

Aus der Klinik für Neurochirurgie
Der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

LASER ULTRASOUND SURGICAL THERAPY (LUST)
Erste In vitro- und Ex vivo-Untersuchungen in der Neurochirurgie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Marco Danne
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. O. Süss
 2. Prof. Dr. med. T. A. Pietilä
 3. Prof. Dr. med. H. J. Meisel

Datum der Promotion: 09. September 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	7
1.1	Historischer Überblick	7
1.2	Laserverfahren	8
1.3	Cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA)	9
1.4	Ansatz für die Entwicklung einer Gerätekombination	10
2	Fragestellung	12
3	Material und Methoden	12
3.1	Gerätebeschreibung	13
3.1.1	Technische Daten	16
3.2	Methode zur Untersuchung am Rinderhirn	17
3.2.1	Lasereinsatz	18
3.2.2	Einsatz des Ultraschall-Zertrümmerers	18
3.3	Methode zur Untersuchung der Interaktion zwischen Laserapplikation und Erythrozytenkonzentrat	19
3.4	Methode zur Ex vivo-Untersuchung von menschlichem Hirntumorgewebe	21
3.5	Statistische Überlegungen	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Ergebnisse aus den Untersuchungen am Rinderhirngewebe	28
4.1.1	Wirkung des Laser-Einsatzes am Rinderhirngewebe	28
4.1.2	Wirkung der Leistung des Ultraschall-Zertrümmerers am Rinderhirn	29
4.1.3	Gerätespezifische Betrachtungen nach den Untersuchungen am Rinderhirn	30
4.2	Ergebnisse der Laser-Behandlung von Erythrozytenkonzentrat	33
4.3	Ergebnisse der Ex vivo-Untersuchungen an menschlichem Hirntumorgewebe	36
4.3.1	Ergebnisse der Laser-Applikation	36

4.3.1.1	Behandlung der Meningeome	36
4.3.1.2	Behandlung der Gliome	38
4.3.1.3	Behandlung der cerebralen Metastase	39
4.3.1.4	Zusammenfassung der makroskopischen Befunde	40
4.3.1.5	Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung	41
4.3.2	Ergebnisse zur Wirkung des Ultraschall-Zertrümmerers	43
4.3.2.1	Ergebnisse zur Ultraschall-Zertrümmerungsleistung an nicht-koaguliertem Hirntumorgewebe	43
4.3.2.2	Ergebnisse zur Ultraschall-Zertrümmerungsleistung an koaguliertem Hirntumorgewebe	44
4.3.2.3	Ergebnisse der 1 cm ³ - Zertrümmerungs-/Aspirationsuntersuchung	45
4.3.2.4	Ergebnisse der zusätzlichen Laserexperimente am Gewebedetritus	46
5	Diskussion	47
5.1	Funktionsprinzip und Einsatzgebiet des Nd:YAG-Lasers in der Neurochirurgie	47
5.2	Funktionsprinzip und Einsatzgebiet des CUSA in der Neurochirurgie	48
5.3	Beurteilung des Entwurfs eines kombinierten Laser-Ultraschall-Zertrümmerungsgerätes	49
5.4	Diskussion der Ergebnisse der Vorversuche am Rinderhirn	50
5.4.1	Beurteilung der Laser-Wirkung am Rinderhirn	51
5.4.2	Bewertung der Ultraschall-Wirkung am Rinderhirn	52
5.4.3	Diskussion des technischen Aufbaus von Glasfaserspitze und der Spül- / Saug-Drainage	52
5.5	Diskussion der Ergebnisse der Laser-Koagulation von Erythrozytenkonzentrat	53
5.5.1	Diskussion der Untersuchungsergebnisse der Laserwirkung auf Vollblut	53
5.5.2	Diskussion der Untersuchungsergebnisse der Laserwirkung auf verdünntes Vollblut	54
5.6	Diskussion der Ex vivo-Untersuchungsergebnisse an menschlichem Hirntumorgewebe	56

