-Applikator und dem Laser wurden für diesen Versuch wie in Punkt 3.4.1.1 beschrieben durchgeführt.

Über eine Coaxial-Nadel wurde ein Thermosensor im Übergangsbereich von Anulus fibrosus und Nucleus pulposus eingebracht und die Bandscheibe in einem Plastikbeutel mit isotonischer Kochsalzlösung verpackt. Das Wasserbad wurde nun auf 38°- 43° C erwärmt.

Nachdem der gewünschte Temperaturbereich innerhalb der Bandscheibe gemessen wurde, wurde der Thermosensor über die Coaxial-Nadel aus dem Gewebe entfernt und die Spenderbandscheibe mitsamt der Coaxial-Nadel in der Halterungsvorrichtung des Wasserbads im Isozentrum des oMRT positioniert. Über die Coaxial-Nadel wurde nun erneut eine Thermosonde in das Bandscheibengewebe geführt. Eine weitere Thermosonde wurde in der Nähe der Halterungsvorrichtung auf der Höhe der Bandscheibe fi-

xiert. Die Oberflächenspule wurde in der Nähe der Bandscheibe an der Behälterwand fixiert. Über die Gummimembran in der Wand des Wasserbads wurde nun die IK II, nach einem Rückzug der Laserfaser um ca. 1 cm, in den Übergangsbereich von Anulus fibrosus und Nucleus pulposus der dorsalen Bandscheibe punktiert. Über den im Gewebe sichtbaren Pilotstrahl des Lasers konnte die Position der Applikatorspitze exakt bestimmt werden. Nach erfolgter Positionierung der IK II im Bandscheibengewebe wurde der gesamte Applikator um 4 mm zurückgezogen und die Laserfaser um die gleiche Länge vorgeschoben. Durch die zuvor am Lichtwellenleiter angebrachte Markierung wurde sichergestellt, dass der Lichtwellenleiter 4 mm frei im Gewebe positioniert war. Die Koordinaten der Laserfaserspitze und der Eintrittsstelle der IK II in den Anulus fibrosus wurden am Koordinatensystem auf der Klemmschiene der Halterungsvorrichtung abgelesen und notiert. Zusätzlich wurde hiernach der Verlauf des Applikators auf der Bandscheibenoberfläche mit wasserfester Farbe exakt markiert. Das Plastikbecken im oMRT wurde nun mit 10 -15 Liter auf 38°-43° C temperiertem Wasser gefüllt. In Abb. 18 ist der oben beschriebene Versuchsaufbau dargestellt.



**Abb. 18:** MR-kompatibles Wasserbad mit Klemmschiene (1), Bandscheibe (2), Thermosensoren zur Überwachung der Gewebe- (3) und Wassertemperatur (4) und in der Bandscheibe positioniertem MRgPIT-Applikator (Prototyp II) (5). Die rot markierte Nadel diente zur zusätzlichen Fixierung der Bandscheibe [Eigenanfertigung].

Es wurden zwei diagnostische PDw TSE-Sequenzen akquiriert und die korrekte intradiskale Positionierung des Applikators (IK II) in axialer und koronarer Schnittrichtung kontrolliert. Hierbei wurde darauf geachtet, dass sich die Thermosonde in ausreichendem Abstand zur Applikatorkanüle befand. Nach erfolgter Positionskontrolle wurde jeweils eines der Laserprotokolle angewendet (Tabelle 11). Durch Anwendung des Trapezgewindes des Applikators Typ II sollte der Rückzug der IK II, also die Abstände zwischen den einzelnen Gewebeläsionen, genau 3 mm entsprechen.

Für die qualitative T1-Thermometrie wurde eine T1w GRE-Sequenz (TE/TR 2/4,3 ms, FA 27°) verwendet. Für die qualitative PRF-Thermometrie wurde eine thermosensitive GRE-Sequenz eingesetzt, welche sich bereits bei der PLDD bewährt hat (TR 14/20/30 ms, TE 7/10/15 ms, FOV 200 mm, SL 4 mm; TA 4/6/10 s) [10].

**Tabelle 11:** Angewendete Laserprotokolle für die Anuloplastie. Die im 2- und 3-W-Protokoll angegebenen Zeitangaben in Sekunden (s) gehen aus den Zeitspannen hervor, welche im ersten Hauptversuch (Punkt 3.4.1 und 4.2.1) benötigt wurden, um den gewünschten Temperaturbereich von 60-65° auf der Bandscheibenoberfläche zu erreichen. Nach histologischer Auswertung der ersten Präparate (2 und 3 W) wurden die Zeitabstände für die weiteren Protokolle beibehalten und der Energieeintrag erhöht (4-6 W).

Energieeintrag [W]	Läsion im Gewebe	Zeitabstand [s]
2	1/2/folgende	60/40/25
3	1/2/folgende	36/18/12
4	1/2/folgende	36/18/12
5	1/2/folgende	36/18/12
6	1/2/folgende	36/18/12

#### 3.4.2.2 Histologische Analyse der laserinduzierten Gewebefeffekte

Durch die histologische Aufarbeitung des Bandscheibengewebes sollte geklärt werden, ob die im oMRT angewendeten Laserprotokolle Gewebefeffekte induzieren, welche mit denen herkömmlicher Verfahren zur Anuloplastie (IDET, RFA) vergleichbar sind. Hierzu wurde eine licht- und polarisationsmikroskopische histologische Analyse durchgeführt.

## Schnittpräparation

Für die Anfertigung histologischer Schnitte wurden unmittelbar nach der Laseranwendung Gewebelöcke orthogonal zum Verlauf der IK II entnommen, um sowohl natives als auch hyperthermisch verändertes Bandscheibengewebe histologisch auswerten zu können. Zusätzlich wurde von jedem behandelten Bandscheibenpräparat ein Gewebelöcke aus einem unbehandelten, möglichst weit von der Applikationsstelle des Lasers entfernten Anteil des Anulus fibrosus als Kontrolle entnommen.

Die entnommenen Gewebeschnitte wurden zunächst mehrere Tage in 4 % neutral gepufferter Formaldehydlösung fixiert und anschließend einer Paraffineinbettung zugeführt. Nach der Abkühlung des Paraffins wurden mit Hilfe eines Verschiebeschlitten-Mikrotoms 5 µm dicke Schnitte angefertigt. Die Schnitte wurden in einem 37° C warmen Wasserbad gestreckt und anschließend auf einen Glasobjektträger aufgezogen. Nach erfolgter Trocknung der Objektträger wurden die Präparate zehn Minuten lang mit einem Lösungsmittel (Xylol) entparaffiniert und in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert. Anschließend wurden die Präparate mit Leitungswasser abgewaschen.

## Färbungen:

Es wurden zwei verschiedene Färbemethoden angewandt:

1. Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung)
2. Trichromfärbung nach Masson-Goldner

Die HE-Färbung ist eine Übersichtsfärbung und ermöglicht die Differenzierung unterschiedlichster Gewebestrukturen. Durch den basischen Farbstoff Hämatoxylin werden saure Moleküle blau angefärbt, insbesondere Zellkerne, saure Schleimsubstanzen, Bakterien oder Kalk. Eosin hingegen färbt als saurer Farbstoff basische Strukturen wie Zytoplasma, Kollagene oder proteinhaltige Lösungen rot. Die Trichromfärbung nach Masson-Goldner ermöglicht die differenzierte Darstellung von Bindegewebe. Nach einer ersten Färbung mit Eisenhämatoxylin werden drei weitere Farbstoffe (Säurefuchsin, Oraneg G, Lichtgrün SF) zugeführt. Hierdurch wird Kollagen grün, Zytoplasma und Muskulatur werden rot, und Zellkerne braunschwarz eingefärbt.

## Lichtmikroskopische Analyse

Bei der lichtmikroskopischen Analyse sollten die HE-Präparate nach der in Tabelle 12 aufgeführten Semiquantifikation graduiert werden. Hierbei entspricht der Wert 0 einem behandelten Gewebe, welches sich nicht signifikant von dem Kontrollpräparat unterscheiden ließ. Der Wert 3 entspricht einer maximalen Veränderung der betroffenen Strukturen im Vergleich zum zugehörigen Kontrollpräparat. Die Kriterien wurden nach Rücksprache mit einer erfahrenen Fachärztin für Pathologie sowie nach relevanten Publikationen festgelegt [127, 128]. Die Einteilung der Präparate wurde unter Anleitung der o.g. Fachärztin durchgeführt.

**Tabelle 12:** Kriterien zur lichtmikroskopischen Semiquantifikation.

Histologie	Graduierung (semiquantitativ)	
	0	1 - 3
Zellkerne	Normal	Verlust Zellkerne, Pyknosis, Karyorrhexis, Basophilie
Faserstruktur	Normal	Diffuse Hyalinisierung, erkennbare Faserstruktur, homogene Faserbündel, Gewebe in Teilen lediglich homogene Masse

Weiterhin wurden morphologische Parameter wie die induzierten maximalen Durchmesser sowie der Flächeninhalt der Ablationsareale um den Stichkanal vermessen und in einer Excel-Tabelle ausgewertet.

Bandscheibenpräparate, bei denen es zu einer Karbonisation des Lichtwellenleiters kam, wurden von den Messungen ausgeschlossen, da die in den Vorversuchen beobachtete überschießende Temperaturentwicklung sowie eine relevante Gasbildung im Gewebe und das hierdurch zu erwartende Ausmaß der Gewebeveränderungen nicht repräsentativ für den angewendeten Energieeintrag sind und somit das Ergebnis verfälschen würden. Zusätzlich ließen sich die histologischen Veränderungen durch die entstandene Schwärzung der Präparate nicht mehr ausreichend differenzieren.

In Anlehnung an die Arbeiten von Kleinstueck et al. wurde eine Polarisationsmikroskopische Analyse der abladierten Präparate durchgeführt [67].

Intaktes Kollagen wird durch die Trichromfärbung nach Masson-Goldner im polarisierten Licht leuchtend grün dargestellt. Denaturiertes Kollagen verliert hingegen seine Doppelbrechung und somit seine grüne Färbung. Die Polarisationsmikroskopie wurde hier eingesetzt um das Ausmaß der Koagulation des Kollagens um den Stichkanal zu zeigen. Der Verlust der Kollagen-Doppelbrechung sollte semiquantitativ von 0 (normal) bis 3 (maximaler Verlust der Kollagen-Doppelbrechung) graduiert werden.

### 3.4.3 MRgPIT in humaner ex-vivo LWS

Im zweiten Teil des Hauptversuches wurde die MR-gesteuerte Positionierung des Applikators im oMRT hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit und ihres Zeitaufwandes untersucht. Im gleichen Versuchsaufbau wurde zur Verifizierung der Therapiesicherheit überprüft, ob es bei der Anwendung des ausgewählten Anuloplastie-Laserprotokolls zu kritischen Temperaturentwicklungen im Bereich der Nervenwurzeln und des Rückenmarks kommt. Für diesen Versuch wurden zwei humane ex-vivo Lendenwirbelsäulen (Wirbelsegmente Th12-S1) verwendet und insgesamt 24-mal punktiert.

#### *3.4.3.1 Versuchsdurchführung*

Das Set-up des Lasers und Lichtwellenleiters sowie die Präparation des MRgPIT-Applikators wurden wie in Punkt 3.4.1.1 beschrieben durchgeführt. Die übermittelten Temperaturdaten wurden über den Zeitverlauf der Laseranwendungen aufgezeichnet. Neben dem oMRT wurde ein MR-kompatibles Fußpedal zur Aktivierung des Lasers positioniert.

Die ex-vivo Lendenwirbelsäulen wurden nun so im oMRT positioniert, dass die Lagerung des Präparates in Höhe und räumlicher Ausrichtung den realen Verhältnissen am lebenden Patienten entsprach. Mit dem in Tabelle 13 aufgeführten Sequenzprotokoll wurde der MRgPIT-Applikator unter MR-fluoroskopischer Kontrolle zunächst in die Anuloplastie-Position der zu behandelnden Bandscheibe punktiert. Zwei 14 G Coaxial-Nadeln wurden unter MR-Kontrolle an eine Nervenwurzel und den in Spinalkanal im Wirbelsäulensegment der zu behandelnden Bandscheibe punktiert (Abb. 19).

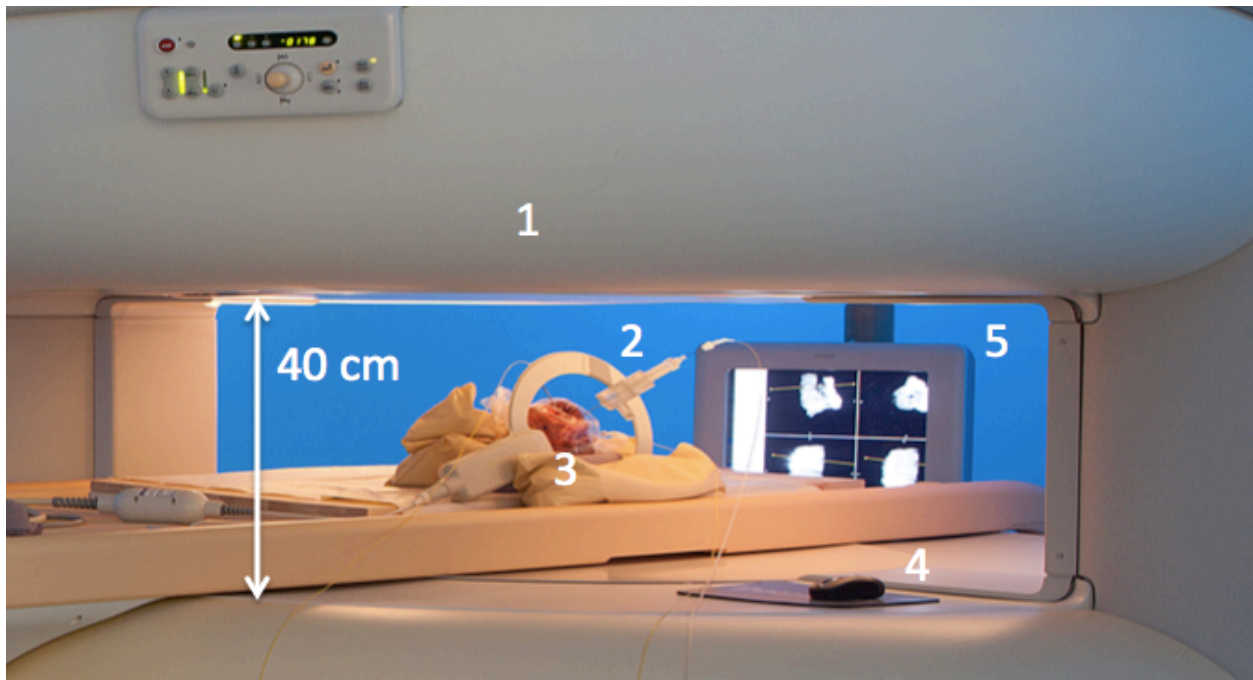
Hiernach wurden die präparierten Lendenwirbelsäulen in einem Plastikbeutel verpackt, und in einem Wasserbad auf 40 – 42°C erwärmt. Zwei zuvor in den MR-Raum geführte Thermosonden wurden über die zwei Coaxial-Nadeln an die Nervenwurzel und den be-

troffenen Abschnitt des Spinalkanals geführt und am proximalen Ende der Nadeln fixiert. Hiernach wurde das Anuloplastie-Laserprotokoll standardisiert unter Verwendung des einfachen Trapezgewindes mit einem Rückzug der IK II um jeweils 3 mm wie in Punkt 3.4.2.1 beschrieben durchgeführt. Auf gleiche Weise wurde bei allen Bandscheiben der zwei ex-vivo Lendenwirbelsäulen verfahren wobei die Spenderpräparate nach jeder Anwendung wieder auf den gewünschten Temperaturbereich von 40-42°C aufgewärmt wurden. Die an Nervenwurzel und Spinalkanal gemessenen Temperaturen wurden auf kritische, potenziell gefährliche Temperaturanstiege hin überprüft. Als kritische Temperaturgrenze wurde 42° C festgelegt. Wie bei der Laserapplikation in den isolierten Bandscheibenpräparaten sollte auch hier die Temperaturentwicklung im Gewebe mittels T1- und/oder PRF-Thermometrie erfasst werden. Nach der Laseranwendung wurden die IK I und II in den Bandscheibenkern in PLDD-Position geführt. Die für die einzelnen Applikatoreinstellungen benötigte Zeit wurde mit einer Stoppuhr gemessen und für jede MRgPIT-Einstellung als Gesamtwert notiert. Während der Ablation sollte auch hier die Temperaturentwicklung mittels qualitativer T1- und quantitativer PRF-Thermometrie erfasst werden (Punkt 3.4.2.1).

**Table 13:** *Verwendete Sequenzen zur Positionierung des MRgPIT-Applikators (Prototyp II) im Bandscheibengewebe (PDw TSE interaktiv) und anschließender Positionskontrolle (PDw TSE Kontrolle). Repetitionszeit (TR), Echozeit (TE), Bildfeld (FOV), Rekonstruktionsmatrix (Rec matrix), Akquisitionsmatrix (Acq matrix), Turbofaktor (TF), Schichtdicke (SL), Akquisitionszeit (TA).*

MR-Sequenz	TR [ms]	TE [ms]	FOV [mm]	Rec matrix [mm]	Acq matrix [mm]	TF	SL [mm]	TA [s]
PDw TSE interaktiv	600	10	200 x 157	432 x 432	224 x 72	36	5	2
PDw TSE Kontrolle	764	12	144 x 230	768 x 768	288 x 154	11	3	44





**Abb. 19:** Versuchsaufbau im offenen 1.0 Tesla MRT (1) mit MRgPIT-Applikator (Prototyp II) und Oberflächenspule (2), ex-vivo Lendenwirbelsäule (3), MR-kompatibler PC-Maus sowie „in-room“ Monitor (5) zur Sequenzinitiierung und -steuerung (4) [Eigenanfertigung].

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Vorversuche

In den Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass eine adäquate Darstellung, Steuerung und Positionierung des MRgPIT-Applikators unter interaktiver Bildgebung im offenen MRT bei 1,0 Tesla technisch möglich ist. Die Entwicklung potentiell gefährlicher Temperaturen entlang des Applikators während der Laseranwendung konnte ausgeschlossen werden. Der Prototyp I des Applikators konnte im Verlauf der Vorversuche entscheidend weiterentwickelt werden, so dass für die Durchführung der Hauptversuche ein optimierter Prototyp II zur Verfügung stand.

#### 4.1.1 Artefaktmessungen MRgPIT-Applikator im CuSO<sub>4</sub>-Phantom

Insgesamt wurden im Vorversuch 1080 Artefaktmessungen durchgeführt (jeweils drei Messungen an den drei Kanülen des MRgPIT-Applikators bei sechs interaktiven Se-

quenzen in zwei verschiedenen Phasenkodierichtung und zehn unterschiedlichen Winkeleinstellungen zu B0).

Alle Turbo-Spin-Echo-Sequenzen (PDw, T1w und T2w TSE) zeigten in allen Winkeleinstellungen zum Hauptmagnetfeld B0 (0-90°) eine Breite der Nadelartefakte unter 5 mm im Durchmesser. Bei den GRE-Sequenzen (bSSFP T1w GRE, T2w GRE) wurde diese Grenze bei einigen Einstellungen zu B0 deutlich übertreten.

Das Artefakt der IK II unterschritt bei der PDw, T1w und T2w TSE-Sequenz ab einer 70°, 40° bzw. 50° Einstellung der AK zu B0 die geforderte Mindestgröße von 1,5 mm.

Alle getesteten Sequenzen zeigten ein adäquates Nadelspitzenartefakt unter 5 mm.

Insgesamt erzielte die PDw TSE-Sequenz bei einer akzeptablen zeitlichen Auflösung mit einer Bildrate von 2,4 s pro Bild die besten Nadelartefakte und wurde somit für die Verwendung in den weiteren Versuchen ausgewählt.

#### *4.1.1.1 Breite der Nadelartefakte*

Das Verhältnis der Artefaktbreiten der AK, IK I und II zur Nadelorientierung zum Hauptmagnetfeld B0 wird in den Abb. 22-24 exemplarisch dargestellt. Die Breite der Nadelartefakte korrelierte auf nicht lineare Weise mit einem Anstieg des Winkels der Kanülen zu B0.

Bei den GRE-Sequenzen (bSSFP, T1w GRE, T2w GRE) wurde die genannte obere Grenze schon ab 0° der AK zu B0 deutlich übertreten (bSSFP ab 0° mit IK 11,5 mm, T1w GRE ab 0° mit IK I 7,1 mm und T2w GRE mit IK I 12,9 mm).

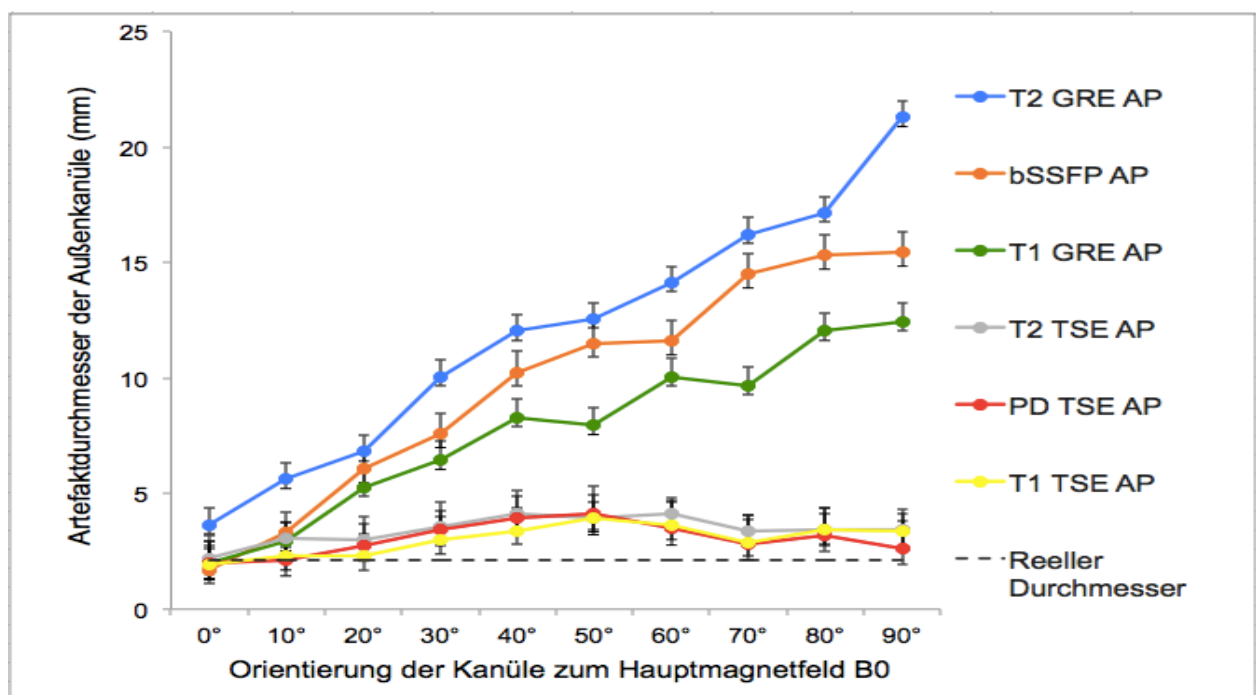
Keine der GRE-Sequenzen unterschritt eine Artefaktbreite von 1,5 mm.

Die Artefaktbreiten aller Kanülen befanden sich bei den TSE-Sequenzen (PDw TSE, T1w TSE und T2w TSE) bei allen Winkeleinstellungen zu B0 unterhalb der geforderten 5 mm Grenze.

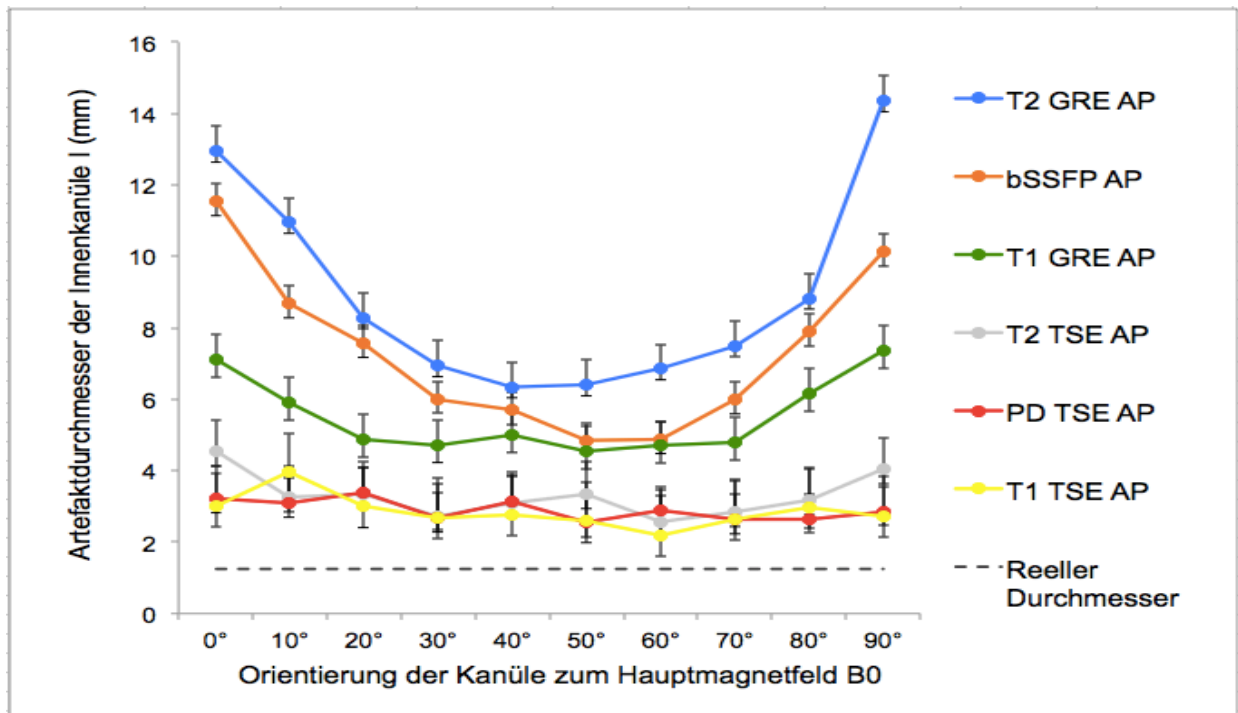
Die Artefakte der IK II unterschritten bei der PDw TSE ab 70° (mit 1,1 mm), bei der T2w TSE ab 50° (mit 1,1 mm) und T1w TSE-Sequenz ab 40° (mit 1,4 mm) der AK zu B0 die geforderte Mindestgröße von 1,5 mm. Somit zeigte die PDw TSE-Sequenz hier von allen Sequenzen (ohne je die Höchstgrenze von 5 mm zu überschreiten) trotz der Unterschreitung das adäquateste Nadelartefakt.

Die AK und IK I unterschritten bei keiner Sequenz die Artefaktmindestgröße von 1,5 mm. Die Phasenkodierrichtungen übten insgesamt keinen signifikanten Einfluss auf die Nadelartefakte aus.

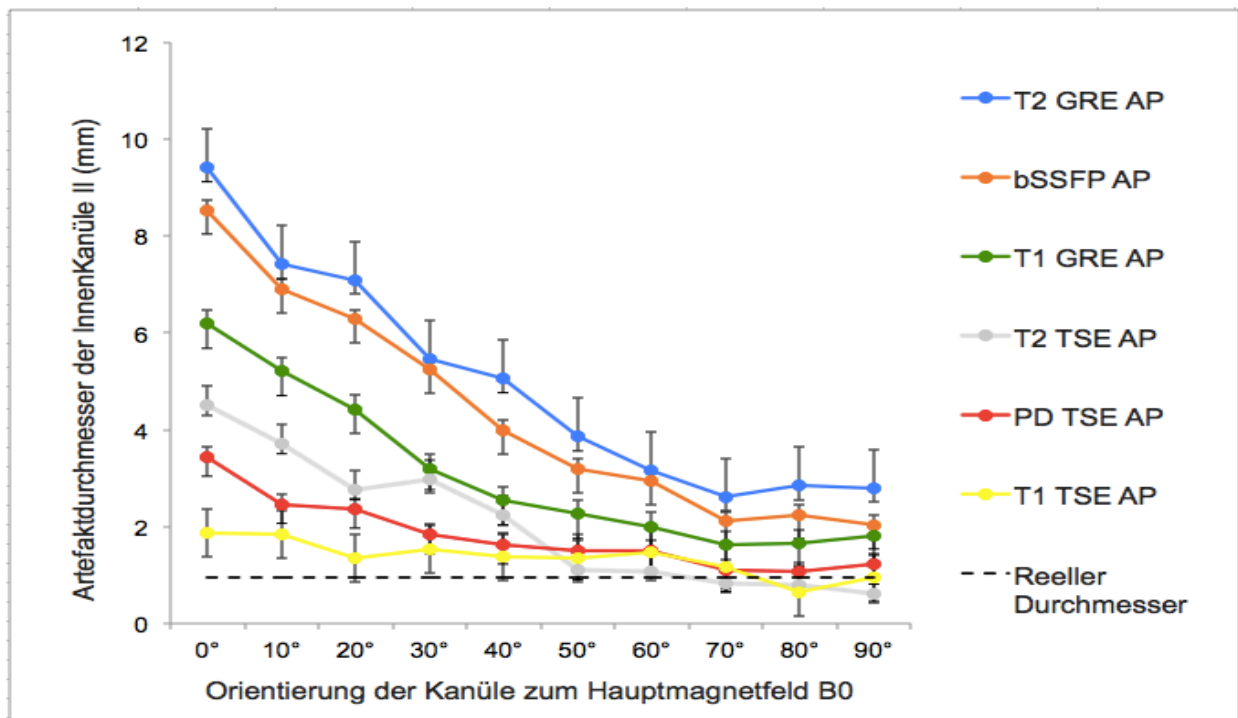
Bei der Betrachtung der Abb. 20-22 ist zu beachten, dass sich der auf der horizontalen Achse angegebene Winkel jeweils auf die Einstellung der Außenkanüle zum Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> bezieht. So hat beispielsweise die IK II die geringsten Artefaktbreiten bei einem Winkel von 70° zu B<sub>0</sub>, weil sie sich in dieser Position der Außenkanüle zu B<sub>0</sub> einer parallelen Ausrichtung zum Hauptmagnetfeld annähert (Abb. 22).



**Abb. 20:** Artefaktdurchmesser der Außenkanüle in Abhängigkeit der Nadelorientierung zum Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> im Vergleich mit dem reellen Durchmesser.



**Abb. 21:** Artefaktdurchmesser der Innenkanüle I in Abhängigkeit der Nadelorientierung zum Hauptmagnetfeld  $B_0$  im Vergleich mit dem reellen Durchmesser.



**Abb. 22:** Artefaktdurchmesser der Innenkanüle II in Abhängigkeit der Nadelorientierung zum Hauptmagnetfeld  $B_0$  im Vergleich mit dem reellen Durchmesser.

#### *4.1.1.2 Nadelspitzenartefakte*

Die Nadelspitzenartefakte aller drei Kanülen waren bei allen Sequenzen und Winkeleinstellungen der Außenkanüle zu B0 kleiner als 1 mm und lagen damit deutlich unterhalb der festgelegten Obergrenze von 5 mm.

#### *4.1.1.3 Nadelartefakt IK II mit Mandrin bei PDw TSE Sequenz mit TE 20 ms*

Die Messungen wurden mit der PDw TSE-Sequenz bei einer TE von 20 ms vorgenommen da diese in der Evaluierung der Bildqualität als adäquateste Echozeit ausgewählt wurde (Punkt 4.1.3.2).

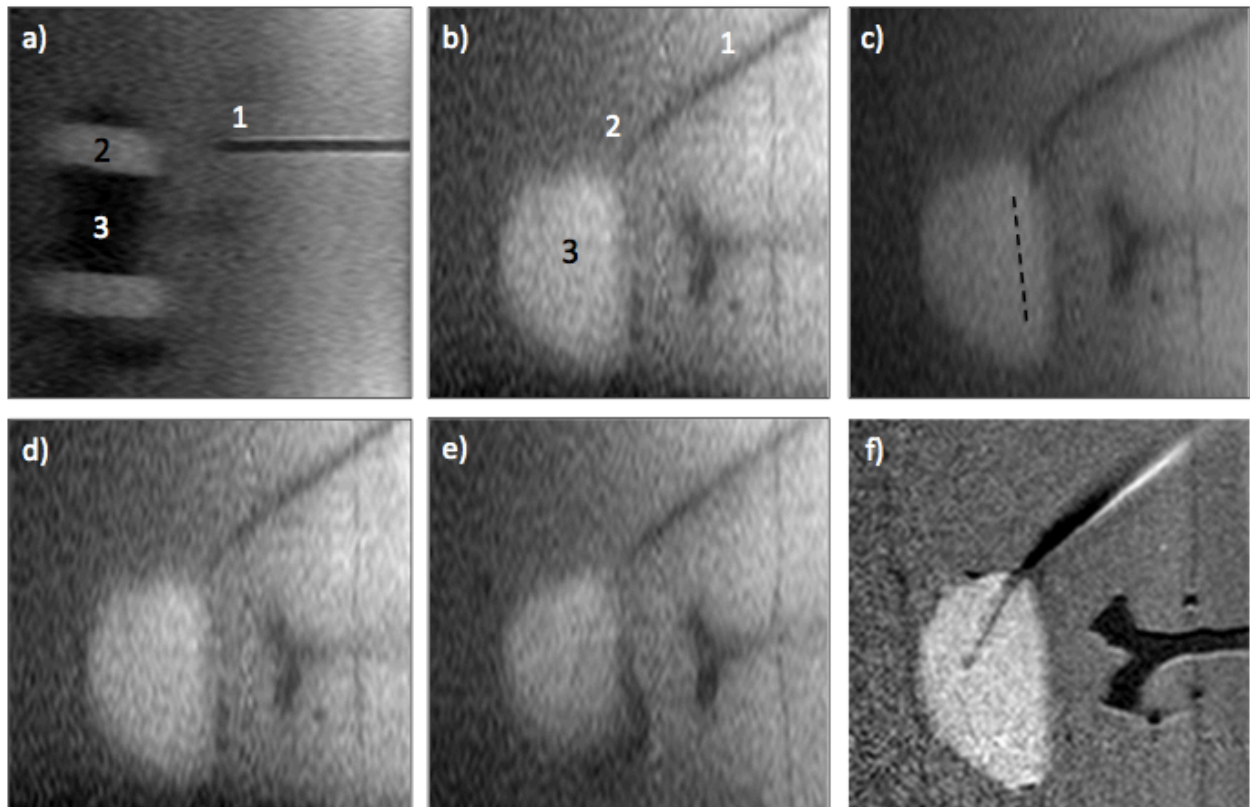
Alle Kanülen überschritten bei der PDw TSE-Sequenz unter Verwendung des Mandrins ab einer bestimmten Winkeleinstellung der AK zu B0 die zugelassene Höchstgrenze von 5 mm (AK mit 6,6 mm bei 20° bis 9,9 mm bei 90°, IK I mit 5,2 mm bei 20° bis 9,4 mm bei 90° und Ik II 6,9 mm bei 0° bis 7,7 mm bei 90°). Keine der Kanülen lag mit der PDw TSE-Sequenz bei Anwendung des Mandrins unterhalb der 1,5 mm Grenze. Das Nadelspitzenartefakt des Mandrins betrug max. 1,4 mm.

Somit überschreitet hier die Artefaktbreite des Applikators bei eingeführtem Mandrin, in allen Winkeleinstellungen die Höchstgrenze von 5 mm, erzeugt jedoch weiterhin ein adäquates Nadelspitzenartefakt.

#### 4.1.2 MRgPIT-Applikator im Agarose-Wirbelsäulen-Modell

Die AK und IK I ließen sich im Agarose-Modell mit der interaktiven PDw TSE-Sequenz qualitativ in allen Winkeleinstellungen suffizient abbilden. Eine suffiziente Darstellung der IK II in Anuloplastie-Position war aufgrund des zu geringen Artefakts bei der annähernd parallelen Ausrichtung der Kanüle zu B0 erschwert.

Eine korrekte Positionierung des Applikators in Anuloplastie- sowie PLDD-Position war bei wiederholter Verifikation der Nadelposition mittels diagnostischer Sequenzen jedoch durchführbar und konnte mehrfach reproduziert werden (Abb. 23).



**Abb. 23:** *Punktion des Agarose-Phantoms unter Steuerung des MRgPIT-Applikators (Prototyp I) mit der interaktiven Sequenz PDw TSE (TE/TR 10/600 ms, FOV 200x157 mm, Acq matrix 432x432 mm, Recon matrix 224x72 mm, TF 36, SL 5 mm, TA 2s). a) Parasagittal: Punktion der AK (1) in die Bandscheibe (2) von dorsolateral in einem Arbeitswinkel von 60-70° zu B0. Die Lendenwirbelkörper aus Plastik (3) sind als signalarme Strukturen zu erkennen; b) Axial: Punktion des Anulus fibrosus durch die IK I (2). Außerdem im Bild zu sehen sind die AK (1) und die Bandscheibe aus Agarose mit Latexüberzug (3); c) MRgPIT-Applikator (Prototyp I) in „Anuloplastie-Position“. Die IK II wurde annähernd parallel zu B0 entlang des dorsal Bandscheibenanteils punktiert und ist nur schemenhaft abgrenzbar. Der zuvor beschriebene Mandrin zur Artefaktverstärkung stand zu diesem Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung. Die gestrichelte Linie entspricht der gewünschten Position der IK II zur Anuloplastie; d) Rückzug der IK II und Repositionierung der IK I; e) Vorschub der IK II in das Zentrum des Nucleus pulposus in „PLDD-Position“; f) Positionskontrolle mittels diagnostischer Sequenz (PDw TSE: TE/TR 12/764, FOV 144x230 mm, NOS 4, Rec matrix 768x768 mm, Acq matrix 288x154 mm, TF 11, SL 3mm, TA 44 s).*

Für die Anwendung des Prototyp I stand im oMRT ausreichend Platz zur Verfügung, obwohl die IK II mit einem Überhang von ca. 20 cm nach proximal bei eingefahrener Position mit dem Magnetpolschuh in Kontakt kam und stark gebogen werden musste.

Bei Positionsänderungen der MRT-Liege verrutschte der Applikator wiederholt im Agarseblock. Eine Verkürzung der Kanülen würde die Handhabung des gesamten Instrumentariums somit wesentlich erleichtern und war ein wesentlicher Bestandteil der späteren Weiterentwicklung des Applikators (Prototyp II). Ein relativ hoher Reibungswiderstand der einzelnen Kanülen zueinander führte bei Positionsänderungen mehrfach zu ruckartigen, unkontrollierten Vor- und Rückzügen der Innenkanülen. Auch diese Aspekte spielten bei der späteren Applikatorentwicklung eine zentrale Rolle um einer präzisen Instrumentenführung gerecht zu werden.

#### 4.1.3 MRgPIT-Applikator in humaner ex-vivo LWS

Mit der Anwendung des MRgPIT-Applikators (Prototyp I) in der humanen Lendenwirbelsäule von Körperspendern konnte gezeigt werden, dass eine Steuerung und Positionierung des Applikators unter Verwendung der interaktiven und diagnostischen PDw TSE-Sequenz präzise durchführbar ist. Die Visualisierung der Applikatorkanülen konnte durch eine Änderung der Echo-Zeit der interaktiven PDw TSE-Sequenz nach subjektiven und objektiven Maßstäben optimiert werden.

##### *4.1.3.1 MR-gesteuerte Positionierung des MRgPIT-Applikators*

Eine Positionierung des MRgPIT-Applikators (Prototyp I) in der humanen Bandscheibe in „PLDD- und Anuloplastie-Position“ war im Bezug auf die räumlichen Dimensionen des offenen MRTs problemlos durchführbar. Die Visualisierung der AK und IK I mittels interaktiver PDw TSE-Sequenz war bei allen Arbeitsschritten subjektiv ausreichend. Die IK II konnte im ersten Arbeitsschritt, der Positionierung zur Anuloplastie, nicht suffizient dargestellt werden, so dass unter Verwendung der diagnostischen Sequenz mit höherer Bildqualität mehrere Positionskontrollen durchgeführt werden mussten. Hiernach war die Anuloplastie-Positionierung des Applikators jedoch durchführbar und konnte mehrfach reproduziert werden. Die Visualisierung aller drei Kanülen zur PLDD-Positionierung war suffizient. In Abb. 24 sind die Applikatorkanülen in Anuloplastie- und PLDD-Position unter Visualisierung mit der interaktiven und diagnostischen PDw TSE-Sequenz dargestellt.

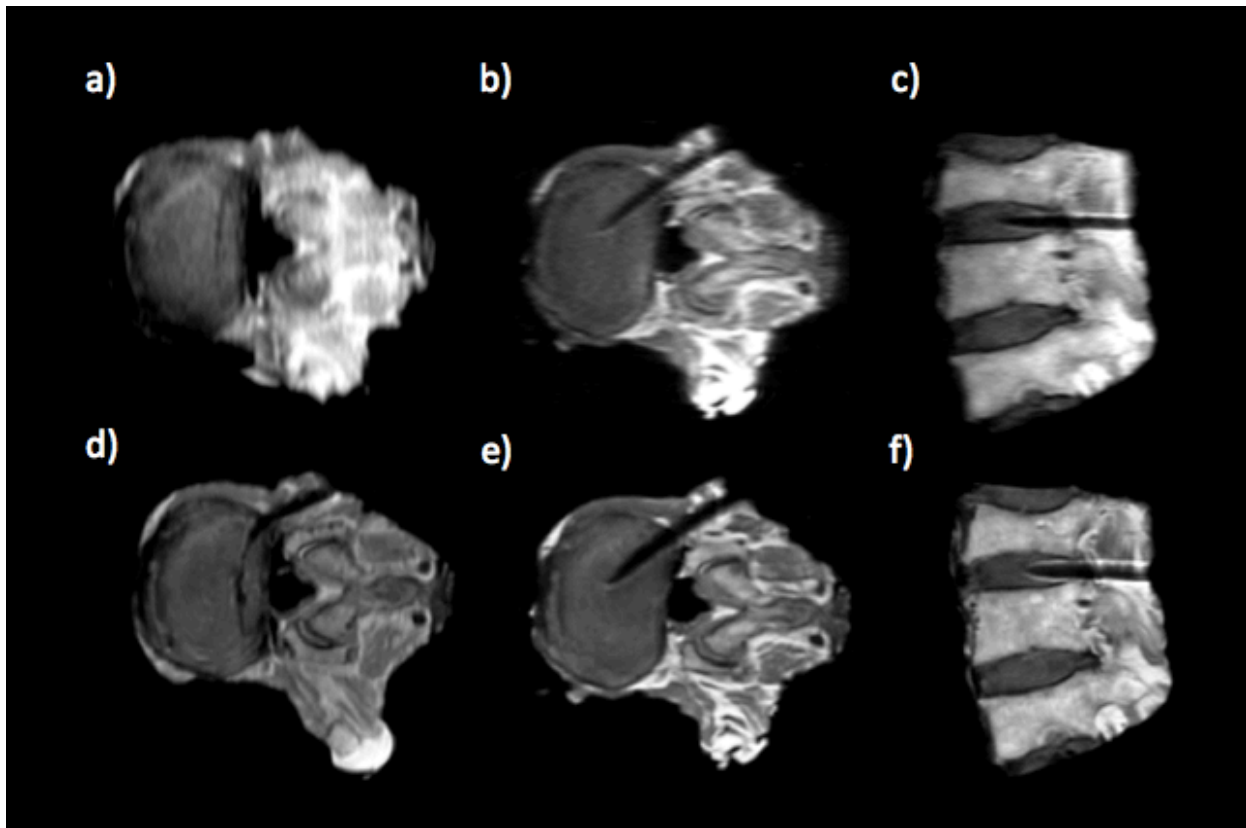
Unter dorsolateralem Zugangsweg konnte die Punktion des umgebenden lumbalen Weichgewebes mit der AK sowie des Bandscheibenfaserrings mit der IK I und II zur

Anuloplastie bei allen Bandscheiben durchgeführt werden. Hierbei musste die IK I bei jeder Anwendung jedoch mehrfach repositioniert werden, bis sie schließlich in den Anulus fibrosus eindringen konnte. Die IK II ließ sich hiernach problemlos entlang des Anulus fibrosus vorpunktieren. Bei der Positionierung des Applikators zur PLDD-Position im zweiten Arbeitsschritt penetrierte die IK II problemlos den Nucleus pulposus der Bandscheiben. In Tabelle 14 findet sich eine Zusammenfassung der subjektiven Auswertung der Positionierungs-Eigenschaften des MRgPIT-Applikators (Prototyp I) in den verschiedenen para-/ spinalen Geweben. Eine erschwerte Verschiebbarkeit der IK I zur AK sowie der IK II zur IK I resultierte in einem ruckartigen Vor- bzw. Rückzug der Kanülen. Neben der insuffizienten Visualisierung des Applikators resultierte dies in einer unpräzisen Applikatorpositionierung, die mit erheblichem Zeitaufwand verbundene Repositionierungen erforderlich machte.

**Tabelle 14:** Subjektive Auswertung des Penetrationsvermögens der verschiedenen Applikator-kanülen (Prototyp I) in verschiedenen para-/ spinalen Geweben. ++: gut; +: suffizient, -: insuffizient.

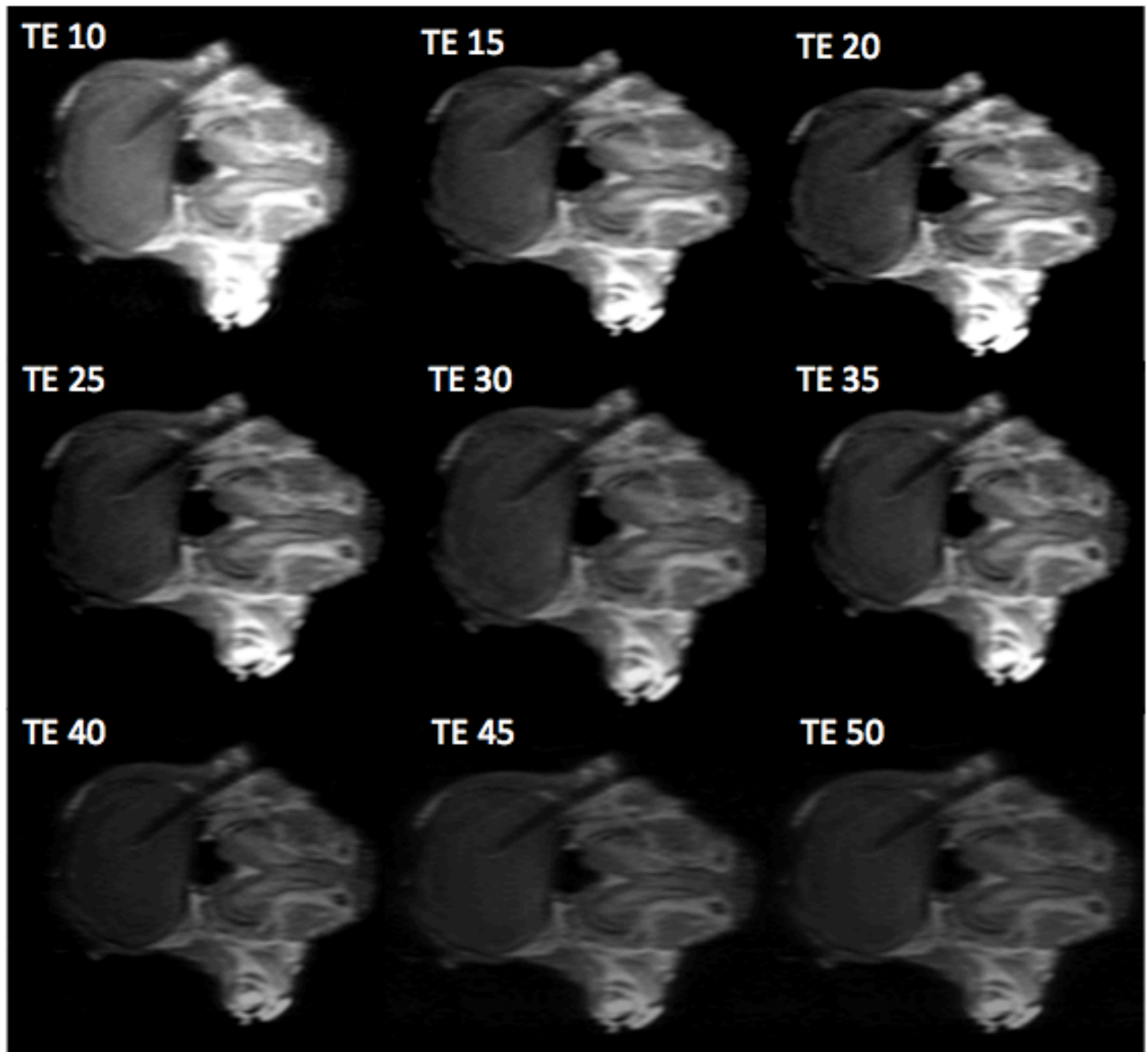
Kanüle	Anulus fibrosus	Nucleus pulposus	Muskulatur	Fett
AK			++	++
IK I	-		+	
IK II	++	++	++	++





**Abb. 24:** a)-c) Applikatorpositionierung mit interaktiver PDw TSE-Sequenz (TE/TR 10/600 ms, FOV 200x157 mm, Acq matrix 432x432 mm, Recon matrix 224x72 mm, TF 36, SL 5 mm, TA 2s). a) Axiale Darstellung des MRgPIT-Applikators (Prototyp I) in der „Anuloplastie-Position“, d.h. parallel zur Innenseite des dorsalen Anulus fibrosus in der humanen ex-vivo Lendenwirbelsäule. Die IK II ist bei einer annähernd paralleler Ausrichtung zu B0 nur insuffizient abgrenzbar; b) AK, IK I und II in PLDD-Position; c) Parasagittale Ansicht der AK und IK I in PLDD-Position; d)-f) Positionskontrollen mittels diagnostischer PDw TSE-Sequenz (TE/TR 12/764, FOV 144x230 mm, NOS 4, Rec matrix 768x768 mm, Acq matrix 288x154 mm, TF 11, SL 3mm, TA 44 s).

Zur Sequenzoptimierung der interaktiven PDw TSE-Sequenz wurde die subjektiv optimale Echozeit bestimmt. Mit einer TE von 20 ms wurde hier die optimalste Visualisierung des Applikators zur umliegenden Anatomie erreicht. Eine Echozeit von 15 und 25 ms erzielte hierbei das zweit- bzw. drittbeste Ergebnis. Mit steigender TE wird eine Gewebedifferenzierung und Applikator Darstellung zunehmend schwieriger (Abb. 25).



**Abb. 25:** Darstellung des MRgPIT-Applikators (Prototyp I) in PLDD-Position mittels interaktiver PDw TSE-Sequenz bei TE 10-50, TE/TR 10-50/600 ms, FOV 200x157 mm, Acq matrix 432x432 mm, Recon matrix 224x72 mm, TF 36, SL 5 mm, TA 2s. Eine TE von 20 ms erzielte in Zusammenschau mit der Auswertung der CNR die beste Bildqualität und wurde für die Durchführung des Hauptversuches ausgewählt.

#### 4.1.3.2 Bildqualität der MR-Fluoroskopie (CNR-Messungen)

Insgesamt wurden aus 486 Signalwerten 99 Mittelwerte der CNR mit Standardabweichungen errechnet (CNR gesamt n = 594).

Das beste Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis aller drei Applikatorkanülen zum Bandscheibengewebe konnte mit einer TE 15 und 25 ms erreicht werden (TE 15 ms: AK 41,1, IK I 33,4, IK II 30,4, TE 25 ms: AK 41,2, IK I 33,7, IK II, 27,8). Die CNR erreichte bei den Spinalnerven bei einer TE von 20 ms ein Maximum (AK 58,8, IK I 48,7, IK II 42,2). Bei Muskel- und Fettgewebe wurde bei 25 bzw. 50 ms das Maximum der CNR erreicht (Muskel, TE 25: AK 53,3, IK I 45,4, IK II 39,4, Fett, TE 50: AK 105,2, IK I 104, IK II 100). Die Ergebnisse der CNR-Messungen sind in Tabelle 15 - 18 und Abb. 26 - 29 aufgeführt.

**Tabelle 15:** CNR der einzelnen Applikatorkanülen zum Bandscheibengewebe unter Verwendung der interaktiven PDw TSE-Sequenz bei TE 10-50 (TE/TR 10-50/600 ms, FOV 200x157 mm, Acq matrix 432x432 mm, Recon matrix 224x72 mm, TF 36, SL 5 mm, TA 2s).

TE [ms]	AK-Discus	IK I-Discus	IK II-Discus
10	24,8 ± 4,0	21,2 ± 4,0	16,7 ± 3,8
15	41,1 ± 5,6	33,4 ± 4,8	29,6 ± 3,8
20	35,4 ± 10,5	25,3 ± 6,6	19,1 ± 5,5
25	41,6 ± 3,7	33,7 ± 4,0	27,8 ± 3,0
30	24,4 ± 2,6	21,8 ± 2,2	14,8 ± 2,4
35	28,5 ± 3,6	26,4 ± 2,4	21,0 ± 2,3
40	24,5 ± 2,7	24,3 ± 2,8	21,0 ± 1,7
45	25,8 ± 2,6	23,5 ± 6,0	20,2 ± 3,7
50	30,0 ± 3,9	28,8 ± 4,1	24,8 ± 2,8

**Tabelle 16:** CNR der Applikatorkanülen zum Spinalnerv.

TE [ms]	AK-Spinalnerv	IK I-Spinalnerv	IK II-Spinalnerv
10	20,9 ± 3,7	17,3 ± 3,6	12,8 ± 3,4
15	45,4 ± 5,0	37,7 ± 4,1	33,9 ± 3,0
20	58,8 ± 2,0	48,7 ± 16,0	42,4 ± 15,0
25	52,4 ± 7,0	44,5 ± 7,1	38,5 ± 6,2
30	41,3 ± 4,4	38,6 ± 4,0	31,7 ± 3,8
35	51,4 ± 6,0	49,2 ± 5,5	43,8 ± 5,6
40	45,9 ± 3,8	45,6 ± 4,2	42,4 ± 2,6
45	50,2 ± 2,9	47,9 ± 6,3	44,5 ± 4,4
50	59,0 ± 7,2	57,7 ± 7,4	53,7 ± 6,0

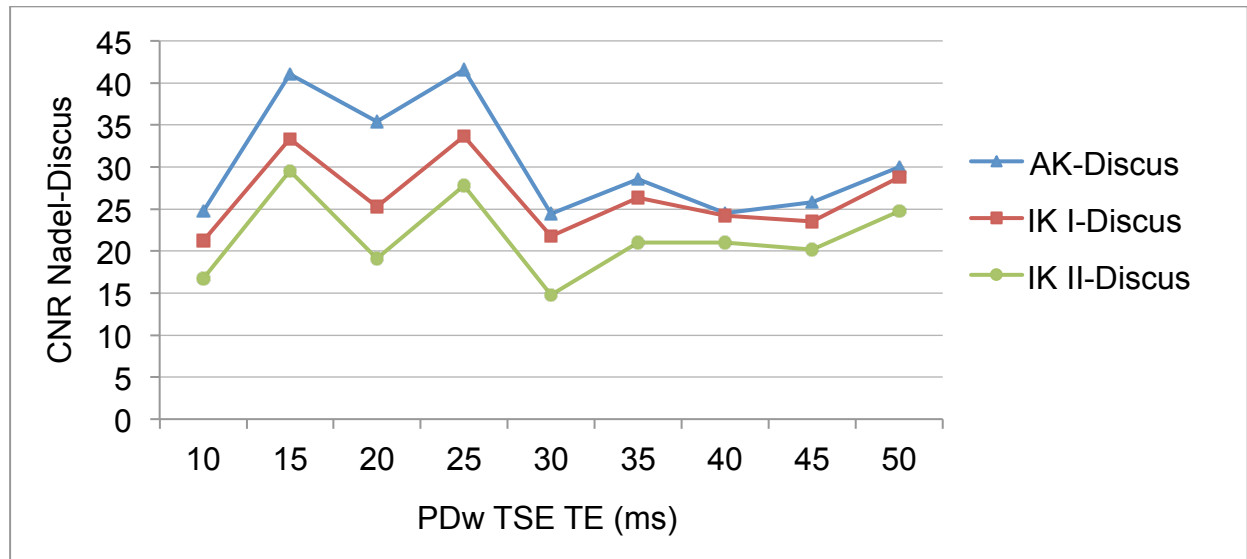
**Tabelle 17:** CNR der Applikatorkanülen zum Muskelgewebe.

TE [ms]	AK-Muskel	IK I-Muskel	IK II-Muskel
10	28,4 ± 5,7	24,9 ± 5,7	20,4 ± 5,4
15	39,5 ± 5,2	31,8 ± 4,5	28,0 ± 3,4
20	42,5 ± 13,9	32,4 ± 9,8	26,1 ± 8,8
25	53,3 ± 4,7	45,4 ± 4,8	39,4 ± 4,0
30	36,1 ± 4,5	33,5 ± 4,0	26,5 ± 3,9
35	40,7 ± 4,7	38,5 ± 3,8	33,1 ± 3,4
40	37,4 ± 3,4	37,1 ± 2,8	33,9 ± 2,8
45	50,2 ± 2,9	47,9 ± 6,3	44,5 ± 4,4
50	59,0 ± 7,2	57,7 ± 7,4	53,7 ± 6,0

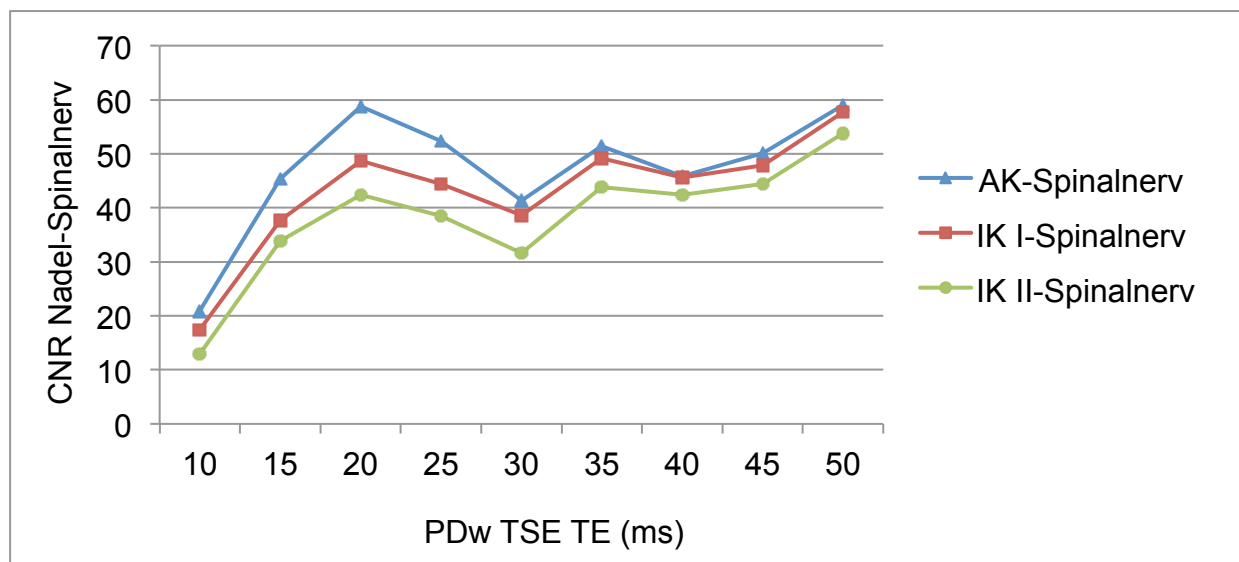
**Tabelle 18:** CNR der Applikatorkanülen zum Fettgewebe.

TE [ms]	AK-Fett	IK I-Fett	IK II-Fett
10	49,6 ± 8,4	46,0 ± 8,4	41,5 ± 8,2
15	71,9 ± 9,5	64,2 ± 8,8	60,4 ± 7,7
20	79,6 ± 24,8	69,4 ± 20,7	63,2 ± 19,8
25	92,1 ± 8,5	84,2 ± 8,9	78,3 ± 7,9
30	75,5 ± 7,1	72,8 ± 6,6	65,8 ± 6,2

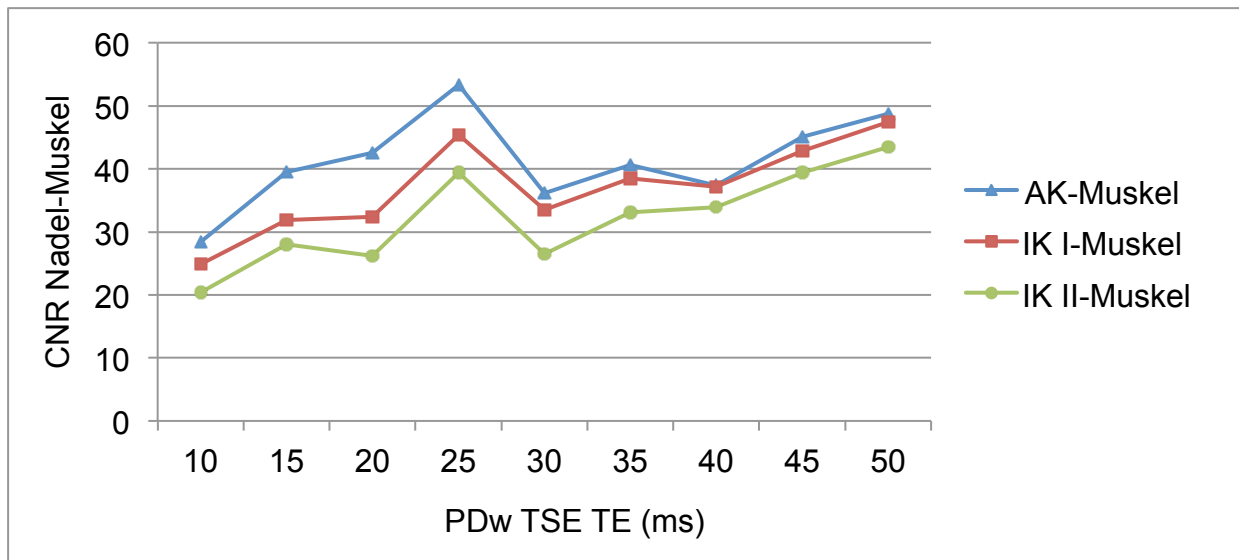
35	83,4 ± 10,0	81,2 ± 8,5	75,8 ± 8,7
40	78,2 ± 5,9	78,0 ± 5,9	74,7 ± 5,5
45	93,5 ± 9,1	91,2 ± 13,4	87,8 ± 11,3
50	105,2 ± 13,0	104,0 ± 13,4	100,0 ± 12,1



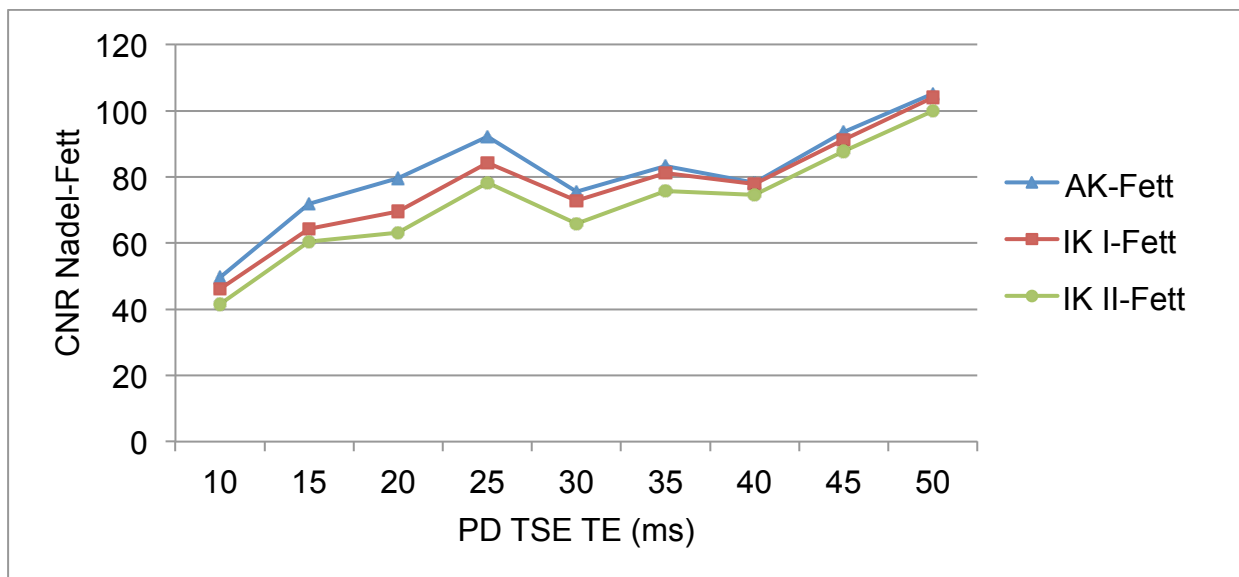
**Abb. 26:** CNR des MRgPIT-Applikators zum Bandscheibengewebe.



**Abb. 27:** CNR des MRgPIT-Applikators zum Spinalnerv.



**Abb. 28:** CNR des MRgPIT-Applikators zum Muskelgewebe.



**Abb. 29:** CNR des MRgPIT-Applikators zum Fettgewebe.

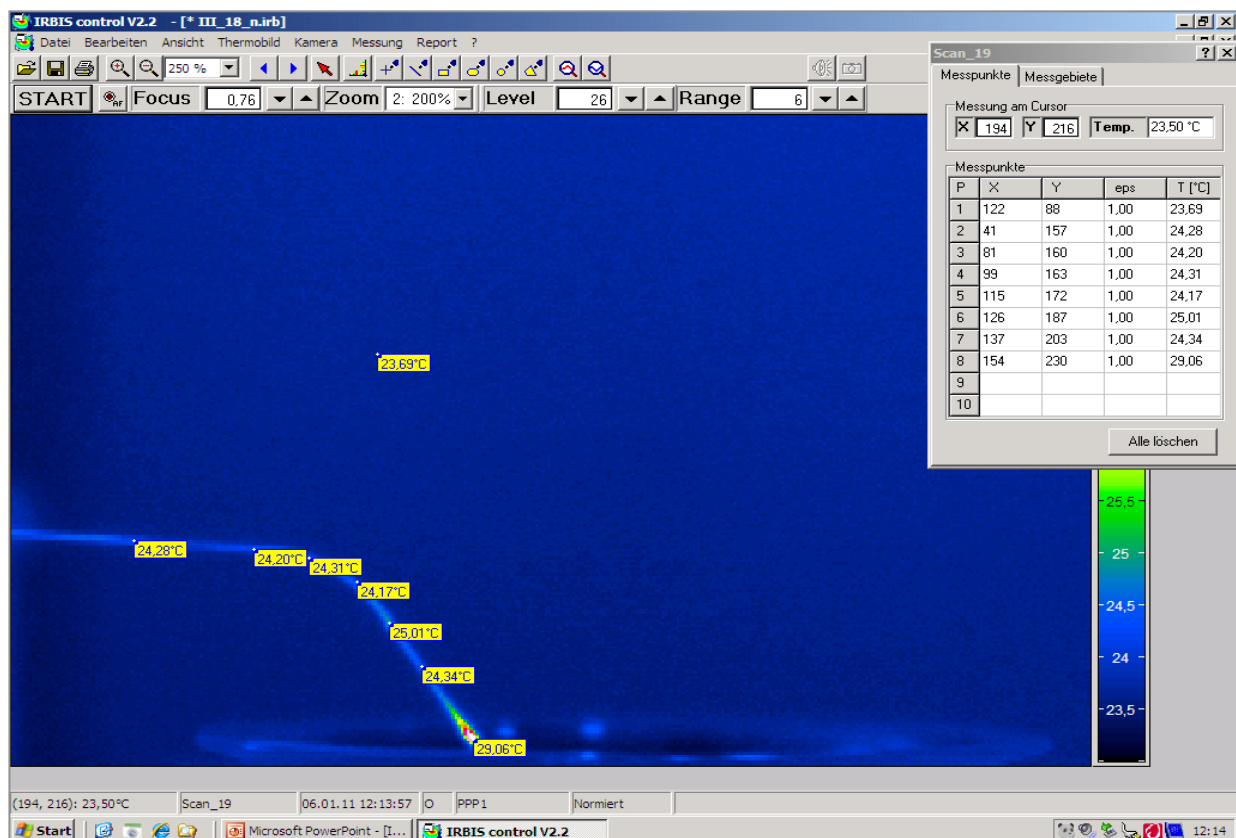
In Zusammenschau mit dem qualitativen Bildeindruck der MRT-Bilder und den quantitativ, über alle Echozeiten gemessenen CNR-Werten, erzielte die PDw TSE-Sequenz mit einer TE von 20 ms insgesamt das beste Ergebnis und wurde für die Hauptversuche verwendet.

#### 4.1.4 Auswahl des Lichtwellenleiters

Bei dem Lichtwellenleiter mit der numerischen Apertur von 0,22 entstanden am Übergang von IK I zu IK II während der Applikation von  $\geq 17$  W für 10 s Applikationsdauer Temperaturen von über  $29^\circ\text{C}$ . Dies entspricht einem Temperaturanstieg von über  $5^\circ\text{C}$  im Vergleich zur Lufttemperatur von  $24^\circ\text{C}$  und somit einer Überschreitung der als zulässig festgelegten Höchstgrenze.

Der Lichtwellenleiter mit der NA von 0,35 lag bei allen Temperaturmessungen im Normbereich. Der finanzielle Aspekt (Lichtwellenleiter bei NA 0,35 mit 1068,75 € um Faktor 3,947 teurer als bei NA 0,22 mit 270,75 €) trat für die weiteren Versuchsreihen in den Hintergrund, da die bereits vorhandene Laserfaser weiter verwendet werden konnte.

Für die weiteren Versuche wurde somit der Lichtwellenleiter mit einer NA von 0,35 ausgewählt.



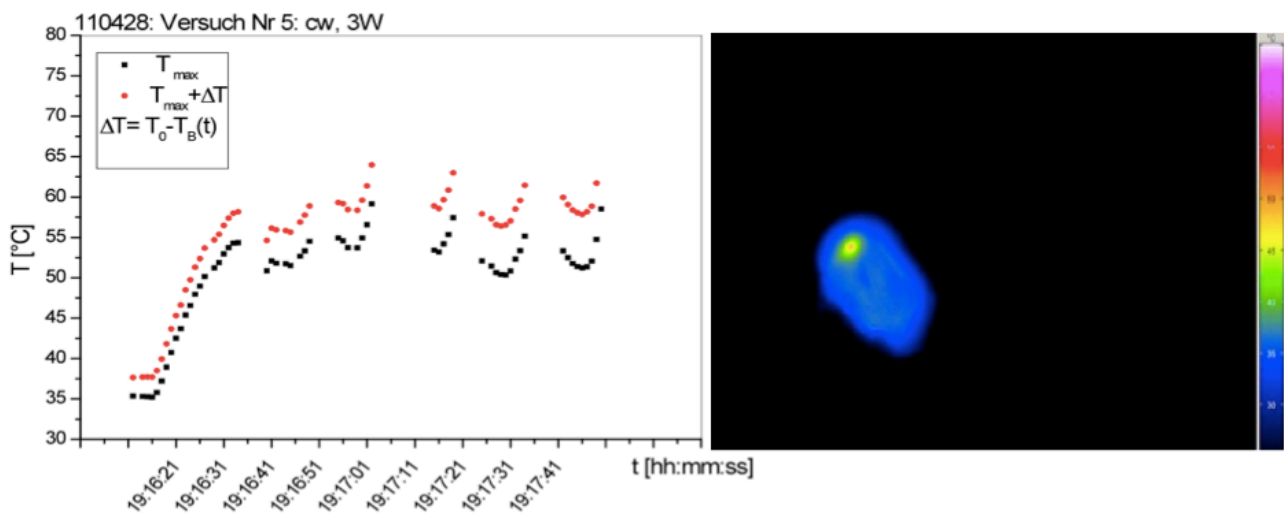
**Abb. 30:** Screen-Shot der Benutzeroberfläche der Software IRBIS Control Professional (V2.2). Die gelben Felder zeigen die Temperatur der ausgewählten Messpunkte an den Applikatorkanülen, der Spitze des Lichtwellenleiters und der Umgebung an [Eigenanfertigung].

## 4.2 Ergebnisse der Hauptversuche

Im Hauptversuch wurden drei Laserprotokolle erarbeitet und evaluiert. Zudem wurde die Anwendung des MRgPIT-Applikators (Prototyp II) in der humanen ex-vivo LWS im offenen MRT untersucht.

### 4.2.1 Evaluierung der Laserprotokolle

Bei allen verwendeten Energieeinträgen (2-4 W) wurde der anvisierte Temperaturbereich von 60-70°C nach unterschiedlicher Applikationsdauer auf der Bandscheibenoberfläche gemessen (Punkt 3.4.1, Abb. 31).



**Abb. 31:** Links: Verlaufskurve der auf der Bandscheibenoberfläche gemessenen Maximaltemperatur (schwarz) und der mit dem Temperaturverlust des Gewebes verrechneten Maximaltemperatur (rot) bei einem Energieeintrag von 3 W. Nach 20 s wurde eine Maximaltemperatur von 58°C auf der Bandscheibenoberfläche gemessen ( $t=19:16:41$  auf der X-Achse). Nach 50 s Applikationsdauer und einem Rückzug der Nadel um insgesamt 6 mm (Läsionsabstand von jeweils 3 mm) wurde an einer weiteren Stelle entlang des Anulus fibrosus eine Maximaltemperatur von 65°C erreicht. Rechts: Mittels Thermografie-Kamera erzeugte farbkodierte Darstellung der Laseranwendung [Eigenanfertigung].

Tabelle 19 zeigt die Mittelwerte der benötigten Zeitabstände, um bei einem 2-, 3- und 4-W-Protokoll mit einem 3 mm Abstand zwischen den laserinduzierten Gewebeläsionen eine Oberflächentemperatur zwischen 60° und 70° C zu erreichen.



**Tabelle 19:** Mittelwerte des benötigten Zeitintervalls um den gewünschten Temperaturbereich von 60-70°C im Gewebe zu erreichen sowie Mittelwerte der effektiv angewendeten Energieeinträge ( $W_{\text{eff}}$ ) bei 2 – 4 W-Einstellungen an der Laserkonsole.

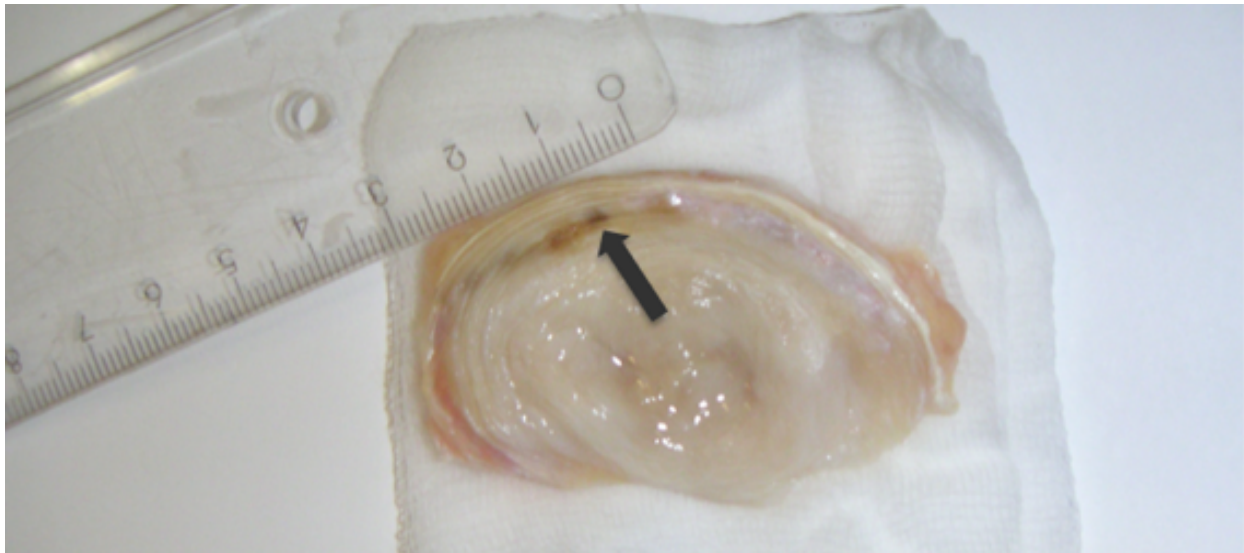
W	$W_{\text{eff}}$	1. Läsion [s]	2. Läsion [s]	3. Läsion [s]	4. Läsion [s]	5. Läsion [s]
2	1,8	68,5	39	31	25,75	23,75
3	2,6	35,5	17,5	23,5	12,0	12,5
4	3,7	30,5	6,5	5	4,5	7,5

Der Abstand von 3 mm zwischen den einzelnen Läsionen wurde von einem in der Lasermedizin erfahrenen Facharzt als Erfahrungswert festgelegt, um eine perlschnurartige Ablationsstrecke parallel zum Anulus fibrosus zu erzielen. Die in Tabelle 20 dargestellten 2- und 3-W-Laserprotokolle wurden zunächst für den Hauptversuch verwendet.

**Tabelle 20:** Anuloplastie-Protokolle für den Hauptversuch. Die gemittelten Zeitabstände wurden abgerundet. Ab der dritten Läsion wurde der gleiche Zeitabstand für alle folgenden Läsionen verwendet. \*Das unten aufgeführte 4-W-Protokoll wurde aufgrund der aufgetretenen Karbonisation nicht verwendet.

W	Läsion im Gewebe	Zeitabstand [s]
2	1/2/folgende	60/40/25
3	1/2/folgende	36/18/12
4*	1/2/folgende	30/6/5

Bei der Anwendung des 4-W-Protokolls kam es bei zwei Laseranwendungen zu einer Karbonisation an der Lichtwellenleiterspitze und einem hierdurch induzierten plötzlichen Temperaturanstieg auf über 90° C (Abb. 32). Die gemessenen Zeitabstände dieser Bandscheiben wurden nicht für die Berechnung der Mittelwerte verwendet, da sie nicht als repräsentativ für einen gewünschten und reproduzierbaren Temperaturanstieg im Bandscheibengewebe angesehen wurden. Das in Tabelle 20 aufgeführte 4-W-Protokoll wurde nicht für den Hauptversuch verwendet.



**Abb. 32:** Bandscheibe nach der Applikation von 4 W über einen Gesamtzeitraum von 62 s im dorsalen Anulus fibrosus. Makroskopisch sichtbares karbonisiertes Gewebe (Pfeil) nach einer Applikationsdauer von 36 s [Eigenanfertigung].

#### 4.2.2 Anuloplastie in humaner ex-vivo Bandscheibe

Insgesamt wurden 249 histologische Schnitte von n = 50 Bandscheiben ausgewertet (2 W n = 50 Schnitte, 3 W n = 50 Schnitte, 4 W n = 50 Schnitte, 5 W n = 50 Schnitte, 6 W n = 49 Schnitte). Bei 50, 50, 6, 5 und 4 Schnitten der 2-, 3-, 4-, 5- bzw. 6-W-Protokolle waren keine histologischen Veränderungen abgrenzbar. 13 Bandscheiben wurden wegen ausgeprägten degenerativen Veränderungen nicht verwendet.

##### 4.2.2.1 Induzierte Ablationsareale

Die Ablationen mit 2 und 3 W induzierten im Vergleich mit den Kontrollpräparaten keine eindeutig reproduzierbaren histologischen Veränderungen, die auf eine thermisch induzierte Denaturierung von Kollagen hindeuteten. Lediglich bei einem Präparat konnte nach Anwendung des 3-W-Protokolls eine deutliche Hyalinisierung um den Stichkanal festgestellt werden. Um größere, reproduzierbare Ablationsareale zu erzielen, wurden drei weitere Laserprotokolle mit erhöhtem Energieeintrag angewendet. Die zuletzt genannten Protokolle unterschieden sich nur durch die Leistung von 4, 5 bzw. 6 W, die Applikationsdauer und der Läsionsabstand wurden bei allen drei Protokollen wie bei dem 3-W-Protokoll gewählt (Läsion 1/2/folgende = 36/18/12 s, 3 mm).

Die Applikation von 4 - 6 W erzielte reproduzierbare histologische Veränderungen, die mit einem Temperaturanstieg auf mindestens 60° C und somit einer gewünschten Denaturierung von Kollagen korrelierten. In Anbetracht der anatomischen Ausmaße der Bandscheibe und insbesondere des Anulus fibrosus eines erwachsenen Menschen mit einem Kurzachsendurchmesser von ca. 5 - 8 mm wurde ein max. Durchmesser des Ablationsareal von 4 - 6 mm und eine Fläche von 20 - 40 mm<sup>2</sup> für wünschenswert erachtet.

Die Applikation von 6 W erzielte insgesamt die größten Ablationsareale im histologischen Querschnitt orthogonal zur Orientierung der IK II, die Protokolle mit 5 und 4 W die zweitgrößten, bzw. kleinsten Areale. Die Tabellen 21 bis 23 und Abbildungen 33 und 34 geben eine Übersicht über die Durchmesser und Flächeninhalte der Ablationsareale. Durchmesser (DM) und Fläche (FI) von 4 - 6 mm bzw. 20 - 40 mm<sup>2</sup> wurden im Mittelwert (MW) sowie dem unteren und oberen Quantil (Q1 und Q3) am ehesten bei der Ablation mit 5 W erreicht (**DM:** MW 6,2 mm, Q1 5,0 mm, Q3 7,0 mm, Min. 2,9 mm, Max. 12,1 mm, **FI:** MW 28,1 mm, Q1 20,5 mm, Q3 34,4 mm, Min. 6,6 mm, Max. 59,2 mm ). Die Ablationen mit 4 W und 6 W lagen weiter von dem gewünschten Bereich entfernt.

**Tabelle 21:** Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der maximalen Durchmesser (Max. DM) und Flächeninhalte (FI) der Ablationsareale im dorsalen Anulus fibrosus.

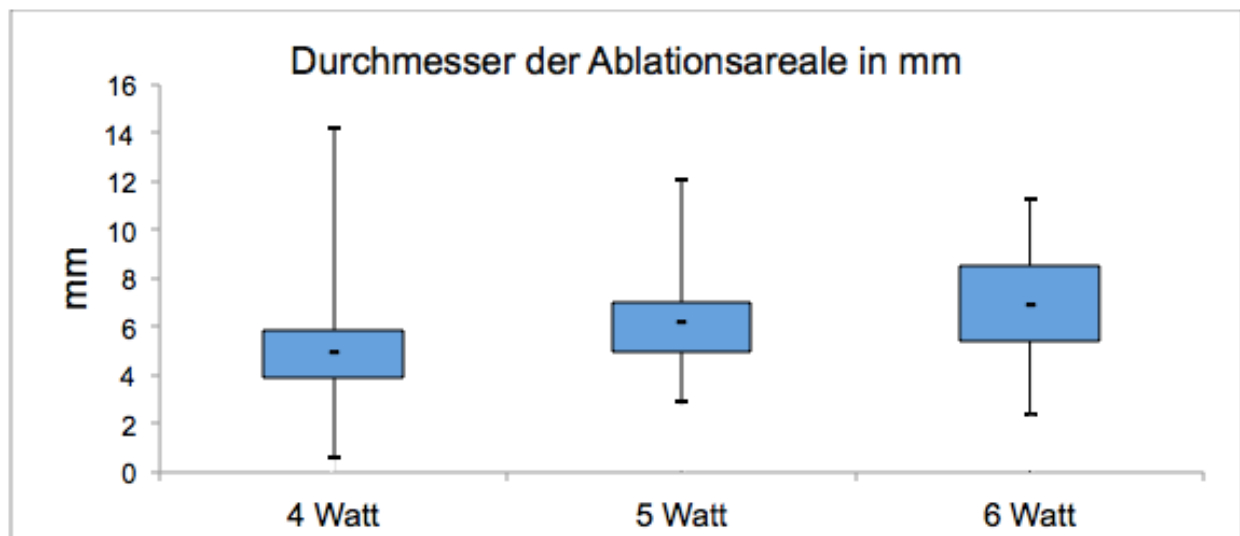
Areal	4 W	5 W	6 W
Max. DM MW ± SD (mm)	4,9 ± 1,64	6,2 ± 1,83	6,9 ± 2,21
FI MW ± SD (mm <sup>2</sup> )	15 ± 8,12	28,1 ± 12,73	39,9 ± 23,8

**Tabelle 22:** MW, unteres und oberes Quantil (Q1 und Q3) sowie Minimal- (Min.) und Maximalwert (Max.) der DM der Ablationsareale in mm bei 4 - 6 W.

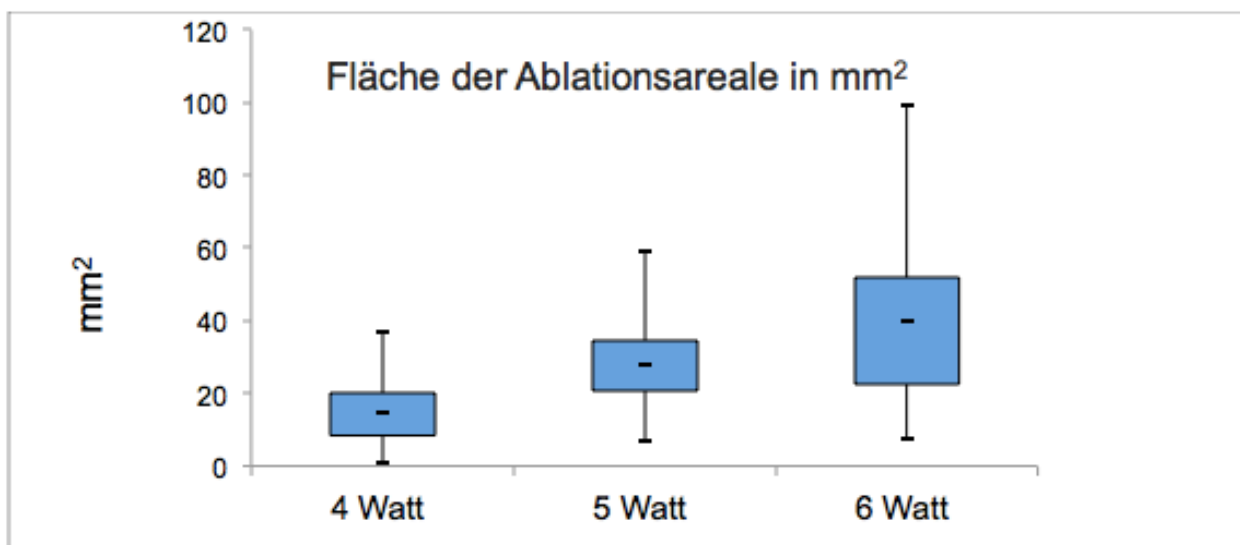
DM in mm	4 W	5 W	6 W
MW	5,0	6,2	6,9
Q1	4,0	5,0	5,4
Q3	6,0	7,0	8,5
Min.	0,7	2,9	2,4
Max.	14,2	12,1	11,3

**Tabelle 23:** MW, Q1, Q3, Min. und Max. der Fläche der Ablationsareale in mm<sup>2</sup> bei 4 - 6 W.

Fläche in mm <sup>2</sup>	4 W	5 W	6 W
MW	15,0	28,1	40,0
Q1	8,4	20,5	22,3
Q3	20,2	34,4	52,1
Min.	0,7	6,6	7,8
Max.	36,8	59,2	99,3



**Abb. 33:** Darstellung der Durchmesser der Ablationsareale (mm) als Boxplot.



**Abb. 34:** Darstellung der Flächen der Ablationsareale (mm<sup>2</sup>) als Boxplot.

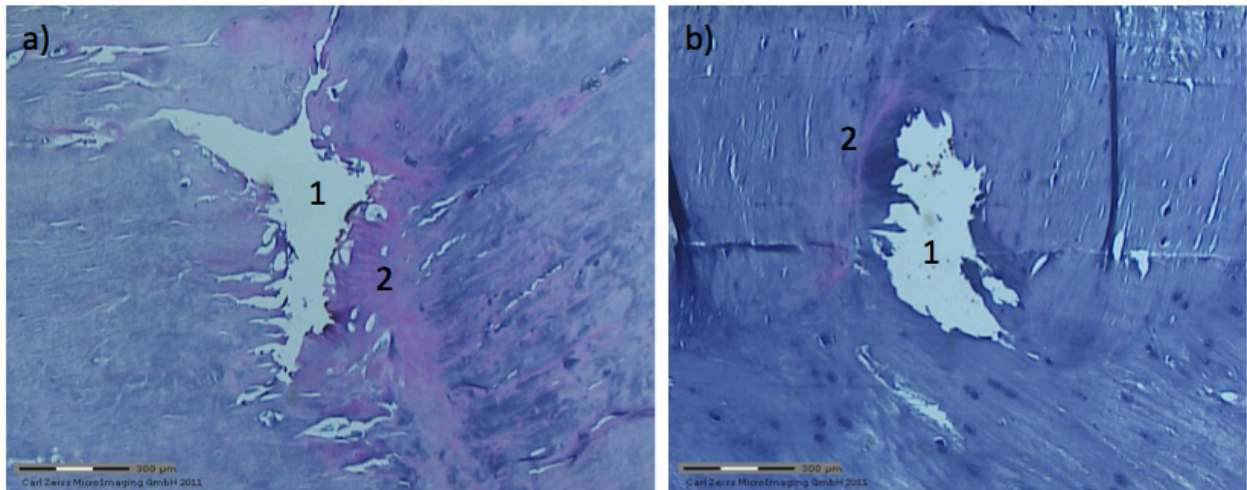
Bei der Applikation von 4 und 6 W kam es bei einer bzw. zwei Bandscheiben zu einer Karbonisation des Gewebes (Abb. 37c). Bei diesen Präparaten wurden keine Ablationsareale ausgemessen und jeweils ein bzw. zwei neue Präparate angefertigt. Eine Erfassung der Gewebetemperatur mittels T1- oder PRF-Thermometrie war bei keiner Laseranwendung erfolgreich.

#### *4.2.2.2 Histologische Auswertung*

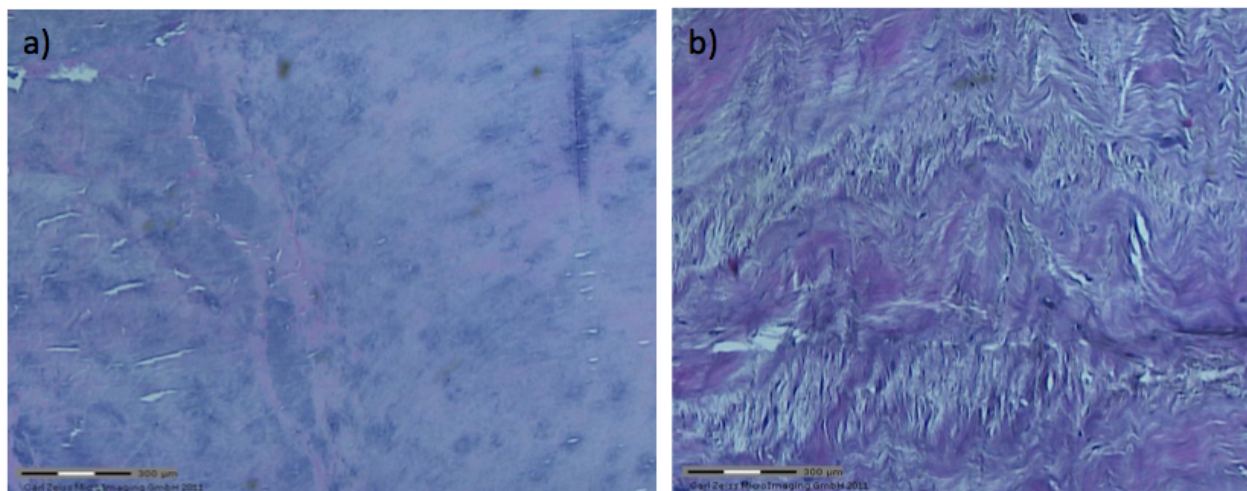
Die histologischen Präparate der mit 2 und 3 W behandelten Bandscheiben wiesen weder in der HE- oder Trichrom-Färbung reproduzierbare histologische Strukturveränderungen auf, die mit einer thermisch induzierten Schädigung des Gewebes vereinbar gewesen wären. Diese Präparate wiesen im Vergleich zu ihren Kontrollen aus dem ventralen Annulus fibrosus der gleichen Bandscheibe lediglich deutlicher ausgeprägte Veränderungen auf (Abb. 35b).

Bei 4-6 W zeigten sich in der HE-Färbung mit steigendem Energieeintrag größenproportional homogene Areale um den Stichkanal, welche einen völligen Verlust der Zellkerne und der Kollagenstruktur aufwiesen (Abb. 35a und 36).

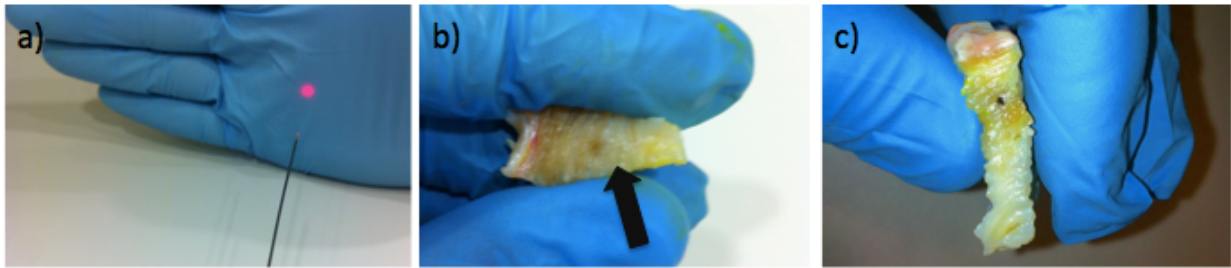
Obwohl die induzierten Ablationsareale deutlich abgrenzbar waren, ließen sich weder licht- noch polarisationsmikroskopisch eindeutige graduelle Abstufungen im Bezug auf die in Punkt 3.4.2.2 beschriebenen Veränderungen der Zellkerne oder der Kollagenstruktur nachweisen. Eine licht- oder polarisationsmikroskopische Semiquantifikation der angefertigten Schnitte erschien nicht sinnvoll. Die Veränderungen der Kollagenstruktur waren in den Präparaten mit Trichrom-Färbung gegenüber der HE-Färbung subjektiv deutlich schlechter abgrenzbar.



**Abb. 35:** *a) Stichkanal (1) mit umliegendem Thermoablationsareal bei 6 W als histologischer Querschnitt orthogonal zur Nadelorientierung im Bandscheibengewebe. Es zeigt sich eine vollständige Aufhebung der Kollagenstruktur, eine deutliche Hyalinisierung (2), sowie ein Verlust der Zellkerne. b) Bandscheibenpräparat nach Thermoablation mit 3 W. Neben dem Stichkanal (1) wird lediglich ein schmaler hyalinisierter Gewebesaum (2) sichtbar. Umliegend sind noch deutlich Chondrozyten zu erkennen, die Kollagenstruktur im Gewebe scheint teilweise intakt. HE-Färbung in 100-facher Vergrößerung [Eigenanfertigung].*



**Abb. 36:** *a) Thermoablationsareal bei 6 W mit vollständiger Aufhebung der Kollagenstruktur und Verlust der Zellkerne, sowie disseminierten hyalinisierten Arealen. b) Kontrollpräparat aus dem bereits degenerativ veränderten ventralen Anulus fibrosus, mit deutlich erkennbarer Struktur der Kollagenfasern und mehreren Zellkernen. HE-Färbung in 100-facher Vergrößerung [Eigenanfertigung].*



**Abb. 37:** *a) Applikatorkanüle II mit Laserfaser und aktiviertem Pilotstrahl des Nd:YAG-Lasers. b) Bandscheibenpräparat nach Anwendung des 6-W-Protokolls. Makroskopisch ist um den Stichkanal andeutungsweise eine Aufhellungszone im Gewebe abgrenzbar (Pfeil). In diesem Bereich konnten mikroskopisch eine Aufhebung der Kollagenstruktur, ein Verlust der Zellkerne und hyalinisierte Areale nachgewiesen werden. c) Bandscheibe mit karbonisiertem Stichkanal nach Anwendung des 6-W-Protokolls. Das Gewebe um den Stichkanal ist makroskopisch dunkel verfärbt und weist mikroskopisch schwarze Partikeleinlagerungen auf [Eigenanfertigung].*

#### 4.2.3 MRgPIT in humaner ex-vivo LWS

Eine Positionierung des MRgPIT-Applikators Prototyp II in der LWS war bei 21 von 24 Bandscheiben erfolgreich. Bei drei Punktionsversuchen (Bandscheibenfach L4/L5 und L5/S1) konnte der Applikator aufgrund von ausgeprägten degenerativen Veränderungen der Bandscheibe oder ossären Anbauten nicht positioniert werden. Darüber hinaus ließen sich die AK und IK II problemlos in Fett-, Muskel- und Bandscheibengewebe punktieren. Die Penetration der IK I in den Anulus fibrosus war wie schon beim Prototyp I erschwert und erforderte mehrere Repositionierungen der Kanüle. Das Penetrationsvermögen des Prototyp II wurde gegenüber seinem Vorgänger als subjektiv besser eingestuft. Die in Punkt 4.1.3.1 beschriebene insuffiziente Darstellung der IK II in Anuloplastie-Position konnte durch die Verwendung des Mandrins ausgeglichen werden.

Für die erste vollständig durchgeführte Punktion der MRgPIT wurden 36 min und 12 s benötigt. Über den Verlauf verringerte sich der benötigte Zeitraum deutlich, so dass die 21. Punktion in 12 min und 3 s durchgeführt werden konnte. Es wurden keine kritischen Temperaturen am Spinalkanal oder den Nervenwurzeln gemessen. Eine Erfassung der Gewebetemperatur war weder mittels T1- noch mittels PRF-Thermometrie durchführbar.

## 5 Diskussion

### 5.1 Grundsätzliche Überlegungen

Nach aktuellem Wissenstand sind degenerative Bandscheibenerkrankungen und Bandscheibenvorfälle pathogenetisch eng miteinander verbunden, so dass bei einem überwiegenden Anteil der Patienten mit einem Bandscheibenvorfall auch degenerative Bandscheibenveränderungen nachweisbar sind. Durch einen Bandscheibenvorfall kann es zu einer starken lokalen Schmerzreaktion und im Falle einer Radikulopathie zu einer ausstrahlenden massiven Schmerzsymptomatik kommen. Degenerative Veränderungen der Bandscheibe ohne einen vorliegenden Bandscheibenvorfall führen eher zu einer lokalen Schmerzreaktion. In selteneren Fällen kann jedoch auch hier eine ausgeprägte lokale Entzündungsreaktion im betroffenen Wirbelsäulensegment zu einer Radikulopathie und entsprechender Symptomatik führen. Viele Patienten leiden an einer Kombination beider Krankheitsbilder [16]. Diese Patienten sind das potentielle Patientenkollektiv für die MRgPIT.

Intradiskale Interventionen wie die Anuloplastie und PLDD stellen als minimal-invasive Verfahren eine Schnittstelle zwischen konservativen und offen chirurgischen Behandlungsmethoden des diskogenen Rückenschmerzes ohne Bandscheibenvorfall (Anuloplastie) bzw. des Bandscheibenvorfalles mit Radikulopathie (PLDD) dar. Für beide Beschwerdebilder stehen bisher unterschiedliche minimal-invasive Therapieformen zur Verfügung. Bei der Diskopathie kommen neben der IDET auch andere Verfahren zur Anuloplastie wie die Biakuplastie zum Einsatz, beim Bandscheibenvorfall wird neben der PLDD die APLD und die Chemonukleolyse eingesetzt.

Die Datenlage im Bezug auf die IDET und PLDD bleibt widersprüchlich. Mehrere Autoren berichten bei der IDET und PLDD bei adäquater Patientenselektion über eine deutliche Besserung der Symptomatik und einen daraus resultierenden Verzicht auf invasive, d.h. offen-chirurgische Therapieansätze [17, 53, 56, 70, 74, 129, 130]. In einer randomisierten Studie mit 57 Patienten von Freeman et al. aus dem Jahr 2006 konnte kein positiver Effekt der IDET gegenüber einer Placebogruppe festgestellt werden [75]. Von Pauza et al. wird hingegen von einer durchschnittlich 50 %-igen Besserung der Schmerzsymptomatik bei 40 % der Patienten nach 6 Monaten im Vergleich mit der Placebogruppe berichtet [131]. Saal et al. berichten nach IDET bei 63 Patienten mit kon-



servativ therapieresistenten diskogenen Rückenschmerzen von einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik [45].

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2006 [70] wurde die gesamte verfügbare Literatur zur IDET ausgewertet. Die Autoren dieser Studie kamen zu dem Schluss einer überzeugenden Evidenz dieses Verfahrens im Bezug auf eine Verbesserung der Schmerzintensität, der physischen Aktivität der Patienten und der Sicherheit des Verfahrens. Zu bemerken ist allerdings, dass einer der Hauptautoren dieser Metaanalyse als Angestellter für den Gerätehersteller arbeitete [69]. Andersson et al. [74] verglichen in einer systematischen Übersichtsarbeit die IDET und die Spondylodese als alternative Verfahren zur Behandlung von diskogenen Rückenschmerzen und kamen zu dem Ergebnis, dass die Mehrheit der Patienten von beiden Verfahren in gleichem Maße profitiert, bei der IDET jedoch nicht den Risiken einer offen-chirurgischen Therapie ausgesetzt ist. Bis zu 50 % der entsprechend selektierten Patienten mit chronischen Rückenschmerzen konnten nach einer IDET bei Senkung der operativen Risiken und Kosten auf eine offen chirurgische Behandlung verzichten. Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2009 kam zu vergleichbaren Ergebnissen [132]. Gibson und Waddell [133] zogen aus dem Vergleich mehrerer klinischer Studien zur IDET die Schlussfolgerung, dass es sich, außer bei einem hoch selektiven Patientenkollektiv, um ein ineffizientes Verfahren handelt. In ihrer Übersichtsarbeit zur Evidenz der IDET aus dem Jahr 2006 untersuchten Freeman et al. [75] die aktuelle Literatur zur IDET, u. a. im Hinblick auf die postinterventionelle Schmerzintensität (anhand des VAS), der Verbesserung des Gesamtbefindens der Patienten und der Wiedereingliederung in den Arbeitsalltag. Die Autoren schlussfolgerten, dass es keinen Beweis für die Effektivität der IDET gibt und das Verfahren bisher nicht den Ansprüchen der evidenzbasierten Medizin gerecht wird.

Ähnlich widersprüchliche Daten liegen bei der PLDD vor. Mehrere klinische Studien berichten von einer signifikanten Schmerzreduktion der Patienten [10, 31, 134, 135]. Waddell und Singh et al. kommen in ihren Metaanalysen dennoch zu der Schlussfolgerung, dass es auch für die Effektivität der PLDD bis heute keine ausreichende Evidenz gibt [136, 137].

Obwohl die überwiegende Anzahl der Studien über positive Ergebnisse sowohl für die PLDD als auch die IDET berichten, kann zusammenfassend festgehalten werden, dass für die Effektivität thermischer Therapieformen wie der IDET, Coblation, Biacuplastie

und PLDD bisher keine ausreichende Evidenz nachgewiesen werden konnte, weshalb diese bis heute als experimentelle Verfahren einzustufen sind [24].

Für die erfolgreiche Durchführung beider Verfahren ist die exakte Positionierung des Katheters bzw. der Kanüle im Zielgewebe von größter Wichtigkeit [31, 58, 135, 138-140]. Herkömmlicherweise werden PLDD und IDET unter Röntgen- oder CT-Fluoroskopie durchgeführt. Hierdurch wird eine präzise Darstellung des Instrumentariums und knöcherner Strukturen möglich. Der geringe Weichteilkontrast dieser Verfahren ermöglicht jedoch keine präzise Darstellung der sensiblen Risikostrukturen wie den Nervenwurzeln oder dem Spinalkanal. Unter CT- oder Röntgenkontrolle ist eine Anpassung der Therapie an den individuellen Patienten nur in begrenztem Maße möglich, beispielsweise durch eine schmerzadaptierte Applikation des Lasers bei der PLDD, wobei der Behandlungserfolg in hohem Maße von der Erfahrung des jeweiligen Arztes abhängt [135]. Während die PLDD bereits erfolgreich unter MR-Steuerung angewendet wird, liegen bis heute keine Daten über eine Implementierung der Anuloplastie in der MRT vor. Die hier vorgestellte innovative Therapiemethode wäre prinzipiell auch fluoro-skoisch oder CT-gesteuert möglich. Eine Durchführung unter interaktiver MR-Steuerung bringt jedoch mehrere Vorteile mit sich. Wie auch für andere Bandscheibeninterventionen ist die korrekte Nadelposition im Bandscheibengewebe für den Erfolg der MRgPIT von zentraler Bedeutung. Da der Verlauf der Kanülen des MRgPIT-Applikators bei ausgefahrener IK II eine Kurve beschreibt, kann er meist nicht in einer planaren Bildebene dargestellt werden. Hierdurch erschwert sich die Steuerung des Applikators gegenüber Interventionen mit „eindimensionalem“ Instrumentarium wie der PLDD deutlich. Die schnelle Anpassung der Bildebene der interaktiven MR-Sequenzen an die Ausrichtung des Applikators ermöglicht eine präzise, zeiteffiziente Navigation des Applikators bei hohem Weichteilkontrast und gleichzeitigem Verzicht auf ionisierende Strahlung, wie sie in der CT nicht möglich ist.

Wie auch vor anderen Bandscheibeninterventionen kann auch vor der MRgPIT eine Diskographie durchgeführt werden, um die betroffene Bandscheibe als Ursache der diskogenen und radikulären Schmerzen zu identifizieren und morphologische Veränderungen im Gewebe darzustellen [43, 69, 141-146]. Bei der Diskographie wird über eine dünne Punktionskanüle 1-2 ml einer Kontrastmittellösung unter MR-, CT- oder Durchleuchtungskontrolle in den Bandscheibenkern injiziert. Über die Reproduktion der bekannten Symptomatik („Memory Pain“) wird die Bandscheibe auf diese Weise als

Schmerzursache identifiziert [147]. Die mittlerweile angewendete MR-Diskographie ist der Methode unter konventioneller Durchleuchtung im Bezug auf die diagnostischen Eigenschaften überlegen und eignet sich aufgrund des Verzichtes auf ionisierende Strahlung auch für die Anwendung bei jungen Patienten [89, 147]. Bei der MRgPIT könnte die Injektion der Kontrastmittellösung problemlos über die hier verwendeten Punktionskanülen erfolgen und dem Patienten somit mehrfache Punktionen und eine Strahlenexposition ersparen.

Offene operative Methoden können für den Patienten Risiken bergen. Neben allgemeinen operativen Komplikationen kann es zu einer Narbenbildung im Operationsgebiet und einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik, dem sogenannten Post-Diskektomie-Syndrom, kommen [148]. Bei Patienten mit diagnostiziertem Bandscheibenprolaps, bei denen nach 6 Wochen bzw. bei Diskopathie nach 6 Monaten einer konservativen Behandlung keine Besserung der Symptomatik eintritt, stellen minimal-invasive Behandlungsmethoden wie die PLDD und die IDET mögliche Alternativen zu einer offenen Operation dar [22]. Tassi et al. [31] zeigten, dass bei Patienten mit Radikulopathie die PLDD unter Durchleuchtungskontrolle im Vergleich zur Mikrodisketomie bei vergleichbaren Therapieresultaten mit signifikant niedrigeren Komplikationsraten und kürzeren klinischen Aufenthalten verbunden ist.

Komplikationen wurden bei der IDET und PLDD insgesamt nur vereinzelt beschrieben. Als am häufigsten beschriebene Komplikation wird die infektiöse Spondylodiszitis angegeben, wobei die Komplikationsrate bei der PLDD bei ca. 1% angesetzt wird und bei der IDET nur über einige wenige Fälle berichtet wurde [134, 144, 146]. Als weitere mögliche Komplikationen werden bei der IDET Katheterbruch, progressive Diskusdegeneration, Cauda-Equina-Syndrom, Post-IDET-Diskus-Herniation, Osteonekrose der Deckplatten, epiduraler Abszess, Radikulopathie, Diskus-Hernie, Beschädigung des Rückenmarks und thermisch induzierte Schäden der Nervenwurzel genannt [46, 65, 69-73, 149].

Eine thermische Schädigung der Endplatten, Nervenwurzeln und des Rückenmarks, wie sie auch bei der PLDD beschrieben wurden, kann zu massiven Schmerzen und ausgeprägten neurologischen Ausfällen führen [130, 150, 151]. Besonders thermisch induzierte Gewebeschäden können bei der PLDD und der Anuloplastie zu Komplikationen führen, welche meist schwerwiegender sind als Komplikationen infektiöser Genese, da solche antibiotisch behandelt werden können und einen längeren Prozess darstellen.

Um eine effektive Prozesskontrolle der PLDD zu erreichen, wurde dieses Verfahren seit 1996 von Steiner und Schönenberger unter Zuhilfenahme der nicht-linear temperaturabhängigen T1-Thermometrie bei 0,5 Tesla durchgeführt [152-155].

Als technische Weiterentwicklung wurde 2013 von Streitparth et al mit der PRF-Thermometrie im offenen MRT bei 1,0 Tesla eine sichere PLDD mit akkurater Temperaturkontrolle durchgeführt. Erst durch diese erfolgreiche Adaptierung der PLDD an die MRT konnte eine verlässliche Prozesskontrolle der PLDD sowie eine Überwachung der eingebrachten Energiemenge mittels MR-Thermometrie erreicht werden [10]. Durch eine Implementierung der MR-Thermometrie in die MRgPIT könnten sowohl Diagnostik der Bandscheibenerkrankungen, Instrumentennavigation und eine Prozesskontrolle der Anuloplastie und PLDD in einer Sitzung durchgeführt werden.

Da den durch PLDD und IDET behandelten Symptomatikern gemeinsame pathogenetische Prozesse zugrunde liegen, ist eine Fusion dieser minimal-invasiven Methoden als Kombinationsverfahren naheliegend und kann im Vergleich zur Durchführung von zwei separaten Interventionen in ökonomischer und gesundheitlicher Hinsicht vorteilhaft sein.

Ein MR-gesteuertes Kombinationsverfahren aus PLDD und Anuloplastie könnte durch eine exakte Applikatorpositionierung und Überwachung des eingebrachten Energieeintrags mittels MR-Thermometrie die Effektivität hinsichtlich einer adaptierten patientenindividuellen Applikation steigern und Komplikationsrisiken beider Therapieformen verringern. Der eingebrachte Energieeintrag könnte hierbei individuell, in Abhängigkeit von der Größe und Lokalisation der Pathologie, an den Patienten angepasst werden. Zudem stellt die MRgPIT eine strahlungsfreie Alternative zu den herkömmlichen Verfahren unter CT- oder Durchleuchtungskontrolle dar.

## **5.2 Diskussion der Materialien und Methoden**

Bisher liegen keine standardisierten Anwendungsprotokolle für die PLDD vor, so dass die verschiedenen Laser-Parameter wie Applikationsdauer, Leistung in Watt und der somit in den Patienten eingebrachte Energieeintrag weitestgehend vom Ermessen des durchführenden Arztes abhängt. Die Anuloplastie wird bisher bei allen gängigen Verfahren wie der IDET oder Biakuplastie mittels Radiofrequenz durchgeführt. Der Ansatz, Laserenergie zur Alteration des Gewebes im Anulus fibrosus zu verwenden, wird bisher

bei keinem bekannten Verfahren routinemäßig angewendet und wurde bisher nur wenig erforscht.

### 5.2.1 CuSO<sub>4</sub>-Phantom und Agarose-Wirbelsäulen-Modell

Die passive Bildgebung metallischer Instrumente und die hierbei induzierten Artefakte, i.e. lokalen Feldinhomogenitäten, welche nach der Fourier-Rekonstruktion zur Verzerrung der Bildebene führen, wurden andernorts bereits im Detail beschrieben [116, 121, 123, 156-161]. Die Auswirkungen der Nadelorientierung zum Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> und der Phasenkodierrichtung auf das Nadelartefakt wurden von Ladd et al. und Ludeke et al. mathematisch simuliert und experimentell verifiziert [156, 159]. Die Auswirkungen der geometrischen Konfiguration der Nadelspitze [162], des Instrumentenmaterials und die Echozeit auf das Nadelartefakt [160] wurden ebenfalls eingehend untersucht. Andere Autoren haben den Einfluss der Feldstärke [163] und des Sequenztyps [116] auf die Artefaktmorphologie [157, 158] und verschiedene Nadelmaterialien [161] evaluiert.

Die Vielfalt der verfügbaren Daten verhindert einen direkten Vergleich der einzelnen Ergebnisse, weshalb die Qualität und Quantität der Instrumentenartefakte für jede Feldstärke und jedes verwendete Instrumentarium erneut evaluiert werden sollten [107].

Zeitoptimierte interaktive Sequenzen erreichen ein maximales Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) wenn das Signal der verwendeten Oberflächenspule ein Maximum erreicht. Hierfür sollte die verwendete Spule vertikal zum Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> ausgerichtet werden [107]. Um eine möglichst hohe SNR der verwendeten Sequenzen zu erzielen und die Dimension des oMRT optimal auszunutzen, wurden das Agarose-Wirbelsäulenmodell und die Lendenwirbelsäulenpräparate bei allen Versuchen, wie bereits bei mehreren spinalen Interventionen im oMRT erprobt, in Seitenlage positioniert und die Oberflächenspule von dorsal angelegt. Durch den Punktionsweg des Applikators zur Bandscheibe entsteht auf diese Weise ein Arbeitswinkel von ca. 45° zu B<sub>0</sub>.

Die Artefaktmessungen im CuSO<sub>4</sub>-Phantom sind ein bereits etabliertes und von der ASTM vorgeschlagenes Modell zur Analyse von Instrumentenartefakten in der MRT [122]. Die Vorversuche zur Artefaktmessung des MRgPIT-Applikators im CuSO<sub>4</sub>-Phantom verliefen technisch problemlos. Unter Verwendung der 0,1% CuSO<sub>4</sub>-Lösung und seitlich am Phantom angebrachten Oberflächenspule war die Qualität der erzeug-

ten MRT-Bilder bei weitem ausreichend um präzise Artefaktmessungen der drei Applikatorkanülen des Prototyp I durchzuführen.

Als nächster Arbeitsschritt wurde die Steuerung des ersten Prototypen des Applikatorsystems im Agarose-Wirbelsäulen-Modell evaluiert. Beim Agarose-Wirbelsäulen-Modell handelt es sich um ein bewährtes Verfahren zur Simulation von MR-gesteuerten spinalen Interventionen. Als Vorteil erwiesen sich bei diesem Versuchsaufbau die Dimensionen des angefertigten Modells. Das Modell entsprach in seiner Lagerung (Seitenlage) und Proportionen ungefähr den Verhältnissen eines erwachsenen Patienten, wodurch eine realistische räumliche Anwendung des Applikators innerhalb der begrenzten Dimensionen des oMRT möglich wurde. Die dorsale Seite des Modells war breit genug, um eine realistische „kutane“ Punktionsstelle für den Zugangsweg des Applikators zu wählen. Als Limitation erwies sich hingegen das verwendete Agarose-Material. Agarose ist wesentlich weicher als menschliches Fett- oder Muskelgewebe, so dass alle Applikatorkanülen unter diesen unrealistischen Bedingungen mit minimalem Widerstand in den Bandscheiben oder der umgebenden Agarose positioniert werden konnten.

### 5.2.2 MRgPIT-Applikator in humaner ex-vivo LWS

Die verwendeten Lendenwirbelsäulen von Körperspendern ähnelten in ihren Gewebeeigenschaften denen in-vivo durch die Erwärmung im Wasserbad. Bezüglich der Dimension der verwendeten Spenderpräparate ergab sich jedoch eine Limitation dieses Versuchsaufbaus.

Während einer Punktion am Patienten in-vivo verleihen die dorsalen Weichgewebe wie die Rückenmuskulatur dem einzubringenden Applikator Stabilität. Teile der autochthonen Rückenmuskulatur und ein Großteil des subkutanen Fettgewebes wurden allerdings bei der Sektion von den Spenderpräparaten entfernt. Bei der Punktion des Bandscheibenfaserrings mit dem Prototyp I des Applikatorsystems (siehe Abb. 13 b) wurde durch den Vorschub der gebogenen IK I vermehrt Druck auf die Querachse des Applikators ausgeübt, so dass sich die AK mitsamt der IK I leicht nach lateral verlagerte und erst nach mehrfachen Versuchen die Bandscheibe penetriert werden konnte. Bei der Punktion einer Bandscheibe am lebenden Patienten könnte somit insbesondere die Penetration des derben Anulus fibrosus leichter gelingen. Durch die Verwendung des Trapezgewindes des Prototyp II wurde in den Hauptversuchen, trotz gleicher Beschaffen-

heit der Lendenwirbelsäulenpräparate, bereits eine verbesserte Penetration des Bandscheibenfaserrings ermöglicht.

### 5.2.3 Evaluierung der Laserprotokolle

Ein Problem bei der Durchführung der Hauptversuche war das Unvermögen, die exakte Gewebetemperatur innerhalb der Bandscheibe während den Laseranwendungen zu ermitteln.

Bereits bei der thermographischen Erfassung der Oberflächentemperatur der Bandscheibe zur Evaluierung der Anuloplastie-Protokolle wurde der Zielbereich der gemessenen Temperatur geschätzt und auf 60-70°C festgelegt um in der Bandscheibe mindestens 65°C zur Denaturierung von Kollagen zu erzeugen. Ob diese Korrektur der Temperatur nach unten (60°C) bei vorgewärmten Bandscheiben und Verwendung eines Lasers mit einer relativ hohen Eindringtiefe im Gewebe von bis zu 10 mm [164] notwendig ist oder hierdurch bereits zu hohe Temperaturen erzeugt werden, ist fraglich. Gegen einen primär zu hoch angesetzten Temperaturbereich spricht jedoch der fehlende histologische Nachweis von reproduzierbaren Ablationsarealen bei der Applikation der 2- und 3-W-Laserprotokolle.

Bei einer „statischen“ Intervention wie der PLDD, bei der über einen relativ langen Zeitraum Energie an einem einzigen Punkt im Nucleus pulposus appliziert wird, kann, neben der Thermometrie, eine annähernde Erfassung der Temperatur über eine eingebrachte Sonde in der Nähe der Laserfaser erfolgen. Bei den hier durchgeführten Versuchen wurde die Laserfaser in 3 mm Schritten entlang des Anulus fibrosus gezogen, sogenanntes „pull-back“-Verfahren, um das zuvor beschriebene „perlschnurartige“ Läsionsmuster zu induzieren. Eine Messung mittels Sonde stellte somit keinen praktikablen Lösungsansatz für eine Temperaturerfassung im Anulus fibrosus dar. Alternativ wäre eine Sondenmessung an einem fixen Punkt im Gewebe nahe der Laserfaser möglich gewesen um festzustellen, ab wann in einem bestimmten Abstand zum Lichtwellenleiter die gewünschte Temperatur erreicht wird. Diese Alternative würde allerdings die Möglichkeit außer Acht lassen, dass das weiter umliegende Gewebe möglicherweise bereits durch die vorherige Laserapplikation teilweise miterfasst wurde und somit womöglich einen geringeren Energieeintrag (i.e. eine kürzere Applikationsdauer) benötigt, um erhitzt zu werden. Dafür sprechen die Ergebnisse in Punkt 4.2.1 mit den

kürzer werdenden Zeitabständen (MW 36, 18, 12 s), die benötigt werden, um eine gewünschte Oberflächentemperatur von 60-70°C zu erreichen.

Eine weitere Herausforderung für die thermografische Evaluierung der Anuloplastie-Protokolle stellte die relativ niedrige Umgebungstemperatur und die damit verbundene rasche Abkühlung des Bandscheibengewebes dar. Mit der in Punkt 3.4.1.2 aufgeführten Formel wurde die gemessene Maximaltemperatur (i.e. die Temperatur über der Laserfaser Spitze) über einen jeweiligen Zeitraum mit dem Temperaturverlust des Bandscheibengewebes verrechnet, und so versucht die Maximaltemperatur des Gewebes unter konstanter Temperatur (i.e. Körpertemperatur) während eines beliebigen Zeitpunktes abzubilden.

Auf diese Weise wird ein  $T_{\max}$  (über der Bandscheibenoberfläche gemessene Maximaltemperatur in Grad Celsius zu einem Zeitpunkt  $t$ ) abgebildet, welches, unabhängig von der Ausgangstemperatur des Gewebes, durch die Laserapplikation linear ansteigt. Etwasige Änderungen der Wärmeentwicklung eines Gewebes bei unterschiedlicher Temperatur, z.B. ein exponentieller Anstieg der Maximaltemperatur bei höherer Ausgangstemperatur, können nicht berücksichtigt werden. Bei der Evaluation der Anuloplastie-Protokolle und den daraus resultierenden Energie- und Zeiteinträgen handelte es sich lediglich um eine Annäherung an ein Optimum. Durch die Anwendung verschiedener Laserprotokolle in den darauffolgenden Versuchen und die spätere Auswertung der histologischen Präparate sollte gezeigt werden, dass eine Denaturierung von Kollagen stattgefunden hat und dementsprechend Temperaturen von mindestens 65° C im Bandscheibenfaserring erreicht wurden.

## 5.2.4 Anuloplastie in humaner ex-vivo Bandscheibe

### 5.2.4.1 Laseranwendung im oMRT

Um die Auswirkungen der Laserenergie im Bandscheibengewebe möglichst realistisch abzubilden, wurden die Bandscheiben vor und während der Anuloplastie im Hauptversuch in einem Wasserbad erwärmt. Die Wasser- und Bandscheibentemperatur konnte ständig durch die eingebrachten Thermosonden kontrolliert werden. Der anvisierte Temperaturbereich des Bandscheibengewebes von 38-43° C konnte dabei durch die Zugabe warmen Wassers über den Verlauf der Versuche erhalten werden. Durch diese Annäherung an realistische Temperaturverhältnisse wurde ein ähnlicher Effekt der La-



serenergie in der ex-vivo Bandscheibe gegenüber lebendigem Bandscheibengewebe erzeugt, als wenn das Gewebe die Umgebungstemperatur (16° C) besessen hätte. Um den Versuchsaufbau zu vereinfachen, wurden die Bandscheiben während der Anuloplastie im oMRT nicht in einem separaten Beutel mit isotonischer Kochsalzlösung gelagert, sondern über einen längeren Zeitraum von ca. 10 min dem Leitungswasser im Wasserbad ausgesetzt. Unklar bleibt, welche Auswirkungen dieses Milieu auf die Gewebeeigenschaften und histologischen Veränderungen im Bandscheibengewebe gehabt hat. Die Infiltration der Bandscheibe mit Wasser könnte zu einer aufgelockerten Gewebestruktur und veränderten optischen Eigenschaften des Bandscheibengewebes geführt haben. Eine auf diese Weise erhöhte Eindringtiefe des Laser im Gewebe könnte konsekutiv vergrößerte Ablationsareale zur Folge haben.

Andererseits ist anzumerken, dass sich der Punktionskanal entlang der IK II bis über die Spitze der Laserfaser rasch mit Wasser gefüllt haben muss. Dieser dünne Wasserfilm könnte als Absorptionsmedium einen Teil der emittierten Laserenergie absorbiert, und somit zu einer Abschwächung der eingebrachten Energie des Lasers im Gewebe geführt haben. Durch die Laseranwendung konnte es bei einer Karbonisation zu größeren Gasansammlungen in den Bandscheiben kommen, die sich durch ein Platzen des Gewebes entluden. Neben der unkontrollierten Temperaturentwicklung bei einer Karbonisation der Laserfaser hätte dies zu einer Verfälschung der Läsionsgröße führen können [165]. Die Bandscheibenpräparate, bei denen es während der Laseranwendung zu einer Karbonisation kam, wurden von der histologischen Auswertung ausgenommen.

Im Verlauf der Laseranwendungen kann es zu Leistungsverlusten am distalen Ende des Applikators kommen. Daher wurde vor jeder durchgeführten Anuloplastie eine Messung der effektiven Laserleistung mittels TT-Test durchgeführt (Punkt 3.2.5).

#### *5.2.4.2 Histologische Auswertung*

Eine mögliche Fehlerquelle bei der Anfertigung der histologischen Präparate kann schon durch eine ungenaue Entnahme der Gewebelöcke aus den Bandscheiben entstehen. Werden die Gewebelöcke nach der Anuloplastie nicht exakt orthogonal, sondern schräg zum Verlauf der IK II aus der Bandscheibe entnommen, entstehen in den histologischen Präparaten verfälschte Ablationsareale mit künstlich vergrößerten Flächen und maximalen Durchmessern. Aus diesem Grund wurde vor der Laseranwen-

dung der genaue Verlauf der IK II auf der Bandscheibenoberfläche mit wasserfester Farbe markiert (Punkt 3.4.2.1) und im Anschluss bei der Entnahme der Gewebeblöcke auf eine exakt orthogonale Schnittführung geachtet.

Die Anfertigung von histologischen Schnitten in HE- und Trichrom-Färbung erfolgte in Anlehnung an histologische Arbeiten zur IDET und Biakuplastie [67, 124, 127, 166]. Durch die HE-Färbung konnte in diesen Arbeiten eine neu aufgetretene Desorganisation des Stromas, Hyalinisierung des Gewebes und Denaturierung des Kollagens der behandelten Bandscheiben lichtmikroskopisch sichtbar gemacht werden [124, 127]. In einer Pilotstudie von Kleinstueck et al. konnte ein Verlust der Kollagendoppelbrechung thermisch behandelter Bandscheiben polarisationsmikroskopisch nachgewiesen werden [67]. Die histologischen Schnitte in HE- und Trichrom-Färbung für die vorliegende Arbeit wurden von technischen Pathologieassistenten der Charité Berlin angefertigt. Die Qualität der hergestellten Schnitte wurde von einer erfahrenen Fachärztin für Pathologie mitbeurteilt und für die Evaluierung der in Punkt 3.4.2.2 beschriebenen histologischen Veränderungen als ausreichend eingestuft.

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

Die Steuerung des neu entwickelten Applikators für die MRgPIT erfolgt mittels MR-Fluoroskopie. Bei der MR-Fluoroskopie handelt es sich um eine echtzeitnahe Bildgebung, welche eine strahlungsfreie und multiplanare Nadelnavigation ermöglicht. Meist werden hierfür speziell adaptierte Sequenzen eingesetzt, die auf schnellen diagnostischen Sequenzen basieren. Es handelt sich meist um schnelle GRE- und schnelle SE-Sequenzen, welche eine adäquate Bildakquisition und anschließende Rekonstruktion gewährleisten können [99]. Für die MRgPIT ist eine Bilderstellung von  $\leq 2$  s wünschenswert. Eine Verzögerungsrate von bis zu 3 s gilt allerdings noch als akzeptabel [167].

Neben der zeitlichen spielt eine adäquate räumliche Auflösung für die präzise Nadelnavigation eine wesentliche Rolle. Ziel- und Risikostrukturen, sowie das Nadelartefakt müssen suffizient dargestellt werden, um Ungenauigkeiten in der Nadelführung und daraus resultierende Risiken zu vermeiden. Da eine hohe zeitliche Auflösung in der Regel mit Einbußen in der Auflösung und dem Signal-zu-Rausch-Verhältnis einhergeht [168], muss bei einer MR-fluoroskopischen Sequenz der bestmögliche Kompromiss zwischen

ausreichender zeitlicher- und räumlicher Auflösung erzielt werden. Hierfür muss ein möglichst hohes SNR und ein optimales CNR bei suffizienter Bildakquisitionszeit erreicht werden.

Für die Visualisierung der Nadel bzw. der Nadelposition während spinaler MR-Interventionen eignet sich die sogenannte passive Visualisierung. Durch die Erzeugung von Feldinhomogenitäten des statischen Magnetfelds und Auslöschung des MR-Signales im Bereich der Nadel kann eine Visualisierung der Nadel durch die Bildung eines Nadelartefakts erreicht werden. Auf diese Weise kann mit dem MR-Signal des umliegenden Gewebes eine suffiziente CNR erreicht werden [106].

Um während der MRgPIT eine möglichst präzise Instrumentenführung zu gewährleisten, sollte das Artefakt des verwendeten Instruments dessen reale Position verlässlich und so akkurat wie möglich wiedergeben [116]. Die Faktoren, welche die Größe des Nadelartefakts in Länge und Breite am maßgeblichsten beeinflussen, können in konstante Faktoren (Magnetfeldstärke, Legierung und Geometrie des Instruments) und variable Faktoren (Sequenztyp, Sequenzparameter, Instrumentenorientierung) eingeteilt werden [106, 121]. So entstehen bei größerer Magnetfeldstärke und höherer magnetischer Suszeptibilität des Instruments größere Artefakte. MR-kompatible Instrumente für die Anwendung im Hochfeld-Bereich wie der MRgPIT-Applikator enthalten deshalb üblicherweise Legierungen mit einem hohen Titan- und Nickelanteil und einer daraus resultierenden niedrigeren magnetischen Suszeptibilität. Hierdurch lassen sich mittels passiver Visualisierung verlässliche und scharf abgrenzbare Nadelartefakte erzeugen. Ein wichtiger Faktor zur Beeinflussung des Artefakts ist die Orientierung des Instruments zum statischen Hauptmagnetfeld  $B_0$ . Mit einem größer werdenden relativen Winkeln des Instruments zu  $B_0$  wird dessen Artefakt prominenter, bis es in der orthogonalen Position ein Maximum erreicht. Bei paralleler Ausrichtung werden hingegen nur relativ geringe Feldinhomogenitäten und damit ein minimal ausgeprägtes Artefakt erzeugt. Ein weiterer praktikabler Faktor zur Beeinflussung des Artefakts ist neben dem Instrumentenwinkel die Echozeit. Eine zunehmende Echozeit vergrößert ebenfalls das Nadelartefakt. Diese sogenannten variablen Faktoren sind in vielen Fällen praktikabel bei der Artefaktoptimierung intraprozedural [106].

### 5.3.1 MR-Fluoroskopie

Die vorliegende Arbeit demonstriert die Variabilität der Nadelartefakte durch Verwendung verschiedener interaktiver Sequenzen und Ausrichtungen der einzelnen Applikatorkanülen zum Hauptmagnetfeld.

Die GRE-Sequenzen überschritten mit Artefaktbreiten von bis zu 21 mm teilweise deutlich die als Maximum festgelegte Artefaktbreite von 5 mm [121]. Durch Artefakte in dieser Größenordnung können sensible anatomische Strukturen wie Spinalkanal oder Nervenwurzeln teilweise oder vollständig verdeckt und der Patient somit einem erhöhten Komplikationsrisiko ausgesetzt werden.

Die Spin-Echo-Sequenzen (PDw TSE, T1w TSE und T2w TSE) erzielten bei allen Arbeitswinkeln zu B0 Nadelartefakte  $< 5$  mm und überschritten somit nicht die festgelegte maximale Artefaktbreite.

Unter Verwendung der PDw TSE-Sequenz unterschritt die IK II ab einem Winkel von  $70^\circ$  der Außenkanüle zu B0 die geforderte Mindestartefaktbreite von 1,5 mm, mit der Konsequenz einer insuffizienten Visualisierung der IK II im Diskus. Bei der T1w TSE und der T2w TSE-Sequenz war dies schon ab einem Winkel von  $40^\circ$  bzw. ab  $50^\circ$  zu B0 der Fall. Somit erzeugt die PDw TSE-Sequenz bei einem steileren Arbeitswinkel zu B0 bessere Nadelartefakte als die T1w und T2w TSE-Sequenz.

Somit wurde der in Punkt 3.2.1.2 beschriebene Mandrin zur Positionskontrolle während der MR-Fluoroskopie in den Applikator eingeführt. In einer parallelen Ausrichtung der IK II zu B0 wird so ein Nadelartefakt der IK II von ca. 8 mm erzeugt. Der Mandrin eignet sich daher lediglich als Orientierungshilfe, die aufgrund seiner ausgeprägten Artefaktbildung nicht während des aktiven Punktionsvorganges eingesetzt werden kann.

Mit der Auswertung der CNR-Messungen der PDw TSE-Sequenz mit Echozeiten von 10-50 ms sollte die Differenzierbarkeit der Punktionskanülen und der umliegenden anatomischen Strukturen quantifiziert werden. Es war zu erwarten, dass diejenige Sequenz mit der kürzesten TE und daher dem höchsten Bildsignal auch das beste CNR für die jeweils evaluierten Strukturen ergeben würde.

Die höchsten CNR-Werte für das Bandscheibengewebe wurden bei einer Echozeit von 15 und 25 ms erreicht, wohingegen die CNR bei einer TE von 20 ms leicht unterhalb dieser Werte lag.

Der nicht lineare Verlauf der CNR-Resultate für das Bandscheibengewebe ist möglicherweise auf eine inhomogene Spulenausleuchtung der Präparatvolumen zurückzuführen. Anzumerken ist an dieser Stelle, dass die Bildqualität bei einer TE von 20 ms subjektiv als am besten empfunden wurde. Der subjektive Bildeindruck deckt sich also größtenteils mit dem Kurvenverlauf der CNR-Werte. Da bei einer TE von 20 ms die Nervenwurzeln als sensible Risikostrukturen die höchste, und die Bandscheibe als Zielstruktur eine suffiziente CNR erreichten, wurde in Zusammenschau mit dem subjektiven Bildeindruck und den Ergebnissen der Artefaktmessungen die PDw TSE-Sequenz mit TE 20 ms als interaktive Sequenz für den Hauptversuch ausgewählt.

### 5.3.2 Laserprotokolle

#### *5.3.2.1 Wahl der Parameter für die Anuloplastie*

In der Literatur wurde bisher kein Verfahren für eine Anuloplastie unter Verwendung eines Lasers beschrieben. Für die hier evaluierte Anuloplastie mittels Nd:YAG-Laser war das Verfahren der IDET richtungsweisend. Um unnötige Risiken zu vermeiden, wie sie durch eine zu starke Temperaturentwicklung an der Bandscheibe, Nervenwurzel oder dem Spinalkanal entstehen können, sollte bei der Anuloplastie eine zu starke Temperaturentwicklung vermieden werden. Die Parameter der ersten Laserprotokolle (Läsionsabstand und W-Einstellung) wurden als Erfahrungswert von einem Facharzt für Lasermedizin festgelegt (Punkt 3.4.1). Sie sollten als Ausgangspunkt für eine weiterführende Evaluierung der Protokolle dienen, die sich von niedrigen Temperaturen an ein Optimum annähern sollten, d.h. so wenig Energie wie möglich, um Schädigungen von Risikostrukturen zu vermeiden und so viel wie nötig, um eine Denaturierung von Kollagenen im Anulus fibrosus zu bewirken.

Obwohl mit jedem der ersten Laserprotokolle der anvisierte Temperaturbereich von 60-70° C auf der Bandscheibenoberfläche thermografisch gemessen werden konnte, ließen sich mit denselben Protokollen histologisch keine reproduzierbaren Veränderungen im Gewebe nachweisen. Der Grund hierfür könnte in der thermografischen Erfassung der Oberflächentemperatur der Bandscheibe gelegen haben. Die Stelle auf der Bandscheibenoberfläche mit der höchsten Temperatur (i.e. oberhalb der Laserfaser Spitze) wurde auf der farbigen Temperaturkarte als einzelner Bildpunkt ausgewählt und die Temperatur in Grad Celsius abgelesen, bis der gewünschte Temperaturbereich erreicht

wurde. Die Temperatur im angrenzenden Gewebe wurde quantitativ nicht miterfasst. Bei der IDET kommt es trotz einer hohen Temperatur des Katheters von bis zu 90° C und einer relativ langen Applikationsdauer von 16,5 min zu signifikant niedrigeren Temperaturen im angrenzenden Gewebe. Bono et. al beschreiben Temperaturen von 45,74° C in einem Abstand von 10 mm zum IDET-Katheter [66]. Andere Autoren kamen zu vergleichbaren Ergebnissen [63, 68]. Möglicherweise war auch hier die Temperaturdifferenz zwischen der punktuell gemessenen Maximaltemperatur der Bandscheibenoberfläche von 60-70° und dem angrenzenden Gewebe so groß, dass sich bei zu niedriger Applikationsdauer oder geringer Watt-Zahl keine histologischen Veränderungen im Gewebe demarkieren konnten.

Als Konsequenz wurde bei den folgenden Versuchen bei gleichbleibender Applikationsdauer mehr Laserenergie in den Bandscheiben appliziert. Bei den Anuloplastie-Protokollen mit einem Energieeintrag von 4-6 W (Zeitabstand mit 36/18/12 s) wurden über einen relativ kurzen Zeitraum (ca. 126-174 s) ca. 504-1044 J pro Bandscheibe appliziert.

Bei der IDET wird der Katheter im Gewebe über einen Zeitraum von 12,5 min von 65° C bis auf 90° C erhitzt und für weitere 4 min auf dieser Temperatur gehalten [46]. Bei der Biakuplastie werden über einen Zeitraum von 15 min weitaus niedrigere Temperaturen von ungefähr 55° C erzeugt [28]. In der Literatur werden keine Angaben zu den Energieeinträgen der IDET oder Biakuplastie gemacht, weswegen ein direkter Vergleich zu unseren Laserprotokollen schwierig war. Ein offensichtlicher Unterschied zur IDET und Biakuplastie besteht jedoch in der wesentlich kürzeren Applikationsdauer der Laserprotokolle. Für zukünftige Arbeiten bleibt zu klären, ob sich bei einer längeren Applikationsdauer und gleichbleibendem Energieeintrag vergleichbare oder bessere histologische Ergebnisse erzielen lassen.

#### *5.3.2.2 Induzierte Ablationsareale*

Die Ablation mit den 2- und 3-W-Protokollen induzierte bis auf eine Ausnahme (ein kleines hyalinisiertes Areal um den Stichkanal eines Bandscheibenpräparates bei 3 W) keine histologischen Veränderungen im Anulus fibrosus der Bandscheibenpräparate.

Die für das 3-W-Protokoll verwendeten Bandscheiben stammten lediglich von einem Spender. Die Präparate aus dem dorsalen Anulus fibrosus dieses Spenders wiesen

gleichmäßige histologische Veränderungen auf, wie sie auch in degenerativ verändertem Bandscheibengewebe zu sehen sind (Verlust der Zellkerne, Rissbildung, Fragmentierung und Aufsplitterung der Kollagenfasern sowie Verkalkungen), ohne dass sich dabei eine Betonung um den Stichkanal feststellen ließ. Die zugehörigen Kontrollpräparate aus dem ventralen Anulus fibrosus des gleichen Spenders wiesen bei der anschließenden histologischen Auswertung vergleichbare degenerative Veränderungen im Faserstroma auf. Es ist daher davon auszugehen, dass die Veränderungen in den mit 3 W abladierten Präparaten nicht durch die Lasereinwirkung verursacht wurden, sondern degenerativen Ursprungs sind. Diskrete, durch die Lasereinwirkung induzierte Gewebeveränderungen ließen sich neben den ausgeprägten degenerativen Veränderungen gegebenenfalls nicht deutlich genug abgrenzen und wurden somit nicht erfasst. Durch die Verwendung gesunder Bandscheiben eines Spenders, oder zumindest durch die Entnahme der Präparate von einer Vielzahl von Spendern, hätten sich möglicherweise auch bei diesem geringen Energieeintrag histologische Veränderungen demarkiert.

Die Bandscheiben für die 4- bis 6-W-Protokolle wurden für jedes Protokoll von unterschiedlichen Spendern entnommen. Bei diesen Protokollen konnten reproduzierbare Ablationsareale erzeugt werden, die mit steigendem Energieeintrag an Größe zunahmten. Mehrere Studien haben übereinstimmend gezeigt, dass bei der IDET in einem Radius von 2 mm um den SpineCath™-Katheter signifikante Temperaturen von 60-68°C erzeugt werden [63, 66, 68]. Die gleichen Studien wiesen in einem Abstand von bis zu 10 mm vom Katheter Temperaturen von mindestens 45°C nach. Da es durch Gewebetemperaturen ab 60-65° C zu einer Denaturierung von Kollagen und ab 42-45°C zu einer Koagulation von Nervengewebe kommt [63, 124-126] wurde in Anlehnung an die genannten Studien und in Anbetracht der anatomischen Maße einer Bandscheibe eines Erwachsenen für die vorliegende Arbeit ein Ablationsareal mit einem Durchmesser von 4-6 mm und eine Fläche von 20-40 mm<sup>2</sup> für erstrebenswert erachtet. Hierdurch sollte der Wirkungsbereich der MRgPIT im Gewebe an die IDET angeglichen werden.

Die Fläche der Ablationsareale mit 5 W wurde in Anbetracht der o.g. Zielbereiche und der bekannten Daten der IDET als die Suffizienteste erachtet. Die ausgemessenen Areale aller Leistungen waren, vermutlich bedingt durch vorbestehende degenerative Veränderungen, größtenteils nicht rundlich, sondern unregelmäßig konfiguriert und wie-

sen teilweise lange zackenförmige Ausläufer auf. Daher kann der Maximaldurchmesser der Ablationsareale nicht als repräsentativ angesehen werden. Die Fläche der induzierten Areale bildet das gesamte Ausmaß der Lasereinwirkung realistischer ab und wurde daher stärker gewichtet. Die Ablation mit 5 W erzielte demnach das beste Ergebnis.

Bono et al. und Fitch et al. berichten über Temperaturen von 57,97 bzw. 57,39° C in einem Abstand von 3 mm zum IDET-Katheter [63, 66]. Kleinstueck et al. wiesen Temperaturen größer 60° C innerhalb eines 2 mm, und 50-60° C innerhalb eines 6 mm Radius um den IDET-Katheter nach [68]. Auch wenn in dieser Arbeit keine Kartierung der Gewebetemperaturen vorgenommen wurde, lassen die erfassten Gewebeveränderungen grobe Rückschlüsse auf Temperaturentwicklungen im Bandscheibengewebe zu. In Anbetracht des Ausmaßes der histologischen Veränderungen ist davon auszugehen, dass bei einer Leistung von 5 W (gemittelttes Ablationsareal = 28,1 mm<sup>2</sup>, Radius = 2,991 mm) in einem Radius von bis zu 3 mm um die Laserfaser ausreichende Temperaturen zur Denaturierung von Kollagen, also mindestens 60° C erreicht wurden. Alle drei Protokolle, insbesondere bei einer Leistung von 5 W, näherten sich demzufolge den Daten der oben erwähnten Studien an.

Da der Mittelwert der Ablationsflächen bei einer Leistung von 5 W (28,1 mm<sup>2</sup>) und die Fläche eines Kreises mit einem Radius von 3 mm (28,3 mm<sup>2</sup>) fast identisch sind, ist davon auszugehen, dass sich die induzierten Ablationsareale bei einem Rückzug der Laserfaser um jeweils 3 mm bei den Anuloplastie-Protokollen mit 5 W deutlich überschritten haben. Der gewählte Rückzug der Laserfaser von 3 mm ist somit ausreichend und könnte bei zukünftigen Ablationen gegebenenfalls noch weiter ausgedehnt werden.

Bei der Applikation von 4 und 6 W kam es bei einer bzw. zwei Bandscheiben zu einer Karbonisation am Lichtwellenleiter. Bei direktem Kontakt des Lichtwellenleiters mit dem Gewebe können ab einer Leistung von 6 W Temperaturen zwischen 90 und 100° entstehen, wodurch eine Schwarzfärbung des Gewebes hervorgerufen wird. Die Schwarzfärbung führt zu einer erhöhten Absorption der vom Laser emittierten Photonen und einer weiteren Zunahme der Gewebetemperatur auf bis zu 300° C. Das zelluläre Protoplasma beginnt zu karbonisieren und zu vaporisieren, wodurch es zu einer Austrocknung und Schrumpfung des Gewebes kommt. Bei dieser sogenannten Karbonisation kann es zu ausgedehnten Verbrennungen im Gewebe kommen [165, 169, 170]. Wie es bereits bei einer Leistung von 4 W zu einer Karbonisation kommen konnte bleibt unklar. Eine mögliche Erklärung wäre eine lokal höhere Leistungsdichte des Lasers an



der Grenzfläche zwischen Laserfaser und degenerativem Bandscheibengewebe. Eine einfachere und naheliegende Möglichkeit wäre eine fehlerhafte Leistungseinstellung an der Laserkonsole mit 6 W oder mehr. Abschließend bleibt zu bemerken, dass es bei niedrigeren Leistungseinstellungen des Lasers seltener zu einer Karbonisation des Lichtwellenleiters kommt und daher eine längere Laserapplikation bei niedrigerer Leistung und gleichbleibendem Energieeintrag evtl. von Vorteil wäre.

### 5.3.3 MR-Thermometrie

Die MR-Thermometrie ermöglicht eine nichtinvasive, dynamische Temperaturmessung anhand komplexer MR-Bilddaten. Dabei handelt es sich um ein experimentelles, jedoch bereits akzeptiertes Verfahren, welches bei verschiedenen minimal-invasiven Therapien, beispielsweise in der Leber, Prostata oder bei der Behandlung von Uterusmyomen angewendet wird [171]. Für die PLDD wurde die T1- und PRF-Thermometrie im 1.0 Tesla MRT von Streitparth und Wonneberger et al. bereits erfolgreich durchgeführt [10, 172]. Im Jahre 1996 wurde von Schönenberger und Steiner erstmals eine PLDD unter MRT-Kontrolle durchgeführt. Mit einem offenen konfigurierten 0,5 Tesla-System wurde die Nadel unter MR-fluoroskopischer Steuerung mittels dynamischer Sequenzen positioniert und die Temperaturentwicklung über die Veränderung des Magnitudensignals qualitativ überwacht (T1-Thermometrie) [152, 153]. Niedrigfeld-Systeme haben durch stärkere Feldinhomogenitäten, eine langsamere Bildakquisition und eine geringere Bildauflösung hinsichtlich Fluoroskopie und Thermometrie Nachteile gegenüber der Hochfeld-MRT [106].

Einen Ansatz zur quantitativen Thermometrie liefert die sogenannte PRF-Thermometrie. Dieses in der Hochfeld-MRT eingesetzte Verfahren macht es sich zu Nutze, dass die PRF über weite Bereiche linear von der Gewebetemperatur abhängig ist, ohne dass die Gewebezusammensetzung eine signifikante Rolle spielt [171-174]. Farbkodierte Temperaturkarten ermöglichen hier eine gute Kontrolle über die Hitzeverteilung im Körpergewebe, z.B. an Risikostrukturen wie der Nervenwurzel und dem Rückenmark.

Streitparth et al. haben die Thermometrie in der PLDD in offenen MRT-Systemen bei 1.0 Tesla an humanen ex-vivo Bandscheiben evaluiert und in einer darauffolgenden klinischen Studie bei 22 Patienten erfolgreich eingesetzt. In der genannten klinischen Studie wurde die PRF-Methode angewendet wodurch erstmals auch eine quantitative

Messung der Gewebetemperatur während der Intervention möglich wurde [10, 172, 175-177].

In der vorliegenden Arbeit war eine Abbildung der erzeugten Gewebetemperatur weder mittels T1- noch PRF-Thermometrie möglich. Ein Grund hierfür könnte die vergleichsweise geringe Energie sein, welche bei den oben beschriebenen Laserprotokollen während der Anuloplastie in das Bandscheibengewebe eingebracht wurde. In den oben zitierten Arbeiten zur PLDD wurden bei einem Energieeintrag von 15 W über einen Zeitraum von ca. 10 min unter Berücksichtigung des Energieverlustes durch die ca. 12 m messende Laserfaser zwischen 1800 und 2200 Joule (J) appliziert. Bei den Anuloplastie-Protokollen wurde mit einem Energieeintrag von 4-6 W über einen Zeitraum von ca. 126-174 s (bei 8-12 Läsionen pro Bandscheibe) mit ca. 504-1044 J deutlich weniger Energie im dorsalen Anulus fibrosus appliziert. Hinzu kommt die Tatsache, dass durch den Rückzug der Laserfaser zwischen den induzierten Gewebeläsionen sehr wenig Energie appliziert wurde. Neben dadurch potentiell auftretenden Bewegungsartefakten kann vermutlich dieser insgesamt geringe Energieeintrag im Gewebe keinen signifikanten T1w-Signalabfall bzw. eine ausreichende Änderung der Protonenresonanzfrequenz erzeugen, um eine Temperaturänderung MR-thermometrisch abzubilden.

Da verschiedene Faktoren wie z.B. Feldstärke, Pulssequenzen, Gewebe, Wärmequelle und intrinsische MR-Parameter die Temperaturgenauigkeit der MR-Thermometrie beeinflussen, müssen für verschiedene MRT-Systeme und Protokollparameter individuelle Lösungsansätze erarbeitet werden [178]. Dies zu evaluieren war jedoch nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit. Weitere Untersuchungen zur MR-Thermometrie bei der MRgPIT sind jedoch wünschenswert.

#### 5.3.4 MRgPIT in humaner ex-vivo LWS

##### *5.3.4.1 Applikatorpositionierung und -darstellung*

Der MRgPIT-Applikator (Prototyp I), dessen drei Kanülen sich noch stufenlos gegeneinander verstellen ließen, erwies sich bei der Versuchsdurchführung durch seinen relativ simplen Aufbau zunächst vorteilhaft. Bei der Anwendung im Agarose-Wirbelsäulenmodell konnte er in der weichen Agarose schnell und unkompliziert positioniert werden und durch sein geringes Gewicht problemlos in einer Position im Wirbel-

säulenmodell oder der humanen Lendenwirbelsäulen belassen werden, ohne seine Lage oder die der Präparate zu verändern.

Die überwiegende Anzahl der für diese Arbeit verwendeten Spenderpräparate wies degenerative Veränderungen auf (Punkt 3.2.3). Eine Limitation des Prototypen I wurde bei der Anwendung in den humanen Lendenwirbelsäulen deutlich. Degenerativ veränderte Bandscheibenringe weisen teilweise kalzifizierte und somit härtere Areale auf als ein gesunder Anulus fibrosus. Besonders die Penetration des Bandscheibenfaserrings mit der schmalkalibrigen IK I war teilweise deutlich erschwert. Zum einen kann aufgrund des 80°-Winkels der Kanüle beim Vorschub weniger Druck auf die Kanülenspitze ausgeübt werden als bei der gerade geformten AK und IK II. Zum anderen kam es, nachdem der anfängliche Widerstand des Gewebes durchbrochen war, mehrfach zu einem unkontrollierten Vorschub der IK I.

Eine entscheidende Weiterentwicklung des Prototyp II bestand nun in den neu eingebauten Trapezgewinden, mit denen sich die Innenkanülen in definierten Abständen vor- bzw. zurückziehen ließen. Hierdurch konnten, neben einer exakten Positionierung der Laserfaser bei der Anuloplastie, eine verbesserte, kontrolliertere Penetration der IK I und II im Gewebe erzielt werden. Durch eine Verwendung des spitzen Mandrins konnte die IK I beim Prototyp II stabilisiert und die Punktion im Vergleich zum Prototyp I erleichtert werden. Hieraus resultierte aus der Weiterentwicklung zum Prototyp II eine verbesserte Steuerbarkeit.

Bei beiden Prototypen des MRgPIT-Applikators konnten für die AK und IK I mit dem größten bzw. zweitgrößten Durchmesser in allen Positionen suffiziente Nadelartefakte erzeugt werden. Die IK II beider Prototypen war in Anuloplastieposition (also bei einem 90°-Winkel zu B0 in Seitenlage der Wirbelsäulenpräparate) nur insuffizient abgrenzbar. Bei der Positionierung der IK II des Prototyp I zur Anuloplastie musste die Kanülenposition daher wiederholt mit einer diagnostischen Sequenz verifiziert werden. Um den Arbeitsfluss zu verbessern und auf die relativ zeitaufwendigen Positionskontrollen mit einer diagnostischen Sequenz zu verzichten, kann zur Orientierung im Gewebe während der Intervention der Mandrin in die IK II eingeführt werden. Die Wirbelsäulenpräparate konnten unter Zuhilfenahme des Mandrins mit dem Prototyp II erfolgreich punktiert und die korrekte Position im Anulus fibrosus anschließend durch die diagnostische Sequenz verifiziert werden. Neben zu großen Artefakten (Punkt 4.1.1.3) kam es beim Einführen des relativ starren Mandrins in die angulierte IK I zu einer leichten Extension der IK I

und II im Gewebe um ca. 5°. Für eine präzisere und sichere Anwendung des MRgPIT-Applikatorsystems am Patienten wäre eine Optimierung der Nadelartefakte, und für die Anwendung des Mandrins eine Erhöhung der Festigkeit der Kanülen notwendig.

Eine naheliegende Möglichkeit, um ohne Anwendung des Mandrins auch während der Anuloplastie suffiziente Nadelartefakte zu erhalten, wäre eine Punktion der Bandscheibe in Bauchlage des Patienten. Die IK II würde sich somit während der Anuloplastie annähernd orthogonal und während der PLDD fast unverändert in einem ca. 45°-Winkel zum Hauptmagnetfeld B<sub>0</sub> befinden und bei der Anuloplastie breitere Artefakte erzeugen. Eine innovative Oberflächenspule (sogenannte Butterfly-Spule) zur Durchführung von spinalen Interventionen in Bauchlage der Patienten ist derzeit in der AG oMRT in Erprobung [179].

#### *5.3.4.2 Temperaturverläufe am Spinalkanal und der Nervenwurzel*

In dieser Studie erfolgte keine systematische Auswertung der gemessenen Temperaturverläufe während der Laseranwendungen. Ziel war vielmehr ein Monitoring einer zugelassenen Höchstgrenze von 42°C, um einen ungewünschten Temperaturanstieg (und damit eine potentielle Gewebeschädigung) auszuschließen.

Bei keiner der durchgeführten Anuloplastien wurden Temperaturen über 40°C am Spinalkanal oder der Nervenwurzel gemessen. Stattdessen wurde über den Verlauf der Intervention ein Temperaturverlust in Spinalkanal und Nervenwurzel von durchschnittlich 3°C verzeichnet. Es ist davon auszugehen, dass bei einer Temperatur von 18-19°C im MRT-Raum ein rascher Temperaturverlust der Präparate stattgefunden hat, welcher der laserinduzierten Temperaturentwicklung an Spinalkanal und Nervenwurzel entgegenwirkte. Es ist daher fraglich, ob die hier durchgeführten Temperaturmessungen als repräsentativ angesehen werden können. Ein zu hoher Temperaturanstieg und somit eine ungewollte Gewebeschädigung kann bei dem hier verwendeten Laserprotokoll somit nicht sicher ausgeschlossen werden. Eine realistischere Abbildung der Temperaturentwicklung hätte durch eine Referenzmessung in einem nicht behandelten Gewebeanteil und der errechneten Differenz zur Temperatur an Spinalkanal oder Nervenwurzel erreicht werden können.

Adachi et al. untersuchten die Temperaturentwicklung innerhalb des Spinalkanals von procinen Wirbelsäulen, die bei der RF-Ablation von Wirbelkörper-tumoren entsteht. Un-

terschieden wurde zwischen solchen Wirbelkörpern mit und solchen ohne einen posterioren Kompaktadefekt [169]. Die Wirbelkörper mit einem posterioren Kompaktadefekt zeigten bei der RF-Ablation einen signifikant höheren Temperaturanstieg im Spinalkanal als die Wirbelkörper ohne einen entsprechenden Defekt (45,5°C zu 38,2°C). Obwohl hier ein Temperaturanstieg im Bandscheibengewebe und nicht im Wirbelkörper induziert werden sollte, und anstelle der RF-Methode ein Nd:YAG-Laser verwendet wurde, liegt der Schluss nahe, dass insbesondere bei vorliegender Rissbildung im Anulus fibrosus auch bei einer Laseranwendung in der Bandscheibe ähnlich signifikante Temperaturen am Spinalkanal entstehen können. Um dieses Risiko zu minimieren, kann der anuloligamentäre Komplex durch eine diagnostische Diskographie präventiv vor jeder Intervention auf einen Defekt hin überprüft werden [89, 147]. Bei einer Durchführung der MRgPIT unter Lokalanästhesie könnte das Schmerzempfinden des Patienten als zusätzliches Kontrollsystem zur Vermeidung ungewollter Gewebeschäden dienen. Erstrebenswert wäre allerdings eine nicht-invasive Temperaturmessung mittels MR-Thermometrie während der Anuloplastie, welche bei der PLDD bereits erfolgreich durchgeführt wurde [10].

## 5.4 Ausblick

In einer Gesellschaft, in der immer mehr Menschen an den Folgen degenerativer Bandscheibenerkrankungen leiden, wächst der Bedarf an schonenden und kosteneffizienten Behandlungsmethoden dieses Beschwerdebildes. Als Alternative und Ergänzung zu den herkömmlichen invasiveren Therapieformen und aus Gründen der Kostensenkung wurde in der jüngeren Vergangenheit eine Vielzahl minimal-invasiver Therapieverfahren entwickelt [10, 27-30, 32-35]. Zusätzlich findet eine rasante Entwicklung auf dem Gebiet der Magnetresonanztomographie statt, so dass der Medizin heute leistungsfähige Geräte mit offener Konfiguration und hoher Feldstärke zur Verfügung stehen. Hierdurch erschließen sich neue Möglichkeiten auf dem Gebiet der interventionellen MRT mit MR-Fluoroskopie und MR-Thermometrie, wie beispielsweise die Implementierung der PLDD in die MRT verdeutlicht [10].

Durch gemeinsame pathogenetische Prozesse, die zur Degeneration des Bandscheibenfaserrings und zum Bandscheibenprolaps führen, überschneidet sich das Patientenkollektiv der PLDD und IDET in weiten Teilen. Eine Kombination beider Therapieformen ist daher naheliegend und könnte unter ökonomischen und gesundheitlichen Gesichtspunkten Vorteile bieten.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die MRgPIT vom Aspekt der Applikatornavigation und Positionierung her durchführbar ist und durch eine Laseranwendung auch in degenerativ veränderten Bandscheiben reproduzierbare Ablationsareale erzeugt werden können. Da es sich bei der MRgPIT um ein völlig neues und experimentelles Therapiekonzept handelt und ein Verfahren zur Anuloplastie mittels Laser bis dato nicht bekannt ist, müssen vor einer klinischen Anwendung weitere experimentelle Studien folgen. Neben einer Weiterentwicklung des MRgPIT-Applikators und einer Verbesserung der Applikatornavigation durch eine höhere räumliche und zeitliche Auflösung der MR-Fluoroskopie und ggf. MR-Thermometrie müssten die kurz- und langfristigen Folgen der Laseranwendung im Bandscheibengewebe genau untersucht werden.

Die vorliegende Arbeit stellt einen ersten Schritt in diese Richtung dar. Weitere Studien müssen zeigen, ob sich die MRgPIT als nachhaltiges Therapiekonzept behaupten kann.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Gruber PB, T. History of spinal disorders. In: Boos N, Aebi, M., ed. Spinal disorders: fundamentals of diagnosis and treatment: Springer: Heidelberg, 2008; p. 1-34.
2. Mixter WBJ. Rupture of intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Engl J Med.* 1934;211:210.
3. Videman T, Battie MC, Parent E, Gibbons LE, Vainio P, Kaprio J. Progression and determinants of quantitative magnetic resonance imaging measures of lumbar disc degeneration: a five-year follow-up of adult male monozygotic twins. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(13):1484-90.
4. Love L. Removal of intervertebral disc without laminectomy. *Proc Staff Meet Mayo.* 1939;14:800.
5. Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract.* 2008;8(1):18-44.
6. Battie MC, Levalahti E, Videman T, Burton K, Kaprio J. Heritability of lumbar flexibility and the role of disc degeneration and body weight. *J Appl Physiol.* 2008;104(2):379-85.
7. Battie MC, Videman T. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 Suppl 2:3-9.
8. Battie MC, Videman T, Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(23):2679-90.
9. Luhmann D, Burkhardt-Hammer T, Borowski C, Raspe H. Minimally invasive surgical procedures for the treatment of lumbar disc herniation. *GMS Health Technol Assess.* 2005;1:Doc07.
10. Streitparth F, Hartwig T, Walter T, De Bucourt M, Putzier M, Strube P, Bretschneider T, Freyhardt P, Maurer M, Renz D, Gebauer B, Hamm B, Teichgraber UK. MR guidance and thermometry of percutaneous laser disc decompression in open MRI: an initial clinical investigation. *Eur Radiol.* 2013;23(10):2739-46.
11. Raspe H. Rückenschmerzen. In: Statistisches Bundesamt RKI, ed. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin 2012; p. 31.
12. Schmidt CO, Raspe H, Pflingsten M, Hasenbring M, Basler HD, Eich W, Kohlmann T. Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(18):2005-11.
13. Waddell G. Low back pain: a twentieth century health care enigma. *Spine (Phila Pa 1976).* 1996;21(24):2820-5.
14. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet.* 1999;354(9178):581-5.
15. Buksch J. Health Behaviour in School-aged Children 2009/10 - a WHO Cross National Survey (HBSC). Sonderauswertung Universität Bielefeld. 2011.
16. Luoma K, Riihimäki H, Luukkainen R, Raininko R, Viikari-Juntura E, Lamminen A. Low back pain in relation to lumbar disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(4):487-92.
17. Kloth DS, Fenton DS, Andersson GB, Block JE. Intradiscal electrothermal therapy (IDET) for the treatment of discogenic low back pain: patient selection and indications for use. *Pain Physician.* 2008;11(5):659-68.

18. Saag KG, Cowdery JS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Balancing benefits and risks. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994;19(13):1530-4.
19. Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, Hoyland JA, O'Brien J, Jayson MI. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet*. 1997;350(9072):178-81.
20. Ehrlich GE. Back pain. *J Rheumatol Suppl*. 2003;67:26-31.
21. Iwatsuki K, Yoshimine T, Sasaki M, Yasuda K, Akiyama C, Nakahira R. The effect of laser irradiation for nucleus pulposus: an experimental study. *Neurol Res*. 2005;27(3):319-23.
22. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz – Kurzfassung. Version 1.X. 2010; p. 63.
23. Schmid UD. [Microsurgery of lumbar disc prolapse. Superior results of microsurgery as compared to standard- and percutaneous procedures (review of literature)]. *Nervenarzt*. 2000;71(4):265-74.
24. Gibson JN, Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse: updated Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(16):1735-47.
25. Rothoerl RD, Woertgen C, Brawanski A. When should conservative treatment for lumbar disc herniation be ceased and surgery considered? *Neurosurg Rev*. 2002;25(3):162-5.
26. Karasek M, Bogduk N. Twelve-month follow-up of a controlled trial of intradiscal thermal anuloplasty for back pain due to internal disc disruption. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(20):2601-7.
27. Bogduk N, Karasek M. Two-year follow-up of a controlled trial of intradiscal electrothermal anuloplasty for chronic low back pain resulting from internal disc disruption. *Spine J*. 2002;2(5):343-50.
28. Kapural L, Ng A, Dalton J, Mascha E, Kapural M, de la Garza M, Mekhail N. Intervertebral disc biacuplasty for the treatment of lumbar discogenic pain: results of a six-month follow-up. *Pain Med*. 2008;9(1):60-7.
29. Finch PM, Price LM, Drummond PD. Radiofrequency heating of painful annular disruptions: one-year outcomes. *J Spinal Disord Tech*. 2005;18(1):6-13.
30. Marks RA. Transcutaneous lumbar discectomy for internal disk derangement: a new indication. *South Med J*. 2000;93(9):885-90.
31. Tassi GP. Comparison of results of 500 microdiscectomies and 500 percutaneous laser disc decompression procedures for lumbar disc herniation. *Photomedicine and laser surgery*. 2006;24(6):694-7.
32. Singh V, Piryani C, Liao K. Evaluation of percutaneous disc decompression using coblation in chronic back pain with or without leg pain. *Pain Physician*. 2003;6(3):273-80.
33. Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G, Capobianco E, Piccolo G, Annunziata G, Rotondo A. Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O(2)-O (3) injection. Our experience. *Radiol Med*. 2008;113(5):695-706.
34. Stagni S, de Santis F, Cirillo L, Dall'olio M, Princiotta C, Simonetti L, Stafa A, Leonardi M. A minimally invasive treatment for lumbar disc herniation: DiscoGel(R) chemonucleolysis in patients unresponsive to chemonucleolysis with oxygen-ozone. *Interv Neuroradiol*. 2012;18(1):97-104.



35. Wittenberg RH, Oppel S, Rubenthaler FA, Steffen R. Five-year results from chemonucleolysis with chymopapain or collagenase: a prospective randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(17):1835-41.
36. Kambin P, Savitz MH. Arthroscopic microdiscectomy: an alternative to open disc surgery. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2000;67(4):283-7.
37. Thomas L. Reversible collapse of rabbit ears after intravenous papain, and prevention of recovery by cortisone. *J Exp Med*. 1956;104(2):245-52.
38. Jaikumar S, Kim DH, Kam AC. History of minimally invasive spine surgery. *Neurosurgery*. 2002;51(5 Suppl):S1-14.
39. Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2008;8(1):18-44.
40. Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, Barile A, Stavroulis E, Ricci A, Galzio R, Masciocchi C. Sciatica: treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology*. 2007;242(3):907-13.
41. Lehnert T, Mundackatharappel S, Schwarz W, Bisdas S, Wetter A, Herzog C, Balzer JO, Mack MG, Vogl TJ. [Nucleolysis in the herniated disk]. *Radiologe*. 2006;46(6):513-9.
42. Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O2-O3) injection. *J Neuroradiol*. 2004;31(3):183-9.
43. Boswell MV, Trescot AM, Datta S, Schultz DM, Hansen HC, Abdi S, Sehgal N, Shah RV, Singh V, Benyamin RM, Patel VB, Buenaventura RM, Colson JD, Cordner HJ, Epter RS, Jasper JF, Dunbar EE, Atluri SL, Bowman RC, Deer TR, Swicegood JR, Staats PS, Smith HS, Burton AW, Kloth DS, Giordano J, Manchikanti L. Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2007;10(1):7-111.
44. Hellinger J. Laser-Diskusdekompression und -Nukleotomie. In: J B, ed. *Der lumbale Bandscheibenvorfall*. Darmstadt: Haaker R, 2003; p. 82-95.
45. Saal JA, Saal JS. Intradiscal electrothermal treatment for chronic discogenic low back pain: prospective outcome study with a minimum 2-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(9):966-73; discussion 73-4.
46. Deen HG, Fenton DS, Lamer TJ. Minimally invasive procedures for disorders of the lumbar spine. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(10):1249-56.
47. Chen YC, Lee SH, Chen D. Intradiscal pressure study of percutaneous disc decompression with nucleoplasty in human cadavers. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(7):661-5.
48. Goupille P, Mulleman D, Mammou S, Griffoul I, Valat JP. Percutaneous laser disc decompression for the treatment of lumbar disc herniation: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37(1):20-30.
49. Schenk B, Brouwer PA, van Buchem MA. Experimental basis of percutaneous laser disc decompression (PLDD): a review of literature. *Lasers Med Sci*. 2006;21(4):245-9.
50. Choy DS, Diwan S. In vitro and in vivo fall of intradiscal pressure with laser disc decompression. *J Clin Laser Med Surg*. 1992;10(6):435-7.
51. Harada J, Dohi M, Fukuda K, Nakazaki H, Koyama T, Abe T. CT-guided percutaneous laser disk decompression (PLDD) for cervical disk hernia. *Radiat Med*. 2001;19(5):263-6.
52. Hellinger J, Linke R, Heller H. A biophysical explanation for Nd:YAG percutaneous laser disc decompression success. *J Clin Laser Med Surg*. 2001;19(5):235-8.

53. Iwatsuki K, Yoshimine T, Awazu K. Percutaneous laser disc decompression for lumbar disc hernia: indications based on Lasegue's Sign. *Photomed Laser Surg.* 2007;25(1):40-4.
54. Sato M, Ishihara M, Arai T, Asazuma T, Kikuchi T, Hayashi T, Yamada T, Kikuchi M, Fujikawa K. Use of a new ICG-dye-enhanced diode laser for percutaneous laser disc decompression. *Lasers Surg Med.* 2001;29(3):282-7.
55. Tassi GP. Comparison of results of 500 microdiscectomies and 500 percutaneous laser disc decompression procedures for lumbar disc herniation. *Photomed Laser Surg.* 2006;24(6):694-7.
56. Choy DS. Percutaneous laser disc decompression (PLDD): twelve years' experience with 752 procedures in 518 patients. *J Clin Laser Med Surg.* 1998;16(6):325-31.
57. Gevargez A, Groenemeyer DW, Czerwinski F. CT-guided percutaneous laser disc decompression with Ceralas D, a diode laser with 980-nm wavelength and 200-microm fiber optics. *Eur Radiol.* 2000;10(8):1239-41.
58. Ishiwata Y, Takada H, Gondo G, Osano S, Hashimoto T, Yamamoto I. Magnetic resonance-guided percutaneous laser disk decompression for lumbar disk herniation--relationship between clinical results and location of needle tip. *Surg Neurol.* 2007;68(2):159-63.
59. Choy DS. Percutaneous laser disc decompression (PLDD): twelve years' experience with 752 procedures in 518 patients. *J Clin Laser Med Surg.* 1998;16(6):325-31.
60. Heary RF. Intradiscal electrothermal annuloplasty: the IDET procedure. *J Spinal Disord.* 2001;14(4):353-60.
61. Saal JS, Saal JA. Management of chronic discogenic low back pain with a thermal intradiscal catheter. A preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(3):382-8.
62. Deen HG, Fenton DS, Lamer TJ. Minimally invasive procedures for disorders of the lumbar spine. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(10):1249-56.
63. Fitch DA, de Ana J. Thermal phantom of the intervertebral disc for evaluating intradiscal electrothermal therapies. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36(2):118-23.
64. Shah RV, Lutz GE, Lee J, Doty SB, Rodeo S. Intradiscal electrothermal therapy: a preliminary histologic study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(9):1230-7.
65. Lee J, Lutz GE, Campbell D, Rodeo SA, Wright T. Stability of the lumbar spine after intradiscal electrothermal therapy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82(1):120-2.
66. Bono CM, Iki K, Jalota A, Dawson K, Garfin SR. Temperatures within the lumbar disc and endplates during intradiscal electrothermal therapy: formulation of a predictive temperature map in relation to distance from the catheter. *Spine.* 2004;29(10):1124-9; discussion 30-1.
67. Kleinstueck FS, Diederich CJ, Nau WH, Puttlitz CM, Smith JA, Bradford DS, Lotz JC. Acute biomechanical and histological effects of intradiscal electrothermal therapy on human lumbar discs. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001;26(20):2198-207.
68. Kleinstueck FS, Diederich CJ, Nau WH, Puttlitz CM, Smith JA, Bradford DS, Lotz JC. Temperature and thermal dose distributions during intradiscal electrothermal therapy in the cadaveric lumbar spine. *Spine.* 2003;28(15):1700-8; discussion 9.
69. Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, Benyamin RM, Fellows B, Abdi S, Buenaventura RM, Conn A, Datta S, Derby R, Falco FJ, Erhart S, Diwan S, Hayek SM, Helm S, Parr AT, Schultz DM, Smith HS, Wolfers LR, Hirsch JA. Comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician.* 2009;12(4):699-802.

70. Appleby D, Andersson G, Totta M. Meta-analysis of the efficacy and safety of intradiscal electrothermal therapy (IDET). *Pain Med.* 2006;7(4):308-16.
71. Scholl BM, Theiss SM, Lopez-Ben R, Kraft M. Vertebral osteonecrosis related to intradiscal electrothermal therapy: a case report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(9):E161-4.
72. Wetzel FT. Cauda equina syndrome from intradiscal electrothermal therapy. *Neurology.* 2001;56(11):1607.
73. Pollintine P, Findlay G, Adams MA. Intradiscal electrothermal therapy can alter compressive stress distributions inside degenerated intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(6):E134-9.
74. Andersson GB, Mekhail NA, Block JE. Treatment of intractable discogenic low back pain. A systematic review of spinal fusion and intradiscal electrothermal therapy (IDET). *Pain Physician.* 2006;9(3):237-48.
75. Freeman BJ. IDET: a critical appraisal of the evidence. *Eur Spine J.* 2006;15 Suppl 3:S448-57.
76. Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, Derby R, Fellows B, Falco FJ, Datta S, Smith HS, Hirsch JA. Comprehensive review of neurophysiologic basis and diagnostic interventions in managing chronic spinal pain. *Pain Physician.* 2009;12(4):E71-120.
77. Luhmann D, Burkhardt-Hammer T, Borowski C, Raspe H. Minimally invasive surgical procedures for the treatment of lumbar disc herniation. *GMS health technology assessment.* 2005;1:Doc07.
78. Fritz J, Henes JC, Thomas C, Clasen S, Fenchel M, Claussen CD, Lewin JS, Pereira PL. Diagnostic and interventional MRI of the sacroiliac joints using a 1.5-T open-bore magnet: a one-stop-shopping approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(6):1717-24.
79. Fritz J, Thomas C, Clasen S, Claussen CD, Lewin JS, Pereira PL. Freehand real-time MRI-guided lumbar spinal injection procedures at 1.5 T: feasibility, accuracy, and safety. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(4):W161-7.
80. Blanco RT, Ojala R, Kariniemi J, Perala J, Niinimäki J, Tervonen O. Interventional and intraoperative MRI at low field scanner--a review. *Eur J Radiol.* 2005;56(2):130-42.
81. Hushek SG, Martin AJ, Steckner M, Bosak E, Debbins J, Kucharzyk W. MR systems for MRI-guided interventions. *J Magn Reson Imaging.* 2008;27(2):253-66.
82. Genant JW, Vandevenne JE, Bergman AG, Beaulieu CF, Kee ST, Norbash AM, Lang P. Interventional musculoskeletal procedures performed by using MR imaging guidance with a vertically open MR unit: assessment of techniques and applicability. *Radiology.* 2002;223(1):127-36.
83. Kettenbach J, Kacher DF, Koskinen SK, Silverman SG, Nabavi A, Gering D, Tempny CM, Schwartz RB, Kikinis R, Black PM, Jolesz FA. Interventional and intraoperative magnetic resonance imaging. *Annu Rev Biomed Eng.* 2000;2:661-90.
84. Silverman SG, Collick BD, Figueira MR, Khorasani R, Adams DF, Newman RW, Topulos GP, Jolesz FA. Interactive MR-guided biopsy in an open-configuration MR imaging system. *Radiology.* 1995;197(1):175-81.
85. Streitparth F, Teichgraber U, Walter T, Schaser KD, Gebauer B. Recurrent osteoid osteoma: interstitial laser ablation under magnetic resonance imaging guidance. *Skeletal Radiol.* 2010;39(11):1131-7.
86. Streitparth F, Gebauer B, Melcher I, Schaser K, Philipp C, Rump J, Hamm B, Teichgraber U. MR-guided laser ablation of osteoid osteoma in an open high-field system (1.0 T). *Cardiovascular and interventional radiology.* 2009;32(2):320-5.

87. Streitparth F, Knobloch G, Balmert D, Chopra S, Rump J, Wonneberger U, Philipp C, Hamm B, Teichgraber U. Laser-induced thermotherapy (LITT)--evaluation of a miniaturised applicator and implementation in a 1.0-T high-field open MRI applying a porcine liver model. *Eur Radiol*;20(11):2671-8.
88. Streitparth F, Walter T, Wonneberger U, Chopra S, Wichlas F, Wagner M, Hermann KG, Hamm B, Teichgraber U. Image-guided spinal injection procedures in open high-field MRI with vertical field orientation: feasibility and technical features. *Eur Radiol*;20(2):395-403.
89. Streitparth F, Hartwig T, Schnackenburg B, Strube P, Putzier M, Chopra S, De Bucourt M, Hamm B, Teichgraber U. MR-guided discography using an open 1 Tesla MRI system. *Eur Radiol*. 2011;21(5):1043-9.
90. Streitparth F, De Bucourt M, Hartwig T, Leidenberger T, Rump J, Walter T, Maurer M, Renz D, Stelter L, Wiener E, Hamm B, Teichgraber U. Real-time MR-guided lumbosacral periradicular injection therapy using an open 1.0-T MRI system: an outcome study. *Investigative radiology*. 2013;48(6):471-6.
91. de Bucourt M, Streitparth F, Colletini F, Guettler F, Rathke H, Lorenz B, Rump J, Hamm B, Teichgraber UK. Minimally invasive magnetic resonance imaging-guided free-hand aspiration of symptomatic nerve root compressing lumbosacral cysts using a 1.0-Tesla open magnetic resonance imaging system. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(1):154-60.
92. vanSonnenberg E, Hajek P, Gylys-Morin V, Varney RA, Baker L, Casola G, Christensen R, Mattrey RF. A wire-sheath system for MR-guided biopsy and drainage: laboratory studies and experience in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;151(4):815-7.
93. Duckwiler G, Lufkin RB, Hanafee WN. MR-directed needle biopsies. *Radiol Clin North Am*. 1989;27(2):255-63.
94. Mueller PR, Stark DD, Simeone JF, Saini S, Butch RJ, Edelman RR, Wittenberg J, Ferrucci JT, Jr. MR-guided aspiration biopsy: needle design and clinical trials. *Radiology*. 1986;161(3):605-9.
95. Frymoyer JW, Cats-Baril WL. An overview of the incidences and costs of low back pain. *The Orthopedic clinics of North America*. 1991;22(2):263-71.
96. Ojala R, Vahala E, Karppinen J, Klemola R, Blanco-Sequeiros R, Vaara T, Tervonen O. Nerve root infiltration of the first sacral root with MRI guidance. *J Magn Reson Imaging*. 2000;12(4):556-61.
97. Pfirrmann CW, Oberholzer PA, Zanetti M, Boos N, Trudell DJ, Resnick D, Hodler J. Selective nerve root blocks for the treatment of sciatica: evaluation of injection site and effectiveness--a study with patients and cadavers. *Radiology*. 2001;221(3):704-11.
98. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *The New England journal of medicine*. 2007;357(22):2277-84.
99. Fritz J, Clasen S, Boss A, Thomas C, Konig CW, Claussen CD, Pereira PL. Real-time MR fluoroscopy-navigated lumbar facet joint injections: feasibility and technical properties. *Eur Radiol*. 2008;18(7):1513-8.
100. Ojala R, Klemola R, Karppinen J, Sequeiros RB, Tervonen O. Sacro-iliac joint arthrography in low back pain: feasibility of MRI guidance. *Eur J Radiol*. 2001;40(3):236-9.
101. Sequeiros RB, Ojala RO, Klemola R, Vaara TJ, Jyrkinen L, Tervonen OA. MRI-guided periradicular nerve root infiltration therapy in low-field (0.23-T) MRI system using optical instrument tracking. *Eur Radiol*. 2002;12(6):1331-7.

102. Sequeiros RB, Klemola R, Ojala R, Jyrkinen L, Vaara T, Tervonen O. Percutaneous MR-guided discography in a low-field system using optical instrument tracking: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging*. 2003;17(2):214-9.
103. Sequeiros RB, Niinimäki J, Ojala R, Haapea M, Vaara T, Klemola R, Tervonen O. Magnetic resonance imaging-guided diskography and diagnostic lumbar 0.23T MRI: an assessment study. *Acta Radiol*. 2006;47(3):272-80.
104. Freyhardt P, Hartwig T, De Bucourt M, Maurer M, Renz D, Gebauer B, Hamm B, Teichgraber UK, Streitparth F. MR-guided facet joint injection therapy using an open 1.0-T MRI system: an outcome study. *Eur Radiol*. 2013;23(12):3296-303.
105. Maurer MH, Disch AC, Hartwig T, Renz DM, Schreiter N, Hamm B, Streitparth F. Outcome Study of Real-time MR-guided Cervical Periradicular Injection Therapy in an Open 1.0 Tesla MRI System. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(3):756-62.
106. Fritz J, Pereira PL. [MR-Guided pain therapy: principles and clinical applications]. *Rofo*. 2007;179(9):914-24.
107. Wonneberger U, Schnackenburg B, Streitparth F, Walter T, Rump J, Teichgraber UK. Evaluation of magnetic resonance imaging-compatible needles and interactive sequences for musculoskeletal interventions using an open high-field magnetic resonance imaging scanner. *Cardiovasc Intervent Radiol*;33(2):346-51.
108. Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR. Imaging of degenerative disk disease. *Radiology*. 1988;168(1):177-86.
109. Fujiwara A, Tamai K, Yamato M, An HS, Yoshida H, Saotome K, Kurihashi A. The relationship between facet joint osteoarthritis and disc degeneration of the lumbar spine: an MRI study. *Eur Spine J*. 1999;8(5):396-401.
110. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(17):1873-8.
111. Berlien HM, G. Biologische Gewebe, in *Angewandte Lasermedizin - Lehr- und Handbuch für Praxis und Klinik*: Ecomed-Verl.-Ges: Landsberg, 1989: 33-37.
112. Germer CT IC, Ritz JP, Roggan A. *Die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) zur Behandlung maligner Lebertumore*: Ecomed Verlagsgesellschaft AG & Co. KG, 2000.
113. B. BdfuE. Unfallverhütungsvorschrift Laserstrahlung. In: BGFE, ed. Köln: Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektronik, 1997.
114. Durchführungsanweisung zur BG-Vorschrift Laserstrahlung, BGV B2. In: HdgB H, ed. Köln: Carl Heymanns Verlag; Aktualisierte Nachdruckfassung, April 2007.
115. Pinkernelle JG, Streitparth F, Rump J, Teichgraber U. [Adaptation of a wireless PC mouse for modification of GUI during intervention in an open highfield MRI at 1.0T]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2010;182(4):348-52.
116. Lewin JS, Duerk JL, Jain VR, Petersilge CA, Chao CP, Haaga JR. Needle localization in MR-guided biopsy and aspiration: effects of field strength, sequence design, and magnetic field orientation. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(6):1337-45.
117. Langen HJ, Stutzer H, Kugel H, Krug B, Hesselmann V, Schulte O, Walter C, Landwehr P. [Precision of MRI-guided needle placement--experimental results]. *Rofo*. 2000;172(11):922-6.
118. Blanco Sequeiros R, Klemola R, Ojala R, Jyrkinen L, Lappi-Blanco E, Soini Y, Tervonen O. MRI-guided trephine biopsy and fine-needle aspiration in the diagnosis of bone

- lesions in low-field (0.23 T) MRI system using optical instrument tracking. *Eur Radiol.* 2002;12(4):830-5.
119. Sequeiros RB, Hyvonen P, Sequeiros AB, Jyrkinen L, Ojala R, Klemola R, Vaara T, Tervonen O. MR imaging-guided laser ablation of osteoid osteomas with use of optical instrument guidance at 0.23 T. *Eur Radiol.* 2003;13(10):2309-14.
  120. Streitparth F, Teichgraber U, Walter T, Schaser KD, Gebauer B. Recurrent osteoid osteoma: interstitial laser ablation under magnetic resonance imaging guidance. *Skeletal Radiol*;39(11):1131-7.
  121. Frahm C, Gehl HB, Melchert UH, Weiss HD. Visualization of magnetic resonance-compatible needles at 1.5 and 0.2 Tesla. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1996;19(5):335-40.
  122. ASTM. Designation: F 2119-01- standard test method for evaluation of MR image artifacts from passive implants ASTM, West Conshohocken. 2001.
  123. DiMaio SP, Kacher DF, Ellis RE, Fichtinger G, Hata N, Zientara GP, Panych LP, Kikinis R, Jolesz FA. Needle artifact localization in 3T MR images. *Stud Health Technol Inform.* 2006;119:120-5.
  124. Freeman BJ, Walters RM, Moore RJ, Fraser RD. Does intradiscal electrothermal therapy denervate and repair experimentally induced posterolateral annular tears in an animal model? *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(23):2602-8.
  125. Wall MS, Deng XH, Torzilli PA, Doty SB, O'Brien SJ, Warren RF. Thermal modification of collagen. *J Shoulder Elbow Surg.* 1999;8(4):339-44.
  126. Hecht P, Hayashi K, Cooley AJ, Lu Y, Fanton GS, Thabit G, 3rd, Markel MD. The thermal effect of monopolar radiofrequency energy on the properties of joint capsule. An in vivo histologic study using a sheep model. *Am J Sports Med.* 1998;26(6):808-14.
  127. Shah RV, Lutz GE, Lee J, Doty SB, Rodeo S. Intradiskal electrothermal therapy: a preliminary histologic study. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 2001;82(9):1230-7.
  128. Southern D, Lutz G, Bracilovic A, West P, Spevak M, Camacho NP, Doty S. Histological and molecular structure characterization of annular collagen after intradiskal electrothermal annuloplasty. *Hss J.* 2006;2(1):49-54.
  129. Botsford JA. Radiological considerations: patient selection for percutaneous laser disc decompression. *J Clin Laser Med Surg.* 1994;12(5):255-9.
  130. Takeno K, Kobayashi S, Yonezawa T, Hayakawa K, Hachiya Y, Uchida K, Negoro K, Timbihurira G, Baba H. Salvage operation for persistent low back pain and sciatica induced by percutaneous laser disc decompression performed at outside institution: correlation of magnetic resonance imaging and intraoperative and pathological findings. *Photomed Laser Surg.* 2006;24(3):414-23.
  131. Pauza KJ, Howell S, Dreyfuss P, Peloza JH, Dawson K, Bogduk N. A randomized, placebo-controlled trial of intradiscal electrothermal therapy for the treatment of discogenic low back pain. *Spine J.* 2004;4(1):27-35.
  132. Helm S, Hayek SM, Benyamin RM, Manchikanti L. Systematic review of the effectiveness of thermal annular procedures in treating discogenic low back pain. *Pain Physician.* 2009;12(1):207-32.
  133. Gibson JN, Waddell G. Surgery for degenerative lumbar spondylosis: updated Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(20):2312-20.
  134. Gronemeyer DH, Buschkamp H, Braun M, Schirp S, Weinsheimer PA, Gevargez A. Image-guided percutaneous laser disk decompression for herniated lumbar disks: a 4-year follow-up in 200 patients. *J Clin Laser Med Surg.* 2003;21(3):131-8.

135. Tassi GP. Preliminary Italian experience of lumbar spine percutaneous laser disc decompression according to Choy's method. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(5):439-41.
136. Gibson JN, Grant IC, Waddell G. Surgery for lumbar disc prolapse. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(3):CD001350.
137. Singh V, Manchikanti L, Benyamin RM, Helm S, Hirsch JA. Percutaneous lumbar laser disc decompression: a systematic review of current evidence. *Pain Physician.* 2009;12(3):573-88.
138. Narvani AA, Tziridis E, Wilson LF. High-intensity zone, intradiscal electrothermal therapy, and magnetic resonance imaging. *J Spinal Disord Tech.* 2003;16(2):130-6.
139. Rozen D, Grass GW. Intradiscal electrothermal coagulation and percutaneous neuromodulation therapy in the treatment of discogenic low back pain. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain.* 2005;5(3):228-43.
140. Assietti R, Morosi M, Block JE. Intradiscal electrothermal therapy for symptomatic internal disc disruption: 24-month results and predictors of clinical success. *J Neurosurg Spine.* 2010;12(3):320-6.
141. McMillan MR. Percutaneous laser disc decompression. *Photomed Laser Surg.* 2007;25(1):59.
142. McMillan MR, Patterson PA, Parker V. Percutaneous laser disc decompression for the treatment of discogenic lumbar pain and sciatica: a preliminary report with 3-month follow-up in a general pain clinic population. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(5):434-8.
143. Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician.* 2009;12(4):E35-70.
144. Choy DS. Percutaneous laser disc decompression: a 17-year experience. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(5):407-10.
145. Choy DS. Percutaneous laser disc decompression: an update. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(5):393-406.
146. Choy DS. Successful emergency percutaneous laser disc decompression. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(3):171-2.
147. Kluner C, Kivelitz D, Rogalla P, Putzier M, Hamm B, Enzweiler C. Percutaneous discography: comparison of low-dose CT, fluoroscopy and MRI in the diagnosis of lumbar disc disruption. *Eur Spine J.* 2006;15(5):620-6.
148. Taylor RS, Desai MJ, Rigoard P, Taylor RJ. Predictors of Pain Relief Following Spinal Cord Stimulation in Chronic Back and Leg Pain and Failed Back Surgery Syndrome: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain.* 2013.
149. Orr RD, Thomas SA. Intradural migration of broken IDET catheter causing a radiculopathy. *J Spinal Disord Tech.* 2005;18(2):185-7.
150. Kobayashi S, Uchida K, Takeno K, Yayama T, Nakajima H, Nomura E, Hayakawa K, Meir A, Yonezawa T, Baba H. A case of nerve root heat injury induced by percutaneous laser disc decompression performed at an outside institution: technical case report. *Neurosurgery.* 2007;60(2 Suppl 1):ONSE171-2; discussion ONSE2.
151. Hellinger J. Complications of non-endoscopic percutaneous laser disc decompression and nucleotomy with the neodymium: YAG laser 1064 nm. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(5):418-22.
152. Schoenenberger AW, Steiner P, Debatin JF, Zweifel K, Erhart P, von Schulthess GK, Hodler J. Real-time monitoring of laser diskectomies with a superconducting, open-configuration MR system. *AJR American journal of roentgenology.* 1997;169(3):863-7.

153. Steiner P, Zweifel K, Botnar R, Schoenenberger AW, Debatin JF, von Schulthess GK, Hodler J. MR guidance of laser disc decompression: preliminary in vivo experience. *Eur Radiol.* 1998;8(4):592-7.
154. Steiner P, Schoenenberger AW, Erhart P, Penner E, von Schulthess GK, Debatin JF. Imaging temperature changes in an interventional 0.5 T magnet: in-vitro results. *Lasers Surg Med.* 1997;21(5):464-73.
155. Schoenenberger AW, Steiner P, Debatin JF, Pfammatter T, Kacel GM. [Puncture with an open-sided, interventional MRI system. Illustration with a case report]. *Radiologe.* 1996;36(9):705-8.
156. Ladd ME, Erhart P, Debatin JF, Romanowski BJ, Boesiger P, McKinnon GC. Biopsy needle susceptibility artifacts. *Magn Reson Med.* 1996;36(4):646-51.
157. Liu H, Hall WA, Martin AJ, Truwit CL. Biopsy needle tip artifact in MR-guided neurosurgery. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13(1):16-22.
158. Liu H, Martin AJ, Truwit CL. Interventional MRI at high-field (1.5 T): needle artifacts. *J Magn Reson Imaging.* 1998;8(1):214-9.
159. Ludeke KM, Roschmann P, Tischler R. Susceptibility artefacts in NMR imaging. *Magn Reson Imaging.* 1985;3(4):329-43.
160. Muller-Bierl B, Graf H, Steidle G, Schick F. Compensation of magnetic field distortions from paramagnetic instruments by added diamagnetic material: measurements and numerical simulations. *Med Phys.* 2005;32(1):76-84.
161. Reichenbach JR, Wurdinger S, Pfliederer SO, Kaiser WA. Comparison of artifacts produced from carbon fiber and titanium alloy needles at 1.5 T MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2000;11(1):69-74.
162. Muller-Bierl B, Graf H, Lauer U, Steidle G, Schick F. Numerical modeling of needle tip artifacts in MR gradient echo imaging. *Med Phys.* 2004;31(3):579-87.
163. Farahani K, Sinha U, Sinha S, Chiu LC, Lufkin RB. Effect of field strength on susceptibility artifacts in magnetic resonance imaging. *Comput Med Imaging Graph.* 1990;14(6):409-13.
164. Berlien HM, G. Biologische Gewebe. In: Berlien HM, G., ed. *Angewandte Lasermedizin - Lehr- und Handbuch für Praxis und Klinik.* Landsberg: Ecomed-Verl.-Ges., 1989; p. 33-7.
165. Knappe V, Frank F, Rohde E. Principles of lasers and biophotonic effects. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(5):411-7.
166. Kapural L, Mekhail N, Hicks D, Kapural M, Sloan S, Moghal N, Ross J, Petrincic D. Histological changes and temperature distribution studies of a novel bipolar radiofrequency heating system in degenerated and nondegenerated human cadaver lumbar discs. *Pain Med.* 2008;9(1):68-75.
167. Rump JC, Jonczyk M, Seebauer CJ, Streitparth F, Guttler FV, Walter T, Hamm B, Teichgraber UK. The impact of imaging speed of MR-guided punctures and interventions in static organs--a phantom study. *Eur J Radiol.* 2011;80(3):856-60.
168. Busch M, Bornstedt A, Wendt M, Duerk JL, Lewin JS, Gronemeyer D. Fast "real time" imaging with different k-space update strategies for interventional procedures. *J Magn Reson Imaging.* 1998;8(4):944-54.
169. Adachi A, Kaminou T, Ogawa T, Kawai T, Takaki Y, Sugiura K, Ohuchi Y, Hashimoto M. Heat distribution in the spinal canal during radiofrequency ablation for vertebral lesions: study in swine. *Radiology.* 2008;247(2):374-80.



170. Goldberg SN, Gazelle GS. Radiofrequency tissue ablation: physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(38):359-67.
171. Rieke V, Butts Pauly K. MR thermometry. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(2):376-90.
172. Wonneberger U, Schnackenburg B, Wlodarczyk W, Rump J, Walter T, Streitparth F, Teichgraber UK. Evaluation of thermometric monitoring for intradiscal laser ablation in an open 1.0 T MR scanner. *Int J Hyperthermia*;26(4):295-304.
173. Quesson B, de Zwart JA, Moonen CT. Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy. *J Magn Reson Imaging*. 2000;12(4):525-33.
174. Meister D, Hubner F, Mack M, Vogl TJ. [MR thermometry for laser-induced thermotherapy at 1.5 Tesla]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2007;179(5):497-505.
175. Gellermann J, Hildebrandt B, Issels R, Ganter H, Wlodarczyk W, Budach V, Felix R, Tunn PU, Reichardt P, Wust P. Noninvasive magnetic resonance thermography of soft tissue sarcomas during regional hyperthermia: correlation with response and direct thermometry. *Cancer*. 2006;107(6):1373-82.
176. Quesson B, Vimeux F, Salomir R, de Zwart JA, Moonen CT. Automatic control of hyperthermic therapy based on real-time Fourier analysis of MR temperature maps. *Magn Reson Med*. 2002;47(6):1065-72.
177. Streitparth F, Walter T, Wonneberger U, Schnackenburg B, Philipp CM, Collettini F, Teichgraber UK, Gebauer B. MR Guidance and Thermometry of Percutaneous Laser Disc Decompression in Open MRI: An Ex Vivo Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(3):777-83.
178. de Senneville BD, Mougnot C, Quesson B, Dragonu I, Grenier N, Moonen CT. MR thermometry for monitoring tumor ablation. *Eur Radiol*. 2007;17(9):2401-10.
179. Rump JC, Streitparth F, Boning G, Seebauer CJ, Walter T, Guttler F, Hamm B, Teichgraber UK. Evaluation of a MR-quadrupole imaging coil for spinal interventions in a vertical 1.0 T MRI. *Magn Reson Med*. 2012;68(2):600-5.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tilman Albert Ulrich Leidenberger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema "Perkutane intradiskale Thermotherapie in der offenen 1.0 Tesla Magnetresonanztomographie – Evaluierung einer innovativen Methode zur Behandlung degenerativer Bandscheibenerkrankungen" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Heidelberg, den 14.06.2014

Tilman Albert Ulrich Leidenberger

## **Lebenslauf**

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

## Publikation und Kongressbeiträge

**Publikation** : [Streitparth F, De Bucourt M, Hartwig T, Leidenberger T, Rump J, Walter T, Maurer M, Renz D, Stelter L, Wiener E, Hamm B, Teichgräber U], [Real-time MR-guided lumbosacral periradicular injection therapy using an open 1.0-T MRI system: an outcome study], [Invest Radiol], [2013]

Beitrag im Einzelnen: Postinterventionelle Ermittlung der Schmerzreduktion mittels VAS über einen Zeitraum von sechs Monaten, Literaturrecherchen.

**Kongressbeitrag 1:** [Leidenberger T, Philipp C, Rump J, Hauptmann K, Walter T, Hamm B, Teichgräber U, Streitparth F], [Percutaneous Intradiscal Thermotherapy (PIT) in open MRI at 1.0 Tesla – Evaluation of an innovative treatment for degenerative disease of the intervertebral disc], [CIRSE Annual Congress – E-Poster], [2013]

**Kongressbeitrag 2:** [Leidenberger T, Philipp C, Rump J, Winkel A, Hauptmann K, Walter T, Hamm B, Teichgräber U, Streitparth F], [Perkutane intradiskale Thermotherapie (PIT) im offenen 1.0 T MRT – Evaluierung einer innovativen Methode zur Behandlung degenerativer Bandscheibenerkrankungen], [Deutscher Röntgenkongress - Posterbeitrag], [2012]

Berlin, den 17.06.2014

PD Dr. med. Florian Streitparth

Tilman Albert Ulrich Leidenberger

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Florian Streitparth, der mich während meiner Zeit als Doktorand und Berufsanfänger mit viel Engagement, Geduld und einem großen Vertrauensvorschuss als Freund und Mentor begleitet hat. Durch sein persönliches Vorbild hat er mich nachhaltig für das Fach Radiologie begeistert und schließlich maßgeblich zu meiner Berufswahl beigetragen.

Herzlich danken möchte ich meinen Eltern, Herrn Prof. Dr. med. Freimut Leidenberger und Frau Hannelore Leidenberger, die mich bisher in allen Lebenslagen unterstützt haben und durch deren Großzügigkeit ich mich dieser Arbeit widmen konnte.

Meiner zukünftigen Ehefrau, Frau Dr. med. Marianne Winterstein möchte ich für ihre große Geduld, liebevolle Unterstützung und Ermutigung während des letzten Jahres an dieser Arbeit danken.

Herzlich danken möchte ich auch Herrn Dr. med. C. Philipp, Frau M. Ziolkowska und Frau E. Hirsch von der evangelischen Elisabeth Klinik Berlin, die mir unter Aufopferung ihrer Freizeit mit viel Kompetenz zur Seite gestanden haben.

Ebenfalls dankbar bin ich dem Sektionsassistenten der Pathologie am Campus Virchow, Herrn Anistan Sebastampillai, dem ich die Präparation der hier verwendeten Spenderbandscheiben verdanke, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Der Technologiestiftung Berlin (TSB) möchte ich zu guter Letzt meinen Dank für die Förderung dieser Arbeit am offenen MRT aussprechen.