

5. Diskussion

5.1. Grundlagen

Die folgende Darstellung der Grundlagen bezieht sich auf den aktuellen Stand der Therapieoptionen bei Primärtumoren und Metastasen der Lunge im Hinblick auf die Notwendigkeit zu etablierender minimal-invasiver Verfahren. Weiterhin wird die in der Arbeit untersuchte Laserinduzierte Thermotherapie als Methode erläutert und der aktuelle Stand der Anwendung an der Lunge dargestellt.

5.1.1. Primäre Lungentumoren

90 % der primären Lungentumoren sind Bronchialkarzinome, diese stellen 5 % aller Todesursachen dar und stehen bei den tumorbedingten Todesursachen an erster Stelle. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 60 - 65 Jahre mit steigender Tendenz, Männer sind 3 bis 5 mal so oft betroffen wie Frauen, der Frauenanteil nahm in den letzten Jahren jedoch stetig zu. Histologisch werden 4 große Gruppen unterschieden: Plattenepithelkarzinome als häufigste Gruppe, Adenokarzinome, großzellige Karzinome und kleinzellige Karzinome. Die Häufigkeit der Adenokarzinome nimmt zu, die der Plattenepithelkarzinome hingegen ab [1,2].

Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Karzinome wachsen bevorzugt zentral, Adenokarzinome und großzellige Karzinome bevorzugt peripher. Die hilusnahen Tumoren manifestieren sich, gleichwohl für Lungenerkrankungen unspezifisch, durch Husten, Auswurf oder Retentionspneumonie. Periphere Karzinome werden oftmals erst durch die Folgen der Fernmetastasierung, durch Pleuritis oder Pleuraerguss bzw. durch Leistungsknick, Gewichtsabnahme oder Fieber bemerkt. In etwa 10 % der Fälle ist das Lungenkarzinom ein asymptomatischer Zufallsbefund [44].

Das Bronchialkarzinom wird gemäß dem TNM-System klassifiziert, die Stadiengruppierung bezieht sich auf die Einteilung der UICC (Tabellen 8 und 9) [4,6,9].

Diagnostik:

In der Diagnostik ist neben der Beurteilung des Tumorstadiums und der Histologie prätherapeutisch insbesondere die kardiorespiratorische Funktionsdiagnostik bedeutsam. Im Hinblick auf den hohen Raucheranteil bei primären Lungentumoren sind assoziierte Erkrankungen zu erfassen. Die pulmonale Funktionsreserve unter Abschätzung des durch Lungenresektion oder Bestrahlung zu erwartenden Parenchymverlustes ist festzustellen [5,45,46,47,48].

In Ergänzung zur Thoraxröntgenaufnahme wird die Bronchoskopie gefordert, eventuell ergänzt durch eine transbronchiale oder transthorakale Punktion. Mediastinoskopie oder Thorakoskopie können ebenfalls erforderlich sein. Zum Ausschluss von Fernmetastasen wird eine Computertomographie (CT) des Thorax und der Oberbauchregion unter Einschluss der Nebennieren durchgeführt. Entsprechend der individuellen Symptomatik bzw. des Risikoprofils sind gegebenenfalls Knochenszintigraphie, Magnetresonanztomographie (MRT) und CT des Kopfes notwendig. Die Sonographie dient der Untersuchung des Lymphknotenstatus [3,6].

Tabelle 8: TNM-Klassifikation (Dt. Krebsgesellschaft [4,6])

TX	Positive Zytologie
T1	≤ 3 cm
T2	> 3 cm, Hauptbronchus = 2 cm von der Carina, Invasion von viszeraler Pleura, partielle Atelektase
T3	Brustwand, Zwerchfell, Perikard, mediastinale Pleura, Hauptbronchus < 2 cm von der Carina, totale Atelektase
T4	Mediastinum, Herz, große Gefäße, Carina, Trachea, Oesophagus, getrennte Tumorherde im selben Lappen, maligner Erguss
N1	Ipsilaterale peribronchiale/hiläre Lymphknoten
N2	Ipsilaterale mediastinale/subcarinale Lymphknoten
N3	Kontralaterale mediastinale, hiläre, ipsi- oder kontralaterale Skalenus- oder supraklavikuläre Lymphknoten
M1	Fernmetastasen, einschließlich getrennter Tumorherde in einem anderen Lappen

Tabelle 9: Stadieneinteilung (Mountain C.F. [9])

Okkultes Karzinom	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes M	M1

Therapie:

Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom wird bei gegebener funktioneller Operabilität in den Stadien IA bis IIIA reseziert, im Stadium IIIA erfolgt eine adjuvante Radiotherapie, bei Pancoasttumoren oder mediastinalem Lymphknotenbefall zusätzlich eine neoadjuvante Radiochemotherapie [3,5,6,49,50]. Zugangswege sind hauptsächlich die posterolaterale Thorakotomie, muskelsparende Zugänge und Hemi-Clamshell-Inzision. Einige Zentren führen im klinischen Stadium IA video-assistierte thorakoskopische Eingriffe (VATS) durch, dies wird aktuell kontrovers diskutiert [3,51,52,53].

Als minimalstes Resektionsausmass wird die Lobektomie gefordert, selbst für das Stadium T1N0M0 mit Tumoren unter 1 cm Durchmesser, bei denen man eine geringe Wahrscheinlichkeit für Lymphknoteninfiltrationen und verstreute Mikrometastasen annehmen könnte, wurde eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber Keil – oder Segmentresektionen gezeigt [54,55]. Die operationsassoziierte Mortalität liegt zwischen 1,3 % und 7 %. In 27 % bis 42 % treten ernste Komplikationen auf [44,45,48,56,57]. Gegenstand der Diskussion ist weiterhin die Notwendigkeit routinemässiger Lymphknotendissektionen im Stadium N0 und deren Ausmaß [3,44]. Im Stadium IIIB erfolgt zumeist eine Platin-basierte Chemotherapie oder Radiochemotherapie, unter Umständen schließt sich eine Operation an. Die Therapiemaßnahmen im Stadium IV

nach UICC richten sich in erster Linie nach dem Allgemeinzustand und beinhalten: Chemotherapie, palliative Radiotherapie, Therapie lokaler pulmonaler und metastatischer Komplikationen bzw. „best supportive care“ [6].

Bei der Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms stellt die Chemotherapie die führende Behandlungsmodalität dar. Ist der Tumor auf einen Hemithorax begrenzt („Limited Disease“), werden zusätzlich lokale Verfahren, also Radiotherapie (Stadium I – III) und Operation (Stadium I – II) eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Diagnose findet sich in 60-70% allerdings eine weitergehende Metastasierung („Extensive Disease“), operiert wird nur in 5 % der Fälle [4,5].

Entsprechend den Zahlen eines Datenbankreports der USA werden 27 % aller Bronchialkarzinompatienten chirurgisch behandelt, 54 % erhalten eine nicht-chirurgische Therapie und 19 % können nur supportiv behandelt werden [7].

Die Ursache des hohen Anteils inoperabler Patienten liegt in dem zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig fortgeschrittenen Tumorstadium [3,6,8].

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Bronchialkarzinome beträgt 13 % [9]. Die Prognose ist im Wesentlichen von der Histologie und dem Tumorstadium, basierend auf der TNM-Einteilung, abhängig. Die 5-Jahres-Überlebensrate von SCLC-Patienten beläuft sich auf 5 %, bei Patienten mit Adenokarzinomen beläuft sie sich auf 22 %. Stadienabhängig findet sich im Stadium IA eine Überlebensrate von 61%, im Stadium IIA von 34%, im Stadium IV von nur 1%. [7,9].

5.1.2. Lungenmetastasen

In 20 – 54 % aller Autopsien von Krebspatienten werden Lungenmetastasen gefunden [10]. Damit ist die Lunge nach der Leber das am zweithäufigsten betroffene Organ. Weitaus am häufigsten erfolgt die Metastasierung in die Lunge hämatogen. Eine Streuung via Lymphbahnen sowie per continuitatem sind vergleichsweise seltenere Geschehen, aspirationsbedingte Impfmetastasen sind eine Rarität. In 15 – 25 % der Fälle findet sich eine auf die Lunge beschränkt Metastasierung [10,11,12].

Diagnostik:

Aufgrund der häufig peripheren Lokalisation der Metastasen sind die Patienten meist asymptomatisch. Werden auffällige Rundherde in der Röntgen-Thoraxaufnahme zufällig

oder im Rahmen von Nachsorgeprogrammen entdeckt, schließt sich eine Computertomographie an. Erhärtet sich der Verdacht auf eine maligne Läsion wird eine histologische Diagnosesicherung gefordert, um zwischen Metastase und Primärtumor der Lunge, bei Vorliegen einer bekannten Krebserkrankung als Zweittumor zu differenzieren. Hierbei steht vor allem die perkutane CT-gesteuerte Feinnadelpunktion zur Verfügung. Alternativ oder zusätzlich durchgeführt werden transbronchiale Punktion, thorakoskopische Probengewinnung, bronchioalveoläre Lavage oder zytologische Untersuchungen pulmonalerarteriellen Blutes, die Bronchoskopie generell zum Ausschluss endobronchialen Wachstums [10,11,58,59].

Handelt es sich um ein metastatisches Geschehen, muss über Lokalisation, Größe und Anzahl der Lungenmetastasen hinaus die Frage nach extrathorakalen Läsionen und einem lokoregionären Rezidiv des Primärtumors geklärt werden. Bei nicht bekanntem Primärtumor ist nach diesem zu suchen.

Therapie:

Die pulmonale Metastasektomie wird in kurativer und palliativer Intention durchgeführt, sowie zu diagnostischen Zwecken.

Einschlusskriterien in potentiell kurativer Intention sind:

- eine adäquate kardiopulmonale Reserve für den Eingriff, eingerechnet das pulmonale Resektionsausmass
- Ein kontrollierter Primärtumor, einige Autoren erweitern dieses Kriterium auf 'kontrollierbar'
- Kein Nachweis extrapulmonaler Metastasen, teilweise erweitert auf kontrollierbare extrapulmonale Metastasen
- Der Nachweis einer potentiellen Resektabilität der Lungenmetastasen
- Das Fehlen erfolgversprechenderer Alternativen [60,61,62,63].

Die Resektion ist meist eine atypische Keilresektion, bei größeren Metastasen werden anatomische Segmentresektionen, Lobektomien, seltener auch Pneumonektomien durchgeführt [64,65].

Die operationsassoziierte Mortalität liegt zwischen 1,3 % und 4 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Metastasektomie beträgt 16 % - 40 %, in der bislang größten Studie zu Langzeitergebnissen nach pulmonaler Metastasektomie mit 5206 Fällen („The International Registry of Lung Metastases“) betrug sie 36 % [13,14,15,16,17].

Einige Punkte der pulmonalen Metastasektomie werden kontrovers diskutiert, so die fragliche Notwendigkeit der Lymphadenektomie. Loehe et al. fanden bei routinemäßigen mediastinalen Lymphknotendissektionen bei unauffälligem CT-Befund der Lymphknoten in 14,3 % eben dort maligne Zellen. Es zeigte sich in dieser Studie ein Trend (statistisch nicht signifikant) zu einer längeren postoperativen Überlebenszeit bei negativem Lymphknotenstatus. Die routinemässige Lymphknotendissektion wurde von dieser Arbeitsgruppe empfohlen [66]. Nach Okumura lässt sich die Überlebenszeit durch die Dissektion nicht verbessern, da mit dem hilären oder mediastinalen Lymphknotenbefall im Rahmen einer Lungenmetastasierung eine chirurgisch nicht zu kontrollierende Erkrankung vorläge [14]. Prospektive, randomisierte Studien zur Notwendigkeit der Lymphadenektomie fehlen bislang. In Deutschland wird die routinemäßige Lymphknotendissektion empfohlen [67].

Neben der kompletten Resektion hat sich bislang kein weiterer prognostischer Faktor als konsistent erwiesen, wobei insbesondere ein kurzes Intervall zwischen Primärtumoroperation und Metastasektomie (disease-free intervall: DFI) negativ mit dem Überleben korreliert zu sein scheint. Alter und Geschlecht der Patienten haben keinen Einfluss auf die Überlebenszeit. Die Einschätzung, wie stark das Vorliegen multipler Lungenmetastasen und bilateralen Befalls die Prognose beeinflusst, ist unterschiedlich [13,15,63,66,68,69]. Der Tumortyp stellte sich als ein hochsignifikanter prognostischer Faktor für das Überleben nach Metastasektomie heraus [13]:

Keimzelltumoren

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Metastasektomie ist mit 68% bei Patienten mit Keimzelltumoren am besten [13]. Durch Cisplatin-haltige Chemotherapie wird bei Metastasierung in 70 – 90 % eine komplette Remission erzielt [11,12]. Bei nicht-seminomatösen Tumoren hat die Resektion radiologisch sichtbarer Residuen nach Chemotherapie diagnostischen Charakter, um den Effekt der Chemotherapie zu kontrollieren. Im Falle des Nicht-Ansprechens dient der Eingriff der Therapie.

Maligne Melanome

Die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate nach Metastasektomie zeigen maligne Melanome (21%) [13]. Trotz einer hohen pulmonalen Metastasierungsrate können

aufgrund des disseminierten Organbefalls nur wenige Patienten einer chirurgischen Therapie zugeführt werden.

Mammakarzinom

Auch beim Mammakarzinom ist die Lunge eine sehr häufige Lokalisation von Metastasen, die Voraussetzungen zur potentiell kurativen Operation sind ungünstig. Nur in 22 % metastasierender Mammakarzinome liegt ein isoliert pulmonaler Befall vor, die oftmals vorhandene diffuse Lymphangiose um die Herde stellt eine Kontraindikation zur Resektion dar [11,12]. Eine genauere Darstellung des International Registry of Lung Metastases zeigt dennoch, dass die Langzeit-Ergebnisse besser sind als nach Chemotherapie und Hormontherapie, noch nicht bewertet wurden neuere Therapieformen wie die Immuntherapie mit Herceptin [70]. Unklar bleibt weiterhin, ob die Ergebnisse nicht, wie auch bei anderen Primärtumorentitäten, einen selection bias widerspiegeln [64,71].

Nierenzellkarzinom

Die Resektion pulmonaler Metastasen stellt die Behandlungsmodalität der 1. Wahl bei Nierenzellkarzinomen dar. Chemotherapie und Radiotherapie zeigen keine ausreichenden Ansprechraten [10,72].

Weichteilsarkome

Sehr ähnlich ist die Situation bei Weichteilsarkomen: Eine hohe pulmonale Metastasierungsrate bei geringer Chemosensitivität. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Metastasektomie beträgt 20-30 % und ist damit signifikant höher im Vergleich zu unbehandelten Patienten [11]. Eine prospektive Studie über rezidivierende sarkomatöse pulmonale Metastasen zeigt ein medianes Überleben von 42,8 Monaten nach Reexploration [73].

Osteosarkome

Osteosarkome streuen fast ausschließlich in die Lunge, das Wiederauftreten nach Resektion ist häufig. Im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte konnten die Überlebensraten verbessert werden (5-Jahres-Überlebensrate zwischen 32 % und 40 %), multiple Thorakotomien werden durchgeführt [60,74].

Kolorektale Karzinome

Kolorektale Karzinome metastasieren in 15 % der Fälle insgesamt in die Lunge. Einen Überlebensvorteil nach Resektion scheinen Patienten, gleichwohl nicht in allen Studien belegbar, mit einem langen DFI (disease free intervall) nach Operation des Primärtumors, einem niedrigen Präthorakotomie-CEA (Carzinoembryonales Antigen), sowie einem hochdifferenziertem Primärtumor zu haben [8,10,15,17,63,75,76]. Unter Abwägung dieser Kriterien erfolgen eine Resektion und/oder eine 5-Fluoruracil-basierte Chemotherapie.

Da kolorektale Primärtumoren weitaus häufiger in die Leber metastasieren und isoliert pulmonale Metastasen nur in 10 % der kolorektalen Lungenmetastasen zu finden sind, wird derzeit untersucht, ob bei Vorliegen von Lebermetastasen synchron oder metachron auftretende Lungenmetastasen reseziert werden sollen [14,75,77].

Kombinierte Radio-Chemotherapien erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) nach pulmonaler Resektion [57]. Neue, teils experimentelle Strategien sind beispielsweise die isolierte Lungenperfusion oder die Interleukin-2-Inhalationstherapie [78,79,80].

Bei beiden Erkrankungen, den Primärtumoren der Lunge sowie Lungenmetastasen ist in einer Vielzahl der Fälle, wie oben ausführlich dargestellt, die chirurgische Therapie die Behandlungsoption der Wahl. Bei beiden Erkrankungen ist Grundvoraussetzung für resezierende Lungeneingriffe jedoch eine ausreichende kardiopulmonale Funktionsreserve. Gerade im Kollektiv der Patienten mit Bronchialkarzinomen und Lungenmetastasen ist diese Forderung oftmals nicht erfüllbar. Auf Patienten, die aufgrund fehlender kardiopulmonaler Funktionsreserve nicht für eine an sich indizierte Resektion in Betracht kommen, bezieht sich mit der Untersuchung eines minimal-invasiven Ablationsverfahrens die vorliegende Arbeit.

5.1.3. Laserinduzierte Thermotheapie

Laser

Laser steht für `Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation`, also Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung. Das Grundprinzip ist die stimulierte (induzierte, erzwungene) Emission, bei der ein Photon den Zerfall eines angeregten Energieniveaus unter Emission eines zweiten Photons mit der gleichen Phase und Wellenlänge erzwingt. Bei einer hohen Anzahl von Atomen des Lasermediums werden Elektronen auf ein höheres Energieniveau „gepumpt“, d.h. durch einen Anregungsmechanismus (meist Blitzlichtlampen oder Gasentladungslampen) erfolgt eine Besetzungsinversion. Aufgrund der Instabilität der höheren Energiestufen fallen die Elektronen in ihre ursprüngliche Lage unter Emission eines Photons zurück. Die spontan emittierten Photonen setzen in dem angeregten Lasermedium weitere Photonen frei, innerhalb eines Resonatorsystems kommt es konsekutiv zu einer lawinenartigen Verstärkung der Photonenemission. Das Resonatorsystem besteht aus sich parallel gegenüberstehenden Spiegeln, von denen einer teildurchlässig ist, sodass ein Teil der Strahlung den Laserkopf verlässt (Abbildung 17).

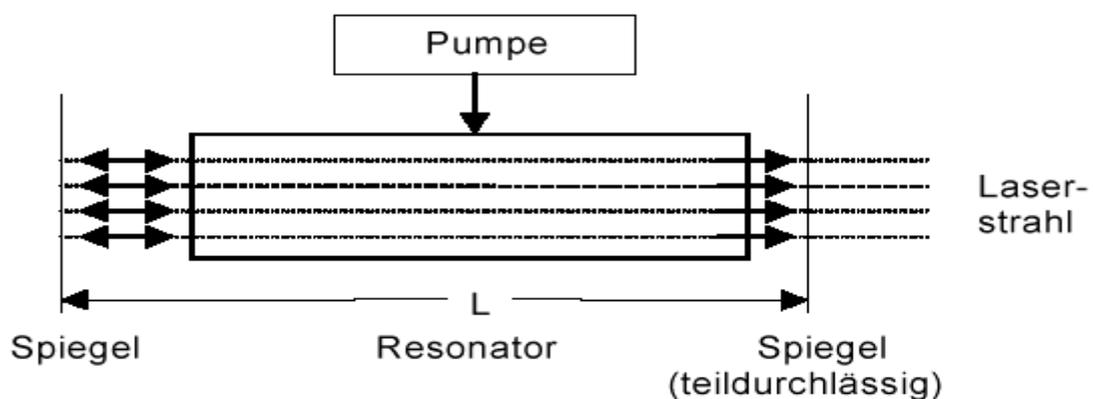


Abbildung 17: Aufbau eines Lasers

Somit bestehen Laser aus einer Pumpquelle, einem Lasermedium und einem Resonator, sowie Regeleinheiten, die die Laseremission kontrollieren. Über ein Strahlführungssystem wird das Licht zu einem optischen Endglied geleitet mit dem das Laserlicht appliziert wird [81,82,83,84]. Der so erzeugte Lichtstrahl hoher Intensität ist monochromatisch, kohärent (räumliche und zeitliche Phasengleichheit der Wellenzüge) und kollimiert (Strahlen verlaufen nahezu parallel zueinander).

Laser-Gewebe-Wirkungen

Die Wirkungen der Laserstrahlung im Gewebe sind im Wesentlichen von der Wellenlänge, der Leistungsdichte und der Expositionszeit abhängig.

Bei niedrigen Leistungsdichten und langen Expositionszeiten resultieren photochemische Prozesse im Gewebe, bei höheren Leistungsdichten und kürzeren Expositionszeiten kommt es zu thermischen Vorgängen. Nicht lineare Wirkungen treten bei sehr hohen Leistungsdichten und ultrakurzen Bestrahlungszeiten auf [85].

Die thermischen Vorgänge, die im medizinischen Anwendungsbereich von Laserstrahlung hauptsächlich genutzt werden, basieren auf einer Wandlung der absorbierten Energie in Wärme. Inwieweit Teile der Laserstrahlung einer gegebenen Wellenlänge beim Auftreffen auf Gewebe reflektiert, gestreut, transmittiert oder absorbiert werden, ist neben den geräteseitigen Parametern von den optischen Eigenschaften des Gewebes abhängig. Dabei haben ungehinderte Transmission und Reflexion keine nennenswerte Bedeutung in der medizinischen Anwendung. Die Streuung der Strahlung erfolgt an Inhomogenitäten des Gewebes, also beispielsweise an Zellmembranen, Mitochondrien, Zellkernen. Multiple Streuungen bewirken eine diffuse Verteilung der Strahlung – und damit schließlich auch der Absorptionsereignisse [85].

Die Umwandlung der absorbierten Strahlung in Wärme erfolgt durch Stöße und strahlungslose Relaxation. Die Verteilung der durch die physikalischen Umwandlungsprozesse entstandenen Wärme wird durch die thermischen Eigenschaften des Gewebes bestimmt, hierbei in erster Linie durch Wärmeleitung, Wärmespeicherung und Wärmeabfluss durch den Blutstrom.

Die im Gewebe deponierte Wärme führt zu temperaturabhängigen Gewebereaktionen. Als Hyperthermie bezeichnet man in der Medizin den Temperaturbereich zwischen 42,5°C und 45°C, hier zeigen Tumorzellen hypoxiebedingt eine höhere Temperaturempfindlichkeit und eine geringere Fähigkeit zur Reparatur subletaler Zellschäden im Vergleich zu normalen Zellen [86]. Durch den Zusammenbruch chemischer Bindungen und konsekutiv den Verlust der funktionsgebenden Tertiärstruktur der Proteine denaturieren strukturelle Zellproteine bei Temperaturen über 60°C. Insbesondere durch die Schädigung der Membranproteine der Zelle kann eine der Kardinalfunktionen der Zelle, die Barrierefunktion, nicht aufrechterhalten werden. Mit dem Zusammenbruch des intrazellulären Ionenmilieus resultieren letale Zellschädigungen. Es resultiert das, was als Koagulationsnekrose bezeichnet wird: Die

Umwandlung abgestorbener Bezirke in ein gelbliches Gewebe infolge Eiweißfällung. Bei steigender Temperatur trocknet das Gewebe durch die Verdampfung von Wasser zunehmend aus. Wird die Temperatur noch weiter erhöht, verkohlt das Gewebe. Verdampfungen von Gewebe treten ab über 300°C auf (Tabelle 10).

Tabelle 10: Laserwirkung in Abhängigkeit von der Temperatur (Helfmann J. und Brodzinski T. [87])

Temperatur (C)	Gewebeeffekte
40 – 45°	Enzyminduktionen, Ödemausbildung, Membranauflockerung und in Abhängigkeit von der Zeit Zelltod
60°	Proteindenaturierung, beginnende Koagulation und Nekrosen
80°	Kollagen-denaturierung, Membrandefekte
100°	Trocknung
über 150°	Karbonisierung
Über 300°	Verdampfung, Vergasung, Vaporisation

Laserinduzierte Thermotherapie

Die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) ist eine interstitielle Laseranwendung zur Zerstörung pathologischen Gewebes, die zum ersten Mal 1983 von Stephen G. Bown beschrieben wurde [31]. Laserstrahlung wird über flexible Lichtwellenleiter direkt in das Gewebe eingebracht (Abbildung 18), letale Zellschäden resultieren aus der Erwärmung des Gewebes auf über 60°C in einem den Applikator umgebenden Volumen [32,33,34]. Die Höhe der erreichten Temperaturen unterscheidet die LITT von klassischen Hyperthermieverfahren, bei denen Grundprinzip die höhere Temperatursensitivität maligner Zellen in einem Bereich zwischen 42,5°C und 45°C ist [86,89]. Die intrakorporale lokale Zerstörung von Gewebe, welches in seiner Lage belassen wird, bezeichnet man als In-situ-Ablation.

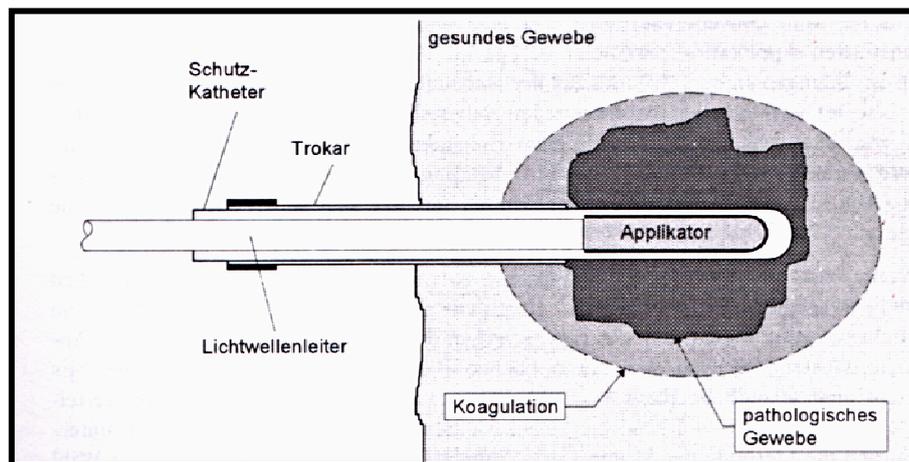


Abbildung 18: Prinzip der intrakorporalen Laserapplikation (Roggan [90])

Insbesondere der Nd:YAG-Laser (Neodym³⁺:Yttrium-Aluminium-Granat) mit einer Wellenlänge von 1064 nm und Diodenlaser (800 nm – 980 nm) eignen sich für interstitielle Therapien, da das Licht des nahen Infrarot (800 – 1100 nm) im sogenannten optischen Fenster wenig absorbiert wird. Daraus resultiert eine hohe Eindringtiefe mit uniformer Energieverteilung, wodurch relativ große Koagulationsnekrosen erzeugt werden können [32,33,91,92].

Bei den genannten Lasern erfolgt die Übertragung des Laserlichtes über flexible Quarzfasern, die über spezielle Punktionssysteme perkutan oder intraoperativ in das zu behandelnde Gewebe eingebracht werden können.

Bei der Behandlung maligner Läsionen kommen (in einer Weiterentwicklung zunächst verwendeter Bare-fibers) inzwischen Streulicht-Applikatoren am distalen Faserende zum Einsatz, die über eine große Fläche das Licht diffus in alle Raumrichtungen abstrahlen. Die erzeugten Läsionen sind ellipsenförmig [91,93]. Mit der Bare-Fiber, einer distal frei abstrahlenden Faser, können bei der LITT Läsionen mit einem Durchmesser von 10 mm bis zu 16 mm [32,91] erreicht werden. Durch die bereits erwähnten Streulicht-Applikatoren und bei intern gespülten Punktionssystemen können größere Gewebelumina abtadiert werden [91]. Zusätzlich sind durch Strahlteiler, die die Mehrfachpunktion eines Tumors mit mehreren Applikatoren gleichzeitig ermöglichen und durch Techniken wie Rückzug während der Behandlung oder Blutperforationsunterbrechung durch Pringle-Manöver an der Leber Thermoläsionen über 5 cm erreichbar [37,94].

Erfahrungen mit der Laserinduzierten Thermotherapie gibt es seit 20 Jahren. Am besten etabliert ist das Verfahren bei der Behandlung von Lebermalignomen und bei der benignen Prostatahyperplasie [95,96,97,98]. Auch in vielen anderen Bereichen konnten klinische und experimentelle Erfahrungen mit der LITT gesammelt werden, so bei der Behandlung von Tumoren im Gehirn [99], im Kopf- und Halsbereich [100,101], der Mamma [102] und des Pancreas [103].

In der Behandlung von Lebermetastasen ist die Resektion der Goldstandard, sie wird bei strikt intrahepatischer Metastasierung in potentiell kurativer Intention durchgeführt [35]. Nur 10 – 20 % der Patienten mit Lebermetastasen können chirurgisch therapiert werden, die perioperative Mortalität wird auf 5 % geschätzt [36,39]. Bei 10 – 15 % der Patienten, die einer Resektion nicht zugeführt werden können, soll eine lokal ablativ Therapie möglich sein [36]. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 86 – 88 %, die mediane Überlebenszeit nach LITT 35 Monate [35,36]. Größte klinische Erfahrung im Bereich der laserinduzierten Thermotherapie an der Leber verfügt die Arbeitsgruppe um Vogl in Frankfurt. Eine Arbeit von 2002 über die Komplikationen der LITT an der Leber anhand der Behandlung von 2520 Läsionen an 899 Patienten belegt ein komplikationsarmes Verfahren. Die Mortalität innerhalb 30 Tage postinterventionell betrug 0,1% [37].

Laserinduzierte Thermotherapie an der Lunge

1996 veröffentlichten Fielding et. al., aus der Arbeitsgruppe um S. G. Bown, erstmals eine Studie zur interstitiellen Laserinduzierten Thermotherapie an der Lunge, es wurden Ergebnisse von perkutan durchgeführten Therapien an gesunden Ratten publiziert [41]. Eine ähnliche Studie erschien 1998 [42]. Versuche an Schweinen wurden 2001 [25] beschrieben, eine Fallbeschreibung wurde 1997 veröffentlicht [27]. In allen Studien konnte eine technische Durchführbarkeit gezeigt werden. In ihrem histologischen Bild ähnelten die Läsionen prinzipiell den gut untersuchten Leberläsionen [104,105,106,107].

Hosten et. al. publizierten 2003 eine erste Serie von 10 behandelten Patienten mit Lungenmetastasen. Ein eigens entwickeltes offen gespültes miniaturisiertes Punktionssystem fand Verwendung. Es wurden Metastasen unterschiedlicher Primärtumorentitäten behandelt, ein bis zwei Herde wurden maximal pro Patient therapiert. Der Nd:YAG-Laser wurde eingesetzt, im Mittel wurde eine Leistung von 12 Watt über 20 Minuten appliziert. Es wurden Diffusor-Tip-Applikatoren verwendet, bei

höchstens zwei Punktionen pro Herd. Die Angaben über den Behandlungserfolg waren leider ungenau, da allein bei 4 von 10 Patienten noch keine Verlaufsbeobachtungen vorlagen. Bei 6 Patienten wurde eine fehlende Kontrastmittelanreicherung der Metastase im CT als Zeichen der Ablation gewertet. Schwerwiegende Komplikationen traten nicht auf, von drei Pneumothoraces war einer behandlungsbedürftig [28]. Die Darstellung weiterer Ergebnisse von Weigel et. al. aus derselben Arbeitsgruppe 2004, in die nun 30 Patienten eingingen, konnte auch nicht die Behandlungsergebnisse belegen, die mit dem Verfahren zu erzielen sind, da auch hier die Nachbeobachtungszeiträume noch zu kurz waren [30]. Vogl et. al. publizierten 2004 ebenfalls eine erste Behandlungsserie über 30 behandelte Patienten, auch hier war der Nachbeobachtungszeitraum für eine validierte Aussage über den Behandlungserfolg zu klein [29]. Vogl et. al. nannten in diesem Artikel zum ersten Mal Einschlusskriterien zur Laserinduzierten Thermotherapie an der Lunge:

- Inoperabilität der Patienten, sei es durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung, oder durch kardiopulmonale Begleiterkrankungen
- Fehlendes Ansprechen auf konventionelle Therapieverfahren
- Anzahl der Herde pro Lunge maximal 3
- Maximale Größe der Herde maximal 3 cm
- Distanz der Herde zu vitalen Gefäß – und Bronchialstrukturen mind. 1 cm [29].

In beiden Behandlungsserien wurde perkutan sowohl primäre Lungentumoren als auch Lungenmetastasen therapiert, in Lokalanästhesie und Analgosedierung. Vogl et. al. verwendeten ein sogenanntes One-step-Punktionssystem, Weigl et. al. das eigens entwickelte miniaturisierte, offen gespülte Punktionssystem. Beide Publikationen belegten die technische Machbarkeit des Verfahrens. Vogl et. al. berichteten von einer auf die Anzahl der Patienten bezogenen Pneumothoraxrate von 3 %, daneben trat in einem Fall eine Nachblutung auf, die eine Thorakotomie und Resektion erforderlich machten. Weigel et. al. sahen postprozedurale Pneumothoraces in 48%, Hämorrhagien in 21% und Hämoptysen in 9%.

Weitere In-situ-Ablationsverfahren an der Lunge

Interventionell bronchoskopisch werden bei Prozessen in zentralen Trachealabschnitten gegenwärtig Ablationstechniken wie Nd:YAG-Laser-Ablation (non-contact), Elektro kautierung, Photodynamische Therapie (PDT) und Kryotherapie eingesetzt, zusätzlich in der Radioonkologie die endoskopische Brachytherapie [108,109,110,111,112,113,114].

Für nicht-endobronchial gelegene Tumoren ist bis dato kein In-situ-Ablationsverfahren klinisch etabliert. Es lässt sich allerdings ein zunehmendes Interesse an minimal-invasiven perkutanen Behandlungsmodalitäten für die Therapie maligner Lungenprozesse feststellen. Eine japanische Arbeitsgruppe publizierte erste Untersuchungen zur perkutanen Alkohol-Injektion an der Lunge [26], Erfahrungen mit der interstitiellen perkutanen Brachytherapie an der Lunge sind vorhanden [115]. Tierexperimentell wurde der Einsatz der Photodynamischen Therapie (PDT) bei peripher gelegenen Lungentumoren untersucht [24,25].

Ein deutliches Interesse gibt es seit einigen Jahren ebenfalls an dem Einsatz der Radiofrequenz-Ablation (RFA) bei pulmonalen Läsionen. Das Verfahren beruht auf der Gewebeapplikation von Wechselstrom, die letztlich durch Ionenagitation und Reibung zur Wärmeentstehung führt. Die Thermische Ablation von primären und sekundären Malignomen durch Hochfrequenzstrom ist analog zur LITT insbesondere an der Leber etabliert [116].

Die maximale Anzahl der Herde und maximale Durchmesser wird differierend angegeben. Steinke et. al. therapierten bis zu 6 Läsionen pro Hemithorax [19], Gadaleta et. al. therapierten Tumoren bis zu einem Durchmesser von 10 cm [20]. Zwar existieren inzwischen Behandlungsserien mit bis zu 50 behandelten Patienten [21], dennoch sind die Nachbeobachtungszeiträume noch zu kurz, um Aussagen über das Überleben der Patienten machen zu können. Hoffmann et. al. sahen bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten 2 Rezidive bei 16 Patienten [22]. Steinke et. al. berichtete über die Behandlung von 23 Patienten mit Lungenmetastasen kolorektaler Karzinome; 5 Patienten verstarben innerhalb eines Jahres, von 18 Patienten zeigten 12 Monate nach der Intervention 5 eine Progression der Lungenrundherde bzw. ein Loakalrezidiv, 7 Patienten waren rezidivfrei, 3 hatten eine stabile Erkrankung und 3 Patienten hatten neu aufgetretene Lungen – oder Leberrundherde [19]. Von Yasui et. al. wurde bei einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 7,1 Monaten eine Rate

vollständiger Ablationen von 91 % beschrieben, in 9,1 % der behandelten Fälle wurde ein Lokalrezidiv gesehen [18].

Die Arbeitsgruppen, die sich mit dem Einsatz von LITT oder RFA an der Lunge beschäftigen, nennen als Einsatzgebiet Primärtumoren der Lunge und Lungenmetastasen. Übereinstimmend gelten lokal ablativ Verfahren dann als Alternative, wenn resezierende Thoraxeingriffe nicht vertretbar sind, meist aufgrund eines zu schlechten kardiopulmonalen Zustandes. Die Möglichkeit zur ambulanten Durchführung bzw. die stark verkürzten Liegedauern gegenüber Lungenresektionen und die als gering zu erwartenden postinterventionellen Schmerzen lassen einen Gewinn an Lebensqualität für die Patienten vermuten. Herrera et. al. listeten in ihrer klinischen Studie über die Radiofrequenzablation pulmonaler Herde folgende Gründe auf: 12 der 18 Patienten zeigten eine inadäquate zu erwartende postoperative Lungenfunktion, 3 der Patienten lehnten eine Operation ab, 2 Patienten hatten eine schwere obstruktive Lungenerkrankung oder ein zu hohes kardiales Risiko und ein Patient wurde mit 95 Jahren für eine Lungenresektion als zu alt betrachtet [117]. Fielding et. al. merkten zudem an, dass ein minimal-invasives Verfahren palliativ in der Behandlung von Patienten mit Bronchialkarzinomen eingesetzt werden könnte, wenn Symptome wie Husten oder Hämoptysen unter Radiotherapie nicht eingedämmt werden können oder auch hier die Lungenfunktion zu ungenügend für den Einsatz derselben ist [42]. Ein lokaltherapeutisches Verfahren kann an der Lunge ergänzend zu anderen Eingriffen eingesetzt werden, sei es in perkutaner Anwendung oder bei offen chirurgischem Vorgehen, etwa im Rahmen von Resektionen bei multilobärem Befall.

Die LITT wurde in der vorliegenden Studie für den Einsatz an der Lunge untersucht, da die Erfahrungen an der Leber ein effektives und komplikationsarmes Verfahren belegen [37,38,118]. Im Vergleich zur RFA wurde ein günstigerer Energietransfer in der Lunge mit der Laserenergie angenommen, weswegen ungeachtet der ermutigenden Studienlage zur RFA an der Lunge die LITT als zu untersuchendes Verfahren ausgewählt wurde. In der hohen Impedanz des lufthaltigen Gewebes wurde die Lunge als minder gut geeignet für ein auf Stromfluss basierendes Verfahren angesehen. Wobei die Autoren, die sich mit dem Einsatz der Radiofrequenzablation an der Lunge beschäftigen, gerade den isolierenden Effekt des Lungengewebes als Vorteil sehen, da

so die Energie auf das Tumorgewebe konzentriert wird [18,119]. Dabei wird der Aspekt des in der Tumorchirurgie klar zu fordernden Sicherheitsrandsaums allerdings außer Acht gelassen. Aus diesen Überlegungen heraus wurde in der vorliegenden Arbeit die Laserinduzierte Thermotherapie als zu etablierendes minimal-invasives Verfahren favorisiert und untersucht.

Zusammenfassend ist nun dargestellt worden, welche Indikationen für die Laserinduzierte Thermotherapie an der Lunge gesehen werden. Es ist überdies die Methode erläutert und der aktuelle Stand der Anwendung an der Lunge aufgezeigt worden. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich, an in der Literatur publizierte erste Erfahrungen anschließend, mit den Auswirkungen der LITT auf das Lungengewebe. Ziel ist es, das Verfahren in seinen Auswirkungen zu verstehen, um Informationen für eine exakte Steuerbarkeit am Patienten zu liefern. Folgende Fragen wurden daher, wie bereits erläutert, in der vorliegenden Arbeit untersucht:

- 1.: Wie sieht die Dosis-Wirkbeziehung für die LITT an der Lunge aus?
- 2.: Wie kann die LITT an der Lunge im Tierexperiment durchgeführt werden?
- 3.: Welche Auswirkungen zeigt die LITT direkt postinterventionell auf das Gewebe?

Die Antworten auf diese Fragen sind bislang in der Literatur nicht oder kaum zu finden. Dabei schafft insbesondere die Untersuchung der Dosis-Wirkbeziehung ein grundlegendes Verständnis für den Zusammenhang zwischen applizierter Energie und Effekt im Gewebe. Auf die praktische Anwendung bezogen heißt dies, dass allein in der Wahl der am Gerät einzustellenden Wattzahl oder der Wahl der Behandlungsdauer wissenschaftliche Daten völlig fehlen. Nach ersten Anwendbarkeitsstudien im Tierversuch sowie ersten Daten am Menschen, die die praktische Durchführbarkeit des Verfahrens aufzeigen, gilt es nun, ein fundierteres Grundverständnis zu schaffen und durch die Entwicklung einer Tierversuchsmethode weitergehende Forschung zu ermöglichen.

5.2. Ex-vivo-Versuchsreihe

5.2.1. Zielsetzung

In der bislang vorhandenen Literatur zur Laserinduzierten Thermotherapie an der Lunge fehlt die Evaluierung einer Dosis-Wirkbeziehung. Die Kenntnis der erreichbaren Läsionsgrößen und die hierfür erforderliche Energie sind für eine sichere Behandlung notwendig. Die optimalen Einstellungsparameter für die Lunge sollten evaluiert werden und Einflussfaktoren auf die Läsionsgröße beschrieben werden. Zwei verschiedene Punktionssysteme aus dem intraoperativen und dem perkutanen Anwendungsbereich wurden getestet, um für den jeweiligen klinischen Einsatz Angaben machen zu können.

5.2.2. Dosis-Wirkbeziehung

Die folgenden Ausführungen beziehen sich zunächst auf die Ergebnisse der Versuchsreihe mit dem intraoperativen Punktionssystem, da wegen der geringen Thermostabilität des perkutanen Systems auf weitere Messungen mit diesem verzichtet werden musste.

Die Dosis-Wirkbeziehung als Korrelation zwischen applizierter Laserleistung (Watt) und erreichbarer Läsionsgröße (cm³) für jeweils konstante Versuchsdauern zeigte einen typischen Verlauf. Bei Erhöhung der Laserausgangsleistung über 25 Watt hinaus war ein Plateau erreicht, das Läsionsvolumen nahm nicht mehr zu. Die Steigerung der Läsionsgröße war limitiert durch den Intensitätsabfall der Eindringtiefe und den Wärmeabtransport im Gewebe [85].

Bei 25 Watt war die optimale Laserleistung erreicht. Das koagulierte Volumen betrug bei 20 Minuten Applikationsdauer 10,28 cm³ ± 2,24 cm³. Höhere Leistungen führten regelhaft zu Karbonisationen, nicht aber zu einer Steigerung des Läsionsvolumens. Niedrigere Leistungen erzeugten signifikant kleiner Läsionsvolumina.

Auffallend an den Ergebnissen war, dass regelhaft in allen untersuchten Zeitstufen bei 28 Watt minimal kleinere Läsionsvolumen gegenüber der nächstniedrigeren sowie der nächsthöheren Leistungsstufe auftraten.

Bei Bezug der Läsionsvolumina auf die applizierte Energie in Joule (= Wattsekunden) war in dem Energiebereich kein Plateueffekt vorhanden. Somit wurde deutlich, dass durch eine Steigerung der Applikationsdauer eine Zunahme der Volumina erreicht werden konnte.

Bei der Darstellung der Läsionsvolumina (cm^3) bezogen auf die Applikationsdauer (Minuten) aufgetrennt nach den einzelnen Leistungsstufen wurde dies noch einmal deutlich. Dabei war zu sehen, dass es in einem niedrigen Leistungsbereich (20 Watt bis 22 Watt) kaum zu einer Größenzunahme bei Verlängerung der Applikationsdauer kam. Ab einem Leistungsbereich von 25 Watt war eine solche Größenzunahme der Läsionen durch eine verlängerte Applikationsdauer zu sehen.

In dem niedrigeren Leistungsbereich war also das durch die Leistung maximal induzierbare Volumen erreicht. In der Peripherie der Koagulationsnekrosen war die Temperatur, die durch die Laserenergie im Gewebe erbracht wurde, auf unter 60°C abgefallen und durch eine Expositionsverlängerung nicht mehr steigerbar. In den höheren Leistungsstufen war ab 25 Watt nach 10 Minuten und nach 15 Minuten der maximal erreichbare Temperaturgradient durch die jeweilige Laserleistung noch nicht erreicht, eine verlängerte Applikationsdauer resultierte in einem größeren koagulierten Volumen.

Inwieweit eine weitere Steigerung der Läsionsgrößen durch nochmalige Verlängerung der Applikationsdauer auf über 20 Minuten induzierbar wäre wurde nicht untersucht, da für die klinische Anwendung eine längere Applikation nicht geeignet erschien.

Das Vorhandensein eines Plateaueffektes ist aus physikalischen Modellberechnungen bekannt, die belegen, dass eine Steigerung der applizierten Leistung in einer Zunahme des abladierten Volumens resultiert, solange bis in der Peripherie des Gewebes die Erzeugung des Hitzegradienten aufgrund der limitierten optische Eindringtiefe und des Wärmeabtransportes nicht mehr steigerbar ist [85]. Matthewson et. al. konnten den Plateaueffekt experimentell für den Nd:YAG-Laser an der der Leber zeigen [120], verschiedentlich wurde dies von anderen Arbeitsgruppen reproduziert [106, 107].

Im Vergleich der beiden Punktionssysteme, dem intraoperativ einzusetzenden Punktionssystem und dem Punktionssystem des perkutanen Anwendungsbereiches, fiel auf, dass in den vier aufgrund des Versuchsprotokolls vergleichbaren Leistungsstufen bei einer Applikationsdauer von jeweils 10 Minuten mit dem System der perkutanen Anwendung wesentlich größere Läsionsvolumina zu erzielen waren. Bei 22 Watt waren die Läsionen des perkutanen Systems mit $11,80 \text{ cm}^3 \pm 0,92 \text{ cm}^3$ gegenüber $4,22 \text{ cm}^3 \pm 1,82 \text{ cm}^3$ (intraoperatives Punktionssystem) deutlich mehr als doppelt so groß.

Beide Punktionssets waren gekühlte Systeme. Die Kühlung schützte das applikatornahe Gewebe vor zu hohen Temperaturen. Damit sollte die Wärmeausbreitung optimiert werden, d.h. die maximale Temperatur tiefer in das Gewebe verlagert werden. Das Teflonmaterial des perkutanen Sets besaß eine geringere Wärmeleitfähigkeit. Daher vermochte die interne Kühlung das applikatornahe Gewebe weniger zu kühlen, als dies mit dem intraoperativen Punktionsset möglich war. Das heißt, das applikatornahe Gewebe wurde stärker und schneller erhitzt. Zusätzlich war bei gleicher Leistungseinstellung durch den geringeren Außendurchmesser die Leistungsdichte des perkutanen Systems höher. Die stärkere und schnellere Aufheizung des Gewebes bedingte einen größeren Temperaturgradienten und damit einen beschleunigten Wärmeabfluß in die Peripherie, was in größeren Läsionen resultierte. Durch die schnelle Aufheizung wurden jedoch Temperaturen im Gewebe erreicht, bei denen Karbonisationen auftraten. So traten Karbonisationen unter Verwendung des perkutanen Sets reproduzierbar schon ab 22 Watt auf, bei den Versuchen mit dem intraoperativen Punktionsystem ab 28 Watt. Eine richtungweisende Beurteilung möglicher Karbonisationsrisiken fehlt in der Literatur [55,121]. Unter dem Aspekt einer möglicherweise geringeren Vorhersagbarkeit des Therapievolumens, ist ein Leistungsbereich anzustreben, bei dem Karbonisationen nicht oder nur in minimaler Ausdehnung auftreten. Somit ist das intraoperative Set für einen Leistungsbereich bis 25 Watt geeignet, das perkutane Set für einen Leistungsbereich bis 20 Watt.

Die maximale thermische Belastbarkeit des perkutanen Systems war aufgrund der geringeren Hitzestabilität und der beschriebenen stärkeren Erhitzung der Oberfläche bei 25 Watt erreicht, eine höhere Leistung führte zu einer Zerstörung des Punktionsystems.

Die Arbeitsgruppe um S.G. Bown stellte fest, dass an der Lunge kleinere Läsionen als an der Leber zu erreichen waren [42]. Vergleicht man bei analogem Versuchsaufbau Läsionen an der Leber und an der Lunge, so wird ein nicht unerheblicher Größenunterschied deutlich: Unter Verwendung des intraoperativen Punktionsystems im Ex-vivo-Versuch am Schweinepräparat finden sich bei gleicher Parametereinstellung (25 Watt, 10 Minuten) an der Leber Durchmesser in axialer Ausdehnung von 40 mm, in diametraler Ausdehnung von 34 mm [123]. Die entsprechenden Durchmesser an der Lunge betragen 28 mm und 20 mm.

Auch in der Form der Läsionen ergeben sich Unterschiede. Während an der Leber durchweg ein großer Unterschied zwischen Längs – und Querausdehnung gefunden wird [105,106,122], so war dieser Unterschied an der Lunge weniger ausgeprägt. Die Nekrosen waren kugelförmiger als die ellipsoiden Leberläsionen.

Die geringere Größe der Lungenläsionen könnte auf differierende optische und thermische Parameter zurückzuführen sein. Die Karbonisationshäufigkeit findet ihre Erklärung in der Wärmeausbreitung. Bedingt durch die schlechte Wärmeleitfähigkeit der Luft kommt es zu einem lokalen Anstau von Wärme. Es erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, Temperaturen zu erreichen, bei denen es zu Karbonisationen kommt.

In den Versuchen war ein Volumen von bis zu 10 cm³ ohne Karbonisationen zu erzielen. Die den errechneten Läsionsvolumina zugrundeliegenden Durchmesser betragen axial 32 mm und diametral 24 mm. Es ergibt sich die Überlegung, ob damit für eine klinische Anwendung ausreichend große Ablationsvolumina induziert werden können. Rechnerisch ergibt sich bei einem nur einen Zentimeter im Durchmesser reichenden Tumorknoten durch die Addition eines Sicherheitssaumes von einem Zentimeter ein benötigter Durchmesser der Thermoläsion von 3 Zentimetern.

Vogl et. al. therapierten an der Lunge Tumoren bis zu einem Durchmesser von 3 cm [29]. Weigel et. al. konnten bei Tumoren mit einem Durchmesser über 4 cm in keinem der Fälle eine vollständige Ablation herbeiführen. Bei Tumoren der Größe zwischen 1,5 cm und 4 cm gelang eine komplette Ablation in rund einem Drittel der Fälle, bei Tumoren unter 1,5 cm in über 50 %. Wobei der gewählte Leistungsbereich von 14 Watt niedrig erscheint [30].

In der klinischen Praxis an der Leber werden Multifaserapplikationen durchgeführt [37]. Durch einen geeigneten Abstand der Applikatoren im Gewebe zueinander wird mehr Gewebe koaguliert, als es der reinen Addition der Einzelfelder entsprechen würde. Albrecht et. al. konnten an der Leber zeigen, dass durch die Verwendung mehrerer Lichtwellenleiter das Läsionsvolumen erheblich gesteigert werden kann – von 2,5 cm³ bei Einzelfaserapplikation zu 14,6 cm³ bei gleichzeitiger Verwendung von 4 Diffusor-Tip-Applikatoren [106].

Unter Einbeziehung dieser Überlegungen kann angenommen werden, dass die Läsionen, die an der gesunden Lunge ex-vivo in Einzelfaserpunktionen zu erzielen

waren, in ihrer Größe für eine klinische Anwendung bei tumortragendem Gewebe ausreichend sind.

5.2.3. Methodische Einschränkungen

Limitiert ist die Aussagefähigkeit einer Ex-vivo-Studie durch die eingeschränkte Übertragbarkeit auf die In-vivo-Situation. Zum einen war die Temperatur der Präparate mit 17°C bis 21°C niedrig. In-vivo sind durch eine höhere Ausgangstemperatur größere Läsionsvolumina zu erwarten. Zum anderen ist eine erhebliche Einschränkung in der Übertragbarkeit die fehlende Perfusion. An der Leber kann in-vivo durch Unterbrechung der Blutzirkulation mittels Pringle-Manöver eine signifikante Steigerung der Läsionsvolumina erreicht werden [107]. Das heißt im Umkehrschluss, dass der Wärmeabtransport durch Perfusion hoch ist. Da das gesamte Herzzeitvolumen durch den Lungenkreislauf fließt, ist eine deutliche Minderung der Läsionsgröße durch die Perfusion in-vivo zu erwarten. Die Schädigung der Alveolen lässt allerdings annehmen, dass der Euler-Liljestrand-Mechanismus in Kraft tritt, bei dem es durch eine hypoxiebedingte Widerstandserhöhung zu einer Umverteilung des Blutstroms in besser ventilerte Lungenabschnitte kommt [123]. Dieser Effekt könnte sich einschränkend auf den Wärmeverlust durch Perfusion auswirken.

Bezüglich der Ventilation fehlen Erfahrungswerte über die Auswirkung auf die Größenausdehnung thermisch induzierter Nekrosen völlig. Das heißt unter anderem, dass das Ausmaß des Wärmeabtransportes durch die Atemluft nicht bekannt ist. Größere knorpelhaltige Abschnitte des Bronchialbaumes werden makroskopisch durch die LITT nicht geschädigt [125], sodass ein in weiten Teilen funktionierender Atemlufttransport und somit Konvektion im Bereich der Nekrosen zu erwarten ist.

In den Versuchen wurde der residuale Luftgehalt der Organpräparate auf etwa ein Drittel des Ausgangsvolumens geschätzt. In-vivo ist die Auswirkung der Luft auf die Läsionskonfiguration zu bedenken. Die schlechte Wärmeleitfähigkeit der Luft könnte die Ausbildung eines Gleichgewichtszustandes zwischen dem erhitzten Gewebe und dem umgebenden Gewebe erschweren. Die dadurch häufiger auftretenden Karbonisationen könnten sich durch extreme Absorptionen der Energie vermindern auf das Läsionsvolumen auswirken. Jedoch ist auch die Eindringtiefe der elektromagnetischen Strahlung in der belüfteten Lunge zu bedenken. In den luftgefüllten, strukturlosen

Alveolen existiert, da das Licht diese ungehindert passieren kann, eine größere optische Eindringtiefe als an der unbelüfteten Lunge (und an soliden Organen) [125].

Die Versuche wurden an gesunden Organen vorgenommen. An der Leber konnten Unterschiede in der Größenausdehnung der Nekrosen zwischen gesundem Gewebe und tumortragendem Gewebe gezeigt werden [127]. Es ist anzunehmen, dass sich die Gewebeeigenschaften von soliden Tumoren und dem lufthaltigen Lungengewebe deutlich unterscheiden. Neben den differierenden optischen Eigenschaften sind in erster Linie die Unterschiede in der Wärmeleitfähigkeit zwischen Tumorgewebe und Lungenparenchym zu nennen.

5.3. Tierversuchsreihe

5.3.1. Zielsetzung

Mit den In-vivo-Versuchen zur Laserinduzierten Thermotherapie sollte ein Tiermodell etabliert werden, welches einfach und sicher anwendbar ist. Es war notwendig, unter der Rahmenbedingung einer guten Durchführbarkeit, das geeignete Laserinstrumentarium, eine günstige Punktionstechnik und optimale Einstellungsparameter festzulegen.

Überdies sollte in der histologischen Aufarbeitung der Schnittpräparate die Schädigung beschrieben und die Nekrosezone direkt postinterventionell in ihrer Ausdehnung bestimmt werden.

5.3.2. Entwicklung des Tiermodells

Grundsätzlich erwies sich das Tiermodell als praktikabel. Narkose, Intubation und Thorakotomie waren sicher durchzuführen. Aufgrund des größten Volumens und der guten Luxierbarkeit war der linke Oberlappen als geeignetester Lappen für das Modell festzulegen. Die Verwendung des Diffusor-Tip-Applikators erwies sich an der Ratte als ungeeignet. Seine initiale Verwendung erfolgte unter der Vorstellung, durch die niedrigere Leistungsdichte im Vergleich zur blanken Faser weniger häufig mit Karbonisationen rechnen zu müssen. Dies erwies sich zwar als richtig, Karbonisationen traten mit dem Diffusor-Tip-Applikator in 2 von 4 Tieren auf, mit der Bare-Fiber in 6 von

6 Tieren. Dennoch war der Diffusor-Tip-Applikator aufgrund seiner Größe nicht einsetzbar. Das distale Faserende musste sich über die aktive Länge (7 mm) hinausgehend in der Lunge befinden, da ein Gewebesaum für die Ausbreitung der ellipsoiden Läsionen nach proximal und distal einkalkuliert werden musste. Aus diesem Grund wurde auch auf den Einsatz von Diffusor-Tip-Applikatoren mit kürzeren aktiven Längen verzichtet, die Einsparung in der Länge des erforderlichen Punktionskanals wurde als nicht ausreichend erachtet. Die Verwendung der Bare-Fiber war einfacher und sicherer, Karbonisationen traten damit in allen Fällen auf.

In den ersten Versuchen wurde eine Punktionskanüle mit Hüllkatheter benutzt, da angenommen wurde, dass die Quarzfasern bei direktem Vorschub in das Gewebe brechen würden. Die Verwendung des Abbocaths, der einen Austausch zwischen Mandrin und Faser im Gewebe erfordert, war in der weichen und kleinen Rattenlunge zu komplikationsträchtig. Daher wurde die Lunge mit der Faser selbst punktiert, was sich als sicher durchführbar erwies. Nur die Pleura viszeralis musste mit einer Kanüle anpunktiert werden. In keinem der Fälle brach die Faser.

Die teils ausgeprägten Substanzdefekte durch Vaporisationen führten in einigen Fällen zu flachen, kleinvolumigen Läsionen. Bei der direkten Punktion der Bare-Fiber wurden durch Leistungsdichten über $1\text{kW}/\text{cm}^2$ schon nach 1 – 2 Minuten Temperaturen über 100°C im Gewebe erreicht, der Schwellentemperatur für Vaporisationen [91]. Es fand sich allerdings auch unter Verwendung des Diffusor-Tip-Applikators bei wesentlich geringerer Leistungsdichte in einer von 4 Nekrosen eine ausgesprochen flache Läsionskonfiguration. Dies wurde hierbei auf die peripher gelegene Punktionsstelle zurückgeführt. Keine der Behandlungsvariablen konnte bei der kleinen Fallzahl in Bezug zu dem Auftreten von Vaporisationen gesetzt werden. In allen durchgeführten Versuchen war die Läsionsgröße für histologische Untersuchungen, für die dieses Modell entwickelt wurde, ausreichend.

Karbonisationen traten insgesamt in 8 von 10 Tieren auf, lediglich bei Verwendung des Diffusor-Tip-Applikators waren in 2 Fällen keine Karbonisationen zu sehen. Auch hier konnte kein Faktor benannt werden, mit denen Karbonisationen suffizient zu vermeiden wären. Insbesondere konnte kein Zusammenhang zu der applizierten Leistung gesehen werden. Fielding et. al. waren in ihren Versuchen an der Ratte, in denen sie ebenfalls Karbonisationen beschrieben, von einer Lasertherapie mit 1 Watt abgekommen [41,42], sodass die Verwendung einer solch niedrigen Leistung in den hier vorliegenden

Versuchen nicht getestet wurde. Karbonisationen schränken die Wertigkeit des Tiermodells für histologische Fragestellungen nicht ein.

Komplikationen traten in Form unterschiedlich starker intraoperativer Blutungen auf. Blutungsquelle waren in allen Fällen die Punktionskanäle der interstitiellen Laserapplikation. Es ist bekannt, dass Laserstrahlung zu einer Koagulation und Schrumpfung von Gefäßen führt [88,91]. Durch seine hohe gewebliche Eindringtiefe führt insbesondere der Nd:YAG-Laser zu einer effektiven Blutstillung [87]. Angesichts des Einsatzes des Nd:YAG-Lasers in der Lungenchirurgie ist verschiedentlich untersucht worden, inwieweit ein luftdichter Verschluss des Gewebes erreicht wird. Im Bereich der Emphysemchirurgie untersuchten Sawabata et. al. in-vitro die Auswirkungen des Nd:YAG-Lasers im non-contact-mode auf die Pleura. In Abhängigkeit von der applizierten Leistung wurde eine amorphe pleurale Degeneration ohne Luftaustritt gefunden. Selbst bei einer destruktiven pleuralen Degeneration war kein Luftaustritt experimentell zu beobachten, wenn eine darunterliegende parenchymale Koagulation Luftfistelungen verhinderte [127,128]. Mineo et. al. zeigten in einer prospektiven randomisierten Studie einen signifikant geringeren postoperative Luftaustritt nach pulmonaler Metastasektomie bei Verwendung des Nd:YAG-Lasers gegenüber Diathermie [124].

In den hier vorliegenden Versuchen waren die Verletzungen des Lungenparenchyms schwerer zu stillen, die durch Fehlpunktionen verursacht wurden, in denen also keine Laserinduzierte Thermoerapie stattfand. Somit zeigte sich, dass Fehlpunktionen als komplikationsträchtigster Faktor vermieden werden müssen. Dies kann unter Einhaltung der weiter oben geschilderten Faktoren suffizienter geschehen als in dieser Versuchsreihe, in der mehrere Variablen erst getestet werden mussten. Die Fehlpunktionsrate unterliegt sicherlich ebenso wie die anderen Schritte des Tierversuches einer persönlichen Lernkurve des Ausführenden. In den vorliegenden Versuchen konnte aufgrund der Gruppengröße kein maximaler Lernzuwachs in der Punktionsstechnik eingetreten sein.

Tiermodelle zu lokoregionären Therapieverfahren an gesunden Tieren dienen dazu, die Reaktion des Gewebes und des Organismus zu erfassen. Insbesondere der zeitliche Verlauf der Regeneration, sowie Art und Umfang von Residuen können beurteilt werden. Die bildgebenden Verfahren, die in Therapiemonitoring und im Follow-up

eingesetzt werden, können mit den histologischen Befunden in Bezug gesetzt werden, so wie dies an der Leber vielfältig getan wurde [104,105,106,129]. Damit kann der Informationsgehalt der bildgebenden Verfahren bei den thermisch induzierten Läsionen und die Messgenauigkeit der Ausdehnungsangaben ermittelt werden, um eine sichere therapeutische Anwendung zu gewährleisten.

Das vorliegende Tiermodell wurde entwickelt, da die in der Literatur beschriebenen Modelle zu In-situ-Ablationsverfahren am Lungengewebe nicht die gestellten Anforderungen erfüllten. Fielding et. al. beschrieben als einzige Tierversuche zur Laserinduzierten Thermochemotherapie an der Lunge. Neben einem Versuchsprojekt am Schwein [25] wurde ein Rattenmodell publiziert, bei dem nach Eröffnung der Thoraxwand bis zur Interkostalmembran das Tier in einen Rahmen eingespannt wurde, über den an reproduzierbarer Stelle und in reproduzierbarer Tiefe die Lunge punktiert wurde. Die korrekte Faserplatzierung in den posterioren unteren Lungenabschnitt erfolgte unter Durchleuchtungskontrolle. Ein Diodenlaser (Wellenlänge: 805 nm) wurde verwendet, als Applikator wurde ebenfalls eine Bare-Fiber mit einem Faserdurchmesser von 400 µm benutzt [41,42]. Die in Position und Tiefe reproduzierbare Punktion der Arbeitsgruppe um Fielding und Bown lies Variabilitäten in der Größe der Tiere außer acht, ebenso wenig konnten Lappenspaltverläufe berücksichtigt werden.

In den Versuchen war die Laserapplikation nicht jeweils auf einen herausluxierten Lungenlappen begrenzt. Im Gegensatz zu einem einzelnen luxierten Lungenlappen stand ein größeres Parenchymvolumen zur Verfügung. Dadurch sind die längeren Expositionszeiten (bis 16 Minuten) bei einem ähnlichen Leistungsbereich (1 – 3 Watt) und die deutlich größeren Läsionsvolumina (Durchmesser bis 12 mm) erklärlich [41,42]. Zur Punktion unter direkter Sicht- und Palpationskontrolle und zur direkten Beobachtung dessen, was während der LITT im Thoraxraum geschieht, wurde in der hier vorliegenden Studie eine offen chirurgische Laserapplikation gewählt. Nicht zuletzt sollten die Punktionsstellen der Pleura viszeralis postinterventionell im Hinblick auf Fistelungen überprüfbar sein.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Tierversuchsprotokollen ist die in der vorliegenden Studie durchgeführte Intubationsnarkose der Tiere, die eine Punktion in Atemstillstand erlaubt. Die ohnehin schwierige korrekte Platzierung der Faser in der kleinen Rattenlunge wird durch die Atemverschieblichkeit der Lunge erheblich erschwert, weswegen die Intubation der Tiere für das offen chirurgische Vorgehen vorgeschlagen wurde.

Fielding et. al. sahen grundlegend andere Komplikationen in ihren Tierversuchen. Neben Pneumothoraces (6 % der behandelten Tiere), über die das hier beschriebene Modell keine Angaben machen kann, traten in erster Linie Ösophagusperforationen und Lungenstauungen auf. Sowohl Ösophagusperforationen (in 8 %) als auch Stauungen aufgrund Verletzung/ Koagulation großer Lungenvenen (in 13 %) waren auf eine zu weit zentral lokalisierte Punktion zurückzuführen [42].

In dem hier neu beschriebenen Tiermodell traten diese Komplikationen nicht auf. Blutungskomplikationen wurden von Fielding et. al. nicht gesehen, da zum Zeitpunkt der Intervention der Thorax von dieser Arbeitsgruppe nicht eröffnet wurde. In beiden Tierversuchsprotokollen war somit die Platzierung der Faser die größte Komplikationsquelle, entweder durch Fehlpunktionen oder durch zu hilusnahe Punktionen.

Die Arbeitsgruppe um Goldberg veröffentlichte Untersuchungen zur Radiofrequenztherapie der Lunge an gesunden Kaninchen. Der Zugang erfolgte perkutan, die Radiofrequenz wurde für 6 Minuten bei etwa 90°C appliziert. Die Läsionen maßen in der postprozeduralen Computertomographie 8,4 mm \pm 2,4 mm im Durchmesser. Pneumothoraces traten in 37, 5 % der Tiere auf, eines der acht Tiere erlitt Verbrennungen der Brustwand, die hier ebenfalls auf eine ungünstige Punktionsstelle zurückgeführt wurden [119].

Mehrere Arbeitsgruppen publizierten Versuche zur Radiofrequenztherapie an Kaninchen mit experimentellen Lungentumoren. Tumormodelle zur Untersuchung lokoregionärer Therapieverfahren müssen solitäre Tumorknoten in der Lunge bieten, die reproduzierbar in geeigneter Größe produziert werden können und an denen das Verfahren in seiner Effektivität und seinen Komplikationen untersucht werden kann [130]. In den erwähnten Studien wurde ein VX2-Tumor verwendet [131,132,133]. Miao et. al., die die Überlebensraten behandelter und unbehandelter Tiere verglichen, konnten eine statistisch signifikant höhere 3-Monats-Überlebensrate der behandelten Tiere zeigen. Hier allein wurde ein offen chirurgisches Vorgehen gewählt. Es zeigten sich auch in diesen Versuchen Karbonisationen [132]. In keinem der Tumormodelle konnte durch RFA eine vollständige Tumoreradikation erreicht werden, was mit der Aggressivität der VX2Tumoren begründet wurde.

Goldberg berichtete davon, dass die Läsionen an tumortragenden Tieren größer als bei gesunden Tieren waren. Als Begründung wurde die geringere elektrische Impedanz des soliden Tumors sowie die elektrische Isolierung durch die gesunde lufthaltige Lunge genannt [131].

5.3.3. Methodische Einschränkungen

Bei der Entwicklung eines Versuchsprotokolls wurde für mehrere Variablen ein Optimum gesucht. Es waren dies die Einstellungsparameter Leistung und Zeit, die Punktionsstelle, die Punktionstechnik und der Applikator. Die für die jeweilige Variablenausprägung erfolgte Anzahl der Versuche, sowie die gewählten Kombinationen der Variablen erfolgten nicht in streng definierten Gruppen, sondern vielfach aufgrund der praktischen Erfahrung am Tier. So wurden auch bei dichotomen Entscheidungen nicht jeweils gleich große Gruppen beurteilt. Die größte Einschränkung in der Etablierung des Modells bestand darin, dass eine größere Versuchsreihe mit dem so entwickelten definitiven Protokoll noch für zukünftige Versuchsreihen aussteht.

5.3.4. Histologische Untersuchungen

In den vorliegenden histologischen Untersuchungen der laserinduzierten Läsionen ließ sich in allen Fällen die beschriebene zonal aufgebaute Schädigung des Gewebes nachweisen. Dabei konnten neben dem Stichkanal und einem mehr oder minder ausgeprägten Substanzdefekt die Zone der Karbonisation und die Zone der Nekrose als sicher letal geschädigte Bereiche im Sinne eines gewünschten Behandlungszieles ausgemacht werden. Die sich anschließende Übergangszone, die unter anderem gekennzeichnet war durch ein interstitielles und alveoläres Ödem und eine Hyperplasie der Pneumatozyten bei ebenfalls ödematisierten und gestauten Gefäßen konnte nicht als sicher letal geschädigt beurteilt werden. Gerade in den inneren Anteilen der Übergangszone ereigneten sich wahrscheinlich letale Zellschäden, das heißt, hier würde sich bei einem Überleben der Tiere eine Nekroseentwicklung zeigen. In den äußeren Anteilen der Übergangsbereiche war ein kompensierbarer Zellschaden anzunehmen. Insgesamt musste die Übergangszone als potentiell regenerationsfähig betrachtet werden, insbesondere da die doch sehr wage Benennung innerer und äußerer Anteile keine exakt bestimmbare Grenze hatte.

Die Vermessung des sicher nekrotischen Gewebes entsprach der makroskopischen Vermessung der Läsion. Allgemein ist bei der Fixierung von Gewebepreparaten von

einem Größenverlust von 10 % auszugehen. Da bei der Vermessung am Präparat im Millimeterbereich ein Messfehler gegeben war und die aufgetretene fixationsbedingte Schrumpfung nicht exakt bestimmt wurde, waren die Ergebnisse der makroskopischen Vermessung und die des Pathologen vereinfachend als deckungsgleich anzusehen.

Histologische Untersuchungen über die Auswirkungen der Laserinduzierten Thermotherapie am Lungengewebe existieren bislang in den beiden von Fielding et. al. [41,42] publizierten Studien an der Ratte, sowie in einer Studie derselben Arbeitsgruppe am Schwein [25]. Die erwähnten Studien konzentrierten sich bei den Untersuchungen des Gewebes auf die Darstellung des Regenerationsmusters im zeitlichen Verlauf und schlossen einen ausgesprochen langen Beobachtungszeitraum postinterventionell von bis zu 6 Monaten ein. Der früheste Untersuchungszeitpunkt nach LITT war am dritten postinterventionellen Tag, Gewebeproben direkt postinterventionell wurden nicht entnommen. Beschrieben wurden am dritten postinterventionellen Tag an der Ratte von innen nach außen folgende Zonen:

1. zentrale Kavität, 2. Karbonisation, 3. kondensierte koagulierte Zone, 4. nicht-kondensierte koagulierte Zone, 5. hämorrhagische Nekrose, 6. Inflammation. Die Zonen 1 bis 5 wurden als Nekrose gewertet [42].

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den hier vorgestellten geweblichen Untersuchungen direkt nach LITT, so ergeben sich folgende Überlegungen:

Die Zonen 1 bis 3 nach Fielding et. al. entsprechen dem, was in der hier vorliegenden Studie als Substanzdefekt, Karbonisationszone und Nekrosezone gesehen wurde. Die Zonen 4 und 5 nach Fielding et. al. entsprechen der direkt postinterventionell beschriebenen Übergangszone. Die morphologische Bezeichnung nicht-kondensierte koagulierte Zone und hämorrhagische Nekrose sind mit der angenommenen Nekroseorganisation aus der Übergangszone in Einklang zu bringen. Ebenso kann die Entwicklung der nicht-nekrotischen Inflammationszone aus den äußeren Teilen der Übergangszone angenommen werden.

Die dargestellten Ergebnisse sind kongruent zu dem, was an der Leber beschrieben wurde. Es ließ sich an der Leber ebenfalls eine zonale Schichtung der laserinduzierten Nekrose in eine den Applikator umgebende Zone, eine Zone der Koagulationsnekrose und eine Übergangszone finden [104,105,106,107]. Filler et. al. werteten an der Leber die Übergangszone elektronenmikroskopisch aus und sahen in den an das gesunde

Parenchym angrenzenden Gebieten leichtere Zellschädigungen als in zentralen Bereichen [104]. Germer et. al. führten zur Untersuchung der Vitalität der Zellen in der Übergangszone einen histochemischen Nachweises mitochondrialer Aktivität durch die NADPH-Dehydrogenase durch. Sie sahen mittels dieser Methode eine meist scharfe Grenze zwischen letal geschädigten Bereichen und vitalen Bereichen der Übergangszone [107].

Die Organisation einer Nekrose ist ein aktiver Prozess, das volle Ausmaß einer Nekroseausdehnung ist gewebeabhängig nach 24 – 72 h zu sehen [134]. Speziell an der Lunge konnten Cole und Wolfe die Veränderung in der Ausdehnung der Nekrose zeigen, was auch aus einer Studie von Brenner hervorgeht [135]. Cole und Wolfe beschrieben eine sichtbare Vergrößerung der nekrotischen Zone nach Laseranwendung an der Lunge innerhalb der ersten beiden Wochen postinterventionell gegenüber den sofort sichtbaren Effekten, sowie eine darauffolgende Verkleinerung der vernarbenden Struktur [138].

Die in der hier vorliegenden Studie beschriebene Übergangszone war also in den Anfang einer Nekroseorganisation einzuordnen und gab nicht die maximale Nekroseausdehnung wieder. Fielding et. al., die frühestens am 3. postinterventionellen Tag die Ausdehnung der Nekrose bestimmten, sahen auch demzufolge wesentlich größere Läsionen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 12 mm an der Ratte [42].

Klinisch ist die Dynamik der Nekroseorganisation nach Laserinduzierter Thermotherapie insofern problematisch, als dass die Therapieüberwachung während der Laserapplikation genaue Informationen über die Ausdehnung des vollständig abladierten Areals liefern muss. In einer Studie über die Korrelation magnetresonanztomographischer Bilder mit histologischen Untersuchungen nach LITT an der Leber wiesen Bremer et. al. auf diese Problematik hin: “ It can therefore be speculated that the transitional zone will partly exhibit signs of tissue necrosis in an in vivo setting over time; however, it is save to assume that cells.....may potentially give rise to local tumor recurrence.” [129]. Bremer et. al. werteten demzufolge im Gegensatz zu Fielding et. al. nur die Nekrosezone, nicht aber die Übergangszone als komplett abladiertes Gewebe. Vogl nannte in diesem Zusammenhang den Entnahmezeitpunkt der Gewebeproben als einen der möglichen Unsicherheitsfaktoren für eine akkurate Erfassung der Läsion [139].

Somit lässt sich in bezug auf die hier vorgestellten Untersuchungen direkt postinterventionell sagen, dass eine in der zeitlichen Entwicklung eher kleine Nekrosezone beschrieben wurde, die die sicher abladierten Gewebeanteile erfasste. Die Übereinstimmung des makroskopisch sichtbaren Läsionsareals mit der histologischen Nekrosezone unterstützen die Genauigkeit der Ausdehnungsbestimmung.

5.3.5. Methodische Einschränkungen

Auch bei den histologischen Untersuchungen sind Einschränkungen in der Aussage vor allem durch die geringe Fallzahl gegeben. Die Überlegungen, die zur Nekroseentwicklung angestellt wurden, basierten auf den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, es wurde in der vorliegenden Studie nicht eigenhändig die Entwicklung der Nekrose im zeitlichen Verlauf untersucht. Die Färbemethoden waren so gewählt, dass Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen möglich waren. Verschiedentlich konnte gezeigt werden, dass Färbungen, die die mitochondriale Aktivität von Zellen nachweisen, genauer in der Erfassung der Thermonekrosen sind [107, 126].

5.4. Schlussfolgerungen

Im Rahmen eines steigenden Interesses an In-situ-Ablationsverfahren an der Lunge wurden in der vorliegenden Studie Versuche zur Laserinduzierten Thermotherapie durchgeführt. Für eine validierte klinische Anwendung wurde erstmals untersucht, wie sich die Beziehung zwischen applizierter Energie und induzierbaren Läsionsgrößen an der Lunge verhält. Die Erstellung der Dosis-Wirkbeziehung mit einem Punktionssystem aus der intraoperativen Anwendung und einem Punktionssystem aus der perkutanen Anwendung ergab folgende Schlussfolgerungen:

Bei beiden Punktionssystemen zeigte sich bei zunehmender applizierter Leistung ein plateauförmiger Kurvenverlauf, das heißt eine weitere Steigerung der Leistung führte nicht zu einer weiteren Steigerung der Läsionsgröße. Die Karbonisationswahrscheinlichkeit des Gewebes war an der Lunge hoch. Karbonisationen sind klinisch unter der Annahme einer geringeren Vorhersagbarkeit der Läsionsgröße zu vermeiden. Dabei ist es dienlich, Leistungsstufen zu wählen, bei denen maximale Läsionsvolumina erreicht werden, die Gefahr ausgedehnter Karbonisationen jedoch gering ist. Damit konnte für das intraoperative System ein Optimum von 25 Watt angegeben werden. In diesem Leistungsbereich war die Beeinflussung der Läsionsgröße über die Wahl der Applikationsdauer hoch. Das Optimum für das perkutane System lag bei 20 Watt. Höhere Leistungen führten zu ausgedehnten Karbonisationen, sowie ab einer Leistung von 28 Watt zu einer thermischen Zerstörung des Punktionssystems.

Weiterhin wurde ein Tiermodell zur Untersuchung der geweblichen Reaktion auf die Lasertherapie entwickelt. Das Kleintiermodell an der Ratte beinhaltete ein offen chirurgisches Vorgehen in Intubationsnarkose. Es stellte sich heraus, dass es am geeignetsten war, den linken Oberlappen der Tiere mit der Bare-Fiber direkt zu punktieren. Es wurde eine Applikationsdauer von 2 Minuten bei 2 Watt Leistung vorgeschlagen. Karbonisationen traten bei diesen Versuchen regelmäßig auf, sie müssen im Tierversuch zu histologischen Untersuchungen nicht vermieden werden. Vaporisationen ließen sich nicht vermeiden, es konnte jedoch in ausreichendem Masse Proben für gewebliche Untersuchungen gewonnen werden. Damit erschien das entwickelte Tiermodell für Studien zur Reaktion der Lunge auf die Laserinduzierte Thermotherapie geeignet.

Die vorgenommenen histologischen Untersuchungen direkt postinterventionell nach Laserapplikation demonstrierten den Aufbau der abladierten Areale aus einer Zone des Substanzdefektes, einer Karbonisationszone, einer Nekrosezone und einer Übergangszone. Durch den Entnahmezeitpunkt direkt nach Laserapplikation war in der Übergangszone die Nekroseentwicklung als nicht abgeschlossen zu werten. Es war zu erwarten, dass in Bereichen dieser Zone nicht kompensierbare subletale Zellschädigungen eingetreten waren, in anderen Bereichen dieser Zone vitale Zellen bestehen bleiben konnten. Somit war die Wertung der Übergangszone als abladiertes Areal im Sinne einer sicheren Anwendung bei tumortragendem Gewebe nicht zu empfehlen.

Ausblickend ist insbesondere dem Aspekt der genauen Vermessung der abladierten Gewebeareale für eine sichere Anwendung zukünftig Rechnung zu tragen. Studien über die Korrelation des histologischen Aufbaus des lasergeschädigten Gewebes mit den Informationen der bildgebenden Technik sind am Ende einer solchen Arbeit als wünschenswerter Schritt zu nennen.