5.6.1	Beurteilung der Laserleistung bei der Ex vivo-Untersuchung an Hirntumoren	56
5.6.1.1	Diskussion der Ergebnisse der Laserleistung an Meningeomen	56
5.6.1.2	Diskussion der Ergebnisse der Laserleistung an Gliomen	56
5.6.2	Diskussion der Ergebnisse der Ultraschall-Zertrümmerungsversuche	60
5.6.2.1	Beurteilung der Ultraschall-Zertrümmerungsleistung an Meningeomen	60
5.6.2.2	Beurteilung der Ultraschall-Zertrümmerungsleistung an Gliomen	61
5.6.3	Zusammenfassung der Diskussion des Ex vivo Laser- bzw. CUSA-Einsatzes an menschlichen Hirntumoren	62
5.7	Diskussion der technischen Besonderheiten des Laser-CUSA- Systems im Rahmen der Verwendung bei den drei durchgeführten Experimentgruppen	63
5.7.1	Verhalten im Bereich der Rinderhirn-Experimente	63
5.7.2	Verhalten im Bereich der Ex vivo-Experimente an menschlichem Hirntumorgewebe	63
5.8	Diskussion der Handling-Eigenschaften	65
5.8.1	Handling des Handstücks	65
5.8.2	Größe und Gewicht des Handstücks	65
5.8.3	Abwinkelung bzw. Kröpfung des Handstück-Vorbaus	66
5.8.4	Handling des Systems beim Austausch einzelner Gerätekomponenten	67
5.9	Sterilisation, Verpackung und Transport	67
5.10	Subjektive Einschätzung des bedienenden Personals	68
5.10.1	Akzeptanz bei den Ärzten	68
5.10.2	Akzeptanz bei den Operationsschwestern / -pflegern	68
5.11	Zusammenfassung und Ausblick auf mögliche Weiterentwicklungen	69
6	Zusammenfassung	70
7	Literaturverzeichnis	72

8	Lebenslauf	81
9	Publikationsliste	85
10	Selbständigkeitserklärung	86
11	Danksagung	87

1 Einführung

In der Neurochirurgie steht der Operateur vor allem im Bereich der Tumorchirurgie vor dem Problem, dass Hirngewebe sich wesentlich von anderen Gewebearten unterscheidet. Aufgrund der hohen Gewebeempfindlichkeit von Nervenzellen kommt es bei operativen Eingriffen in erster Linie auf funktionserhaltendes, gewebeschonendes Operieren an, d.h., eine Tumorentfernung mit tumorfreiem Randsaum ist nicht möglich, funktionelle Areale müssen erhalten bleiben und eine effiziente Blutstillung ist zwingend erforderlich. Da sowohl das gesunde Hirngewebe als auch das cerebrale Tumorgewebe meist durch viele kleine Blutgefäße versorgt wird, ist eine Blutstillung durch Ligaturen oder großflächige thermische Koagulation nicht möglich. Um einerseits eine effektive Blutstillung zu erreichen, andererseits aber eine Destruktion von gesundem, funktionellem Hirngewebe zu vermeiden, bedarf es einer minimalinvasiven Art der Blutstillung.

1.1 Historischer Überblick

Noch am Anfang des 20. Jahrhunderts bedeutete eine übermäßige Blutung bei einer operativen Entfernung von cerebralem Tumorgewebe meist den sicheren Tod. In der Folge wurden optische Hilfsmittel mit Lupeneffekt entwickelt. Zunächst wurde eine Lupenbrille operativ eingesetzt. Um eine zusätzliche Vergrößerung zu erreichen, entwickelte Nylén in Stockholm an der dortigen HNO-Klinik unter Holmgren das erste Operationsmikroskop mit 10- bis 15facher Vergrößerung, das 1921 erstmals in der Otochirurgie zum Einsatz kam. Somit kann Nylén als Begründer der Mikrochirurgie angesehen werden [Nylén, 1924 und Brawanski, 2001]. In den folgenden Jahrzehnten wurden die technischen Voraussetzungen durch HNO-Kollegen aus den USA, Kanada, Großbritannien und nach dem Krieg auch aus Deutschland weiterentwickelt, so dass auch die Indikationen für den Einsatz von Operationsmikroskopen ausgeweitet werden konnten.

In der Neurochirurgie hingegen wurde das Operationsmikroskop erst recht spät – in den 60er Jahren – eingesetzt, da die mikrochirurgische Blutstillung mangels entsprechender Instrumente zunächst ein Problem darstellte [Yasargil, 1967]. Erst mit der Weiterentwicklung der bipolaren Koagulationspinzette durch Malis aus New York [Malis,

1967] , basierend auf dem Modell von Greenwood aus den 40er Jahren [Greenwood, 1940], wurde eine mikrochirurgische Blutstillung des in der Regel stark durchbluteten Hirn- und Tumorgewebes möglich.

Durch zahlreiche Verbesserungen der technischen Voraussetzungen und der Entwicklung optimaler mikrochirurgischer Instrumente hielt das Operationsmikroskop in den Folgejahrzehnten auch Einzug in die periphere, vaskuläre und spinale Neurochirurgie, wesentlich vorangetrieben durch Yasargil [Chou, 1963; Pool/Colton, 1966; Rand, 1967; Drake, 1965; Millesi, 1973; Samii, 1972; Jannetta, 1967; Hardy, 1965; Kurze, 1964; Rhoton, 1974; Pait, 1977; Seeger W 1980; Donaghy, 1995; Miehle, 1996].

Um die mikrochirurgische Tumorentfernung in der Neurochirurgie entsprechend weiter zu optimieren, haben sich in den letzten Jahren zwei weitere Technologien etabliert: der Laser zur Gewebetrennung und Gewebekoagulation und der CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator) zur Gewebedestruktion und –entfernung mittels Ultraschall [Schöche, 1986]. Weitere erfolgreiche Einsatzgebiete gibt es in nahezu allen chirurgischen Bereichen: Abdominalchirurgie [Harford, 1987], Laparoskopie [Wetter, 1992], Gynäkologie [Deppe, 1988], Urologie [Addonizio, 1984], HNO [Gillespie, 1988] und Ophthalmologie [Kelman, 1967].

1.2 Laserverfahren

Der Einsatz von Lasern zur Koagulation von Gewebe hat in der Neurochirurgie bisher keine breite Anwendung erfahren. Dies liegt in den spezifischen Gefahren der nach wie vor nicht genau kontrollierbaren thermischen Umgebungswirkung der applizierten Laserenergie begründet. Das heißt, es besteht die Gefahr, dass durch die Abgabe von thermischer Energie benachbarte, eloquente Hirnareale oder Gefäße geschädigt werden, ohne dass dies bemerkt wird. Gleichwohl finden sich einzelne sinnvolle Einsatzgebiete, die jedoch verglichen mit den konventionellen Operationsmethoden keine zahlenmäßig bedeutende Rolle spielen [Müller, 1988; Ringelhan, 1988; Berlien, 1989].

Laser finden in der Neurochirurgie derzeit dann ihre Anwendung, wenn geringe Gewebemengen abgetragen werden sollen, ohne das darunter liegende Gewebe

mechanisch zu beeinflussen. Einsatzgebiete sind vor allem die Rückenmarks-Chirurgie und die Chirurgie an der Schädelbasis. Die Behandlung kann kontaktlos und auf engstem Raum, gegebenenfalls endoskopisch erfolgen [Müller, 1991; Menovsky, 1996; Yroslavsky, 2002].

Nachteilig wirkt sich aus, dass ein erheblicher Aufwand an Geräten und an Materialien (Auf- und Abbau, Laserschutzbrillen für alle Beteiligten, zusätzliche Handstücke mit steifen Zuleitungen am OP Tisch) besteht. Eine besondere Umrüstung des Operationssaales hat stattzufinden, inklusive TÜV-Abnahme. Es sind gesonderte Zulassungsverfahren für die anwendenden Kollegen notwendig. Die abgetragenen Substratmengen sind jeweils sehr gering.

1.3 Cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA)

Bei derzeit handelsüblichen Ultraschall-Zertrümmerungs-Absauggeräten wird eine metallene Spitze, üblicherweise aus Titan, mit hoher Frequenz in Richtung der Kanülen-Längsachse bewegt. Sie überträgt dadurch mit ihrem scharfkantigen Rand die Bewegungsenergie auf das Gewebe. Dieses wird zertrümmert und durch das Innere der hohlen Metallspitze abgesaugt [Tamm, 1958; Mason, 1958; Slobotnik, 1978].

In der Neurochirurgie werden Geräte dieser Art überall dort eingesetzt, wo es wichtig ist, große Gewebevolumina, üblicherweise große Tumoren, zügig zu entfernen, ohne Zug oder Druck auf das umliegende Gewebe auszuüben. Typischerweise wird das Instrument zur Operation von Gliomen, Meningeomen und Metastasen eingesetzt. Als Vorteil eines Ultraschall-Zertrümmerers wird in erster Linie die hohe Gewebe-Abtragsrate (ca. $1\text{cm}^3 / 20\text{ s}$) angesehen. Weitere Vorteile ergeben sich im Umgang mit zerfließlichen oder anderweitig schwer zu entfernenden Gewebearten. Ein prinzipieller, in der Praxis jedoch nur unzureichend nutzbarer Vorteil ergibt sich daraus, dass die schnell schwingende Aspirationskanüle größere Gefäße nicht verletzen soll [Müller, 1990].

Der Vorteil dieser Technik ist also vor allem ein Zeitvorteil bei der Operation. Die Operationszeit kann sich durchaus um mehr als 50% verringern. Die Zeitersparnis ist ein wichtiges Argument zur Erreichung besserer Operationsergebnisse [Desinger, 1996].

Ein Nachteil ist, dass durch den Einsatz dieser Technik kleine Gefäße an der Präparationszone eröffnet werden, und dies zu einer profusen Blutung führt. Daraus resultiert die Notwendigkeit einer umfassenden Blutstillung nach jeweils kurzen Einsatzzeiten des Ultraschall-Zertrümmerers. Diese Blutstillung nimmt in aller Regel sehr viel Zeit in Anspruch, und so wird der prinzipielle Zeitvorteil zunichte gemacht. Werden bei einem gut durchbluteten Tumor innerhalb von 5 min ca. 3 cm³ Gewebe abgetragen, so kann die Blutstillung durchaus 10 min betragen [Cimino, 1996].

Ein weiterer Nachteil ist der häufig umständliche, zeitraubende und durch die zahlreichen Einmal-Artikel auch teurere Aufbau des Gerätes. Zum Aufbau bisheriger Geräte sind eine Wasserzuleitung, eine Wasserableitung und ein Kabel für die Energieübertragung notwendig. Dadurch ergibt sich ein Kabelbündel von ca. 1,5 cm Dicke. Dies ist bei weitem das schwerste und aufgrund der Kabel auch unhandlichste Instrument in der Neurochirurgie. Aus diesem Grund und wegen der oben ausgeführten nur bedingt erzielbaren Zeitersparnis wird das Gerät in seiner jetzigen Form und mit seinen jetzigen Eigenschaften von zahlreichen Kollegen abgelehnt.

1.4 Ansatz für die Entwicklung einer Gerätekombination

Neben dem gezielten, d.h. nach anatomischen und funktionellen Gegebenheiten ausgerichteten, gewebeschonenden Operieren gibt es in der Neurochirurgie weitere bedeutende Parameter, die zum Erfolg einer Operation beitragen können. Dieses sind eine kurze Operationszeit, einfache und damit sichere Operationsabläufe sowie gute Funktionalität der eingesetzten Instrumente und Techniken, was auch unter ökonomischen Gesichtspunkten wünschenswert erscheint.

Mit den bisherigen CUSA-Geräten könnte aufgrund der hohen Gewebeabtragungsraten die Operationsdauer deutlich verkürzt werden, sofern es nicht zu den diffusen Blutungen käme, die eine langwierige Blutstillung zur Folge haben. Um diesen Nachteil aufzuheben, wäre es sinnvoll, eine gleichzeitige und wenn möglich auf Gefäße beschränkte Koagulationswirkung zu erzielen. Hierzu kommt bislang nur eine Bipolarpinzette in Betracht. Der Einsatz der Bipolarpinzette ist zwar einfach, allerdings führt der ständige Wechsel der Instrumente ebenfalls zu keiner Verkürzung der

Operationsdauer. Eine Kombination dieser Instrumente ist aus technischen Gründen ebenfalls nicht möglich.

Somit ergab sich die Vorstellung, einen Laser zur Koagulation einzusetzen in Kombination mit einem Ultraschall-Zertrümmerer zur gleichzeitigen Gewebeabtragung. Mit einem derartigen Gerät könnten erstmals die Vorteile beider Techniken kombiniert werden unter Minimierung der jeweiligen Nachteile. Sollte es so möglich werden, Tumorgewebe bzw. die darin enthaltenen Gefäße mit dem Laser vorab zu koagulieren und sie dann wenige Sekunden später abzutragen, können sowohl der bisweilen auftretende erhebliche Blutverlust als auch die Operationszeit deutlich eingeschränkt werden. Da es sich häufig um ältere Patienten handelt, wären beide Parameter wesentlich mit einer Verbesserung des Operationsausgangs verknüpft und könnten die operationsbedingte Mortalität senken.

Wünschenswert wäre ein Gerät, welches folgende Eigenschaften in sich vereint: eine hohe Abtragsrate (ca. $1 \text{ cm}^3 / 20 \text{ s}$) in Kombination mit einer gezielten und schnellen Koagulation von Gefäßen an der Abtragungsoberfläche. Das Gerät sollte einfach in der Handhabung sein.

Ein solches Gerät wurde von den Mitarbeitern der LMTB (Laser- und Medizintechnologie gGmbH, Berlin) und der Firma Aesculap, Tuttlingen entwickelt. Die Testung erfolgte im Rahmen des BMBF-Forschungsprojektes „Untersuchung zur Dosimetrie der kombinierten Anwendung von NIR-Laserstrahlung und niederfrequentem Ultraschall sowie Aufbau einer Wirkungsregelung“ [Desinger 1999]. Durch In vitro- und Ex vivo-Untersuchungen soll nun eine erste klinische Einschätzung des "Laser-CUSA" aus neurochirurgischer Sicht gewonnen werden.

2 Fragestellung

Aufgrund der vorangestellten Überlegungen ergaben sich für die Durchführung der klinischen Testung folgende Arbeitshypothesen:

1. Die technische Zusammenführung aus laseroptischem System und Ultraschall-Zertrümmerer in einer physikalischen Einheit ergibt ein funktionierendes und einsetzbares Gesamtsystem.
2. Diese genannte Gerätekombination ist in der Lage, zusätzliche Anwendungsfelder zu erschließen.
3. Die Anwendungskonfiguration Lasereinsatz vor der Ultraschallverwendung ist sinnvoll.
4. Die Anwendungskonfiguration Ultraschalleinsatz vor Laserverwendung erzielt die besten Ergebnisse.
5. Das Handling des Gesamtsystems ist geeignet für den Einsatz in der Neurochirurgie.

3 Material und Methoden

Durch ein speziell entwickeltes Studiendesign dient diese experimentelle Arbeit zur klinischen Testung und Weiterentwicklung des Laser-CUSA. Zur Datenerhebung wurde ein eigenständiges standardisiertes Untersuchungsprotokoll erstellt. Gegenstand der Untersuchungen war die Erprobung des o.g. Systems in vitro am Rinderhirngewebe hinsichtlich der generellen Einsetzbarkeit.

Zur besseren Einschätzung der Koagulationswirkung des eingesetzten Lasers sind Untersuchungen mit humanem Erythrozytenkonzentrat durchgeführt worden.

In Ex vivo-Untersuchungen am exstirpierten Hirntumorgewebe verschiedener Entitäten sollten Abtragungsrate und Koagulationswirkung bestimmt werden.

Weiterhin sind die Handling-Eigenschaften des Instrumentariums untersucht worden.

3.1 Gerätebeschreibung

Das System stellt eine Kombination der bekannten CUSA-Technik (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator) mit einem Nd:YAG-Laser dar. Dadurch ist es möglich mit Hilfe des Leistungultraschalls Gewebe zu fragmentieren und dieses abzusaugen sowie simultan mit dem Laser zum Zwecke der Blutstillung zu koagulieren, ohne das Instrument wechseln zu müssen.

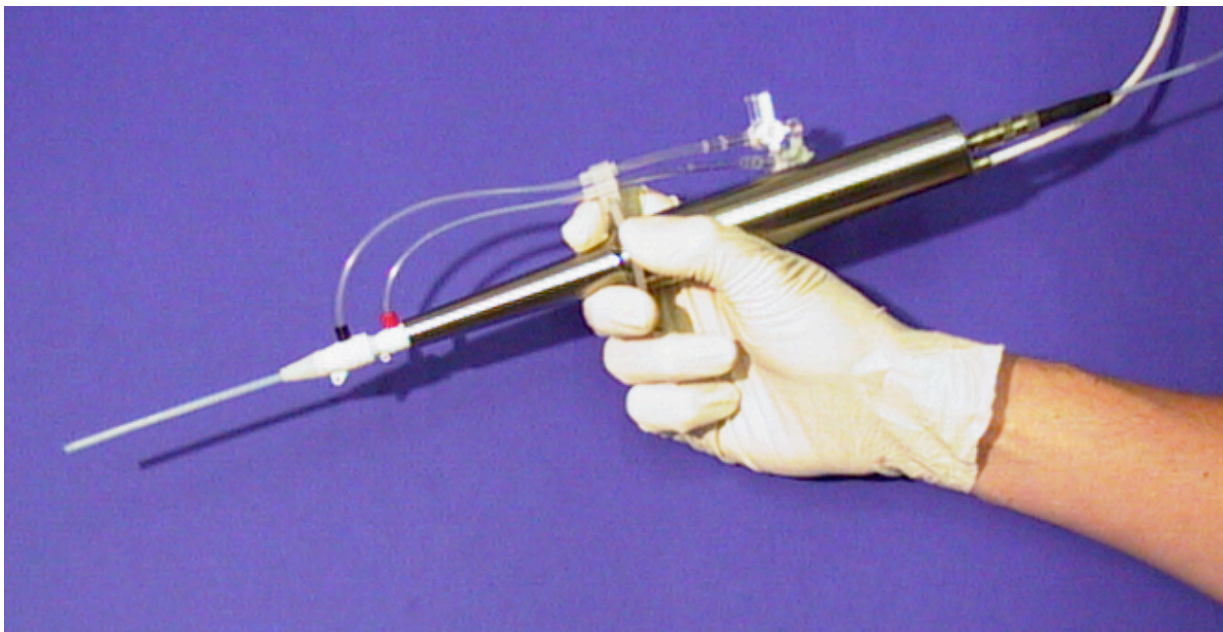


Abb. 1: Handstück des Laser-CUSA

Den Kern des Systems bildet der eigentliche Applikator, der als Handstück vom Anwender eingesetzt werden kann (Abbildung 1). Darin befindet sich ein piezoelektrischer Ultraschallwandler. Die Besonderheit besteht darin, dass die Ultraschall- (US-) und die Laserenergie gemeinsam über einen flexiblen Quarzglaswellenleiter übertragen werden. Der US-Wandler wird durch einen speziellen Ultraschallgenerator angesteuert, der die Amplitude regeln kann, so dass sie auch bei Belastung durch den Gewebekontakt konstant bleibt. Zum Betrieb des Systems werden weiterhin der Laser (20 W Nd:YAG) und eine Saug-/Spüleinrichtung benötigt.

Das System besteht aus dem Ultraschallgenerator und dem Handstück, an das über eine spezielle Laseranschlusseinheit der Laser sowie die Saug-/Spüleinrichtung angeschlossen werden.

Das Handstück des Systems setzt sich aus dem Ultraschallwandler, dem Opto-akustischen-Wellenleiter, einem Schutzhorn mit Spitze sowie dem Schleusensystem und der Laseranschlusseinheit zusammen (Abbildung 2). Der Ultraschallwandler und das Schutzhorn sind für mehrfachen Einsatz konzipiert, während es sich bei den übrigen Teilen um Einwegartikel handelt.

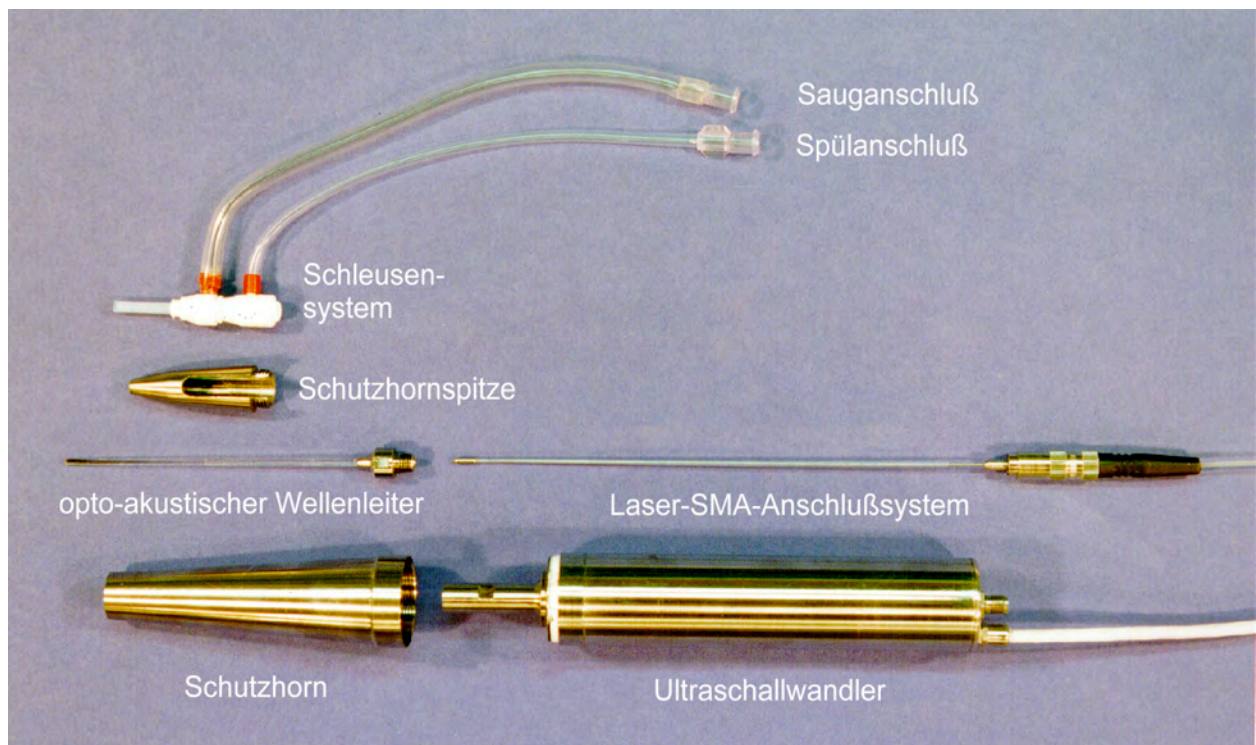


Abb. 2: Einzelteile des Handstücks

Der Ultraschallwandler befindet sich in einem abgedichteten Gehäuse aus Metall und wird mit dem Opto-akustischen-Wellenleiter über ein Gewinde verbunden. Über dem Wellenleiter sitzt das Schutzhorn, in dessen Spitze das Schleusensystem für die Saug- / Spüleinrichtung eingelegt ist. Im zusammengebauten Zustand steht das aktive Ende des Wellenleiters dann etwa einen Millimeter aus dem Schleusensystem heraus.

Das Schwingssystem wird durch den Ultraschallwandler, einem Amplitudentransformator, der aus dem Wandlergehäuse herausragt, sowie dem aufgeschraubten Opto-akustischen-Wellenleiter gebildet. Die vom Generator kommende elektrische Wechselspannung wird im Ultraschallwandler durch piezokeramische Scheiben in mechanische Energie umgewandelt, die in diesem gesamten System eine stehende Welle anregt. Die Anordnung lässt sich mit einem in Längsrichtung frei schwingenden Stab mit unterschiedlichen Segmenten vergleichen, der am Schwingungsknoten im Gehäuse gelagert ist. Die Auslenkung der entstehenden Ultraschallschwingung wird durch den Amplitudentransformator verstärkt und über ein Koppelstück auf den Opto-akustischen-Wellenleiter übertragen. Dabei handelt es sich um eine Quarz-Glasfaser, wie sie zur Laserübertragung eingesetzt wird.

Der Ultraschallgenerator stellt die für die Schwingungsanregung nötige elektrische Wechselspannung in der nötigen Höhe und Frequenz zur Verfügung (Abbildung 3). Dazu ist er mit zwei Regelkreisen ausgestattet. Über einen Detektor im Schwingssystem bestimmt er die mechanische Amplitude und Frequenz und regelt die elektrischen Größen entsprechend nach. Auf diese Weise ist gewährleistet, dass die Einheit immer im Bereich der Eigenfrequenz angeregt wird und mit der vorgewählten Amplitude schwingt.

Mit dem System ist die Anwendung eines medizinisch zugelassenen Nd:YAG-Lasers bis 20 W cw möglich. Die Verbindung mit dem Laser erfolgt über eine spezielle Laseranschlusseinheit mit einem üblichen SMA 905-Stecker. Über eine 400 µm Lichtleitfaser wird dann die Strahlung zum Handstück übertragen. Der in das Handstück einzuschraubende Teil der Anschlusseinheit führt diese Faser in einem Metallröhrchen durch den hohlgebohrten US-Wandler bis vor das Ende des Opto-akustischen-Wellenleiters. Über eine Luftstrecke von ca. 0,3 mm wird die Laserstrahlung in den Wellenleiter eingekoppelt, wodurch die Laserfaser vom Schwingssystem mechanisch getrennt ist.

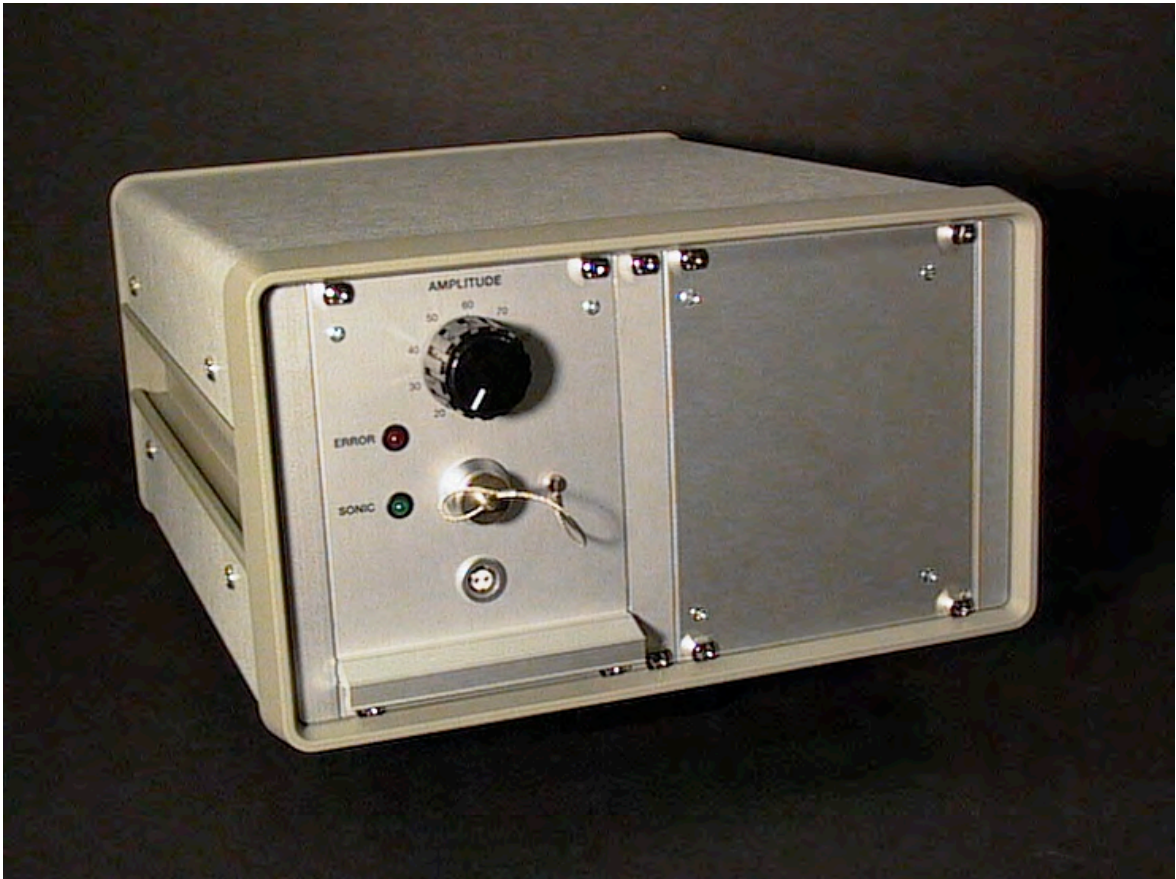


Abb. 3: Ultraschallgenerator

3.1.1 Technische Daten

Generator:

Netzanschluß	230 V~ / 50-60 Hz
Arbeitsfrequenz	29 kHz
Fangbereich der Frequenzregelung	28 - 30 kHz
Maximale Ausgangsleistung	30 W
Leerlaufleistung	12 W
Einstellbereich der Amplitude	20 - 100 %
Stromaufnahme	300 mA max.

Applikator:

Gewicht	ca. 320 g
Amplitude	26 - 70 μm
Schallgeschwindigkeit	4,5 - 13 m/s
Ultraschallaktive Fläche	2,27 mm^2
Opto-akustischer-Wellenleiter	1500/1700 μm Quarz-Quarz-Acrylat Faser

Zubehör**Laser:**

Typ	Nd:YAG cw
Wellenlänge	1064 nm
Leistung	max. 20 W
Einkopplung	SMA 905, in Quarz-Quarz-Faser, Kerndurchmesser 400 μm , NA: 0,22

Spüleinrichtung

Medium	sterile, physiologische Kochsalzlösung
Spülrate	100 \pm 20 ml/h, (z.B. Spritzenpumpe)
Anschluß	Luer-Lock, männlich

Absaugeinrichtung

Absaugdruck	780 mmHg
Absaugrate	3 l/min, (z.B. Rollenpumpe)
Anschluß	Luer-Lock, männlich

3.2 Methode zur Untersuchung am Rinderhirn

Es wurde vom Metzger (Firma Gunia, Berlin) frisches Rinderhirn, dessen biologische und medizinische Unbedenklichkeit vorher durch einen Veterinär festgestellt worden war, überlassen. Dieses wurde jeweils einer Testung mit dem Laser und einer Testung mit dem Ultraschall-Zertrümmerer unterzogen.

3.2.1 Lasereinsatz

Das Gewebe wurde mit einem Nd:YAG Laser (1064 nm) behandelt. Es wurden Laserpulse von 10 W und 15 W über 1 s, 3 s, 7 s und 15 s im Non-Contact-Verfahren auf die Gewebeoberfläche abgegeben und entsprechende Reaktionen auf der Oberfläche visuell ausgewertet und fotografisch dokumentiert. Die visuelle Einschätzung beruht hierbei auf selbstentwickelten 5 Graduierungskriterien, die Gewebeverfärbung und –effekt berücksichtigen (Tabelle 1).

	GEWEBEFARBE	GEWEBEEFFEKT
Grad 1	Ohne Veränderung	Aufwärmung bzw. kein Effekt
Grad 2	Weiß	Denaturierung von Eiweiß
Grad 3	Hellgrau	Schrumpfung
Grad 4	Dunkelgrau	Beginn Karbonisierung
Grad 5	Schwarz	Verbrennen, Verdampfen

Tab. 1: Visuelle Graduierungskriterien zur Gewebewirkung (modifiziert nach Desinger, 1999)

3.2.2 Einsatz des Ultraschall-Zertrümmerers

Bei der Überprüfung der Ultraschall-Zertrümmerer-Leistung sollten folgende Fragen geklärt werden: Erstens, ob der Ultraschall-Zertrümmerer in der Lage ist, das freigelegte Hirngewebe zu zertrümmern und zu aspirieren. Zweitens, ob der Ultraschall-Zertrümmerer in der Lage ist, das zuvor koagulierte Hirngewebe zu zertrümmern und zu aspirieren und drittens, welche Zeit benötigt wird, um 1 cm³ des heterogenen Hirn-/Gewebe gemisches zu zertrümmern und zu aspirieren.

3.3 Methode zur Untersuchung der Interaktion zwischen Laserapplikation und Erythrozytenkonzentrat

Mit dieser Untersuchung sollte geprüft werden, wie sich die reine Laserleistung des Laser-CUSA in Gegenwart von Blut verhält. Bei Vorab-Experimenten durch die LMTB-Mitarbeiter zeigte sich, dass Blutauflagerungen auf der freigelegten Tumoroberfläche die Laserwirkung ungünstig beeinflusst hatten [Desinger, 1999]. Art und Störgrößen sollten aufgeklärt werden mit der Fragestellung, ob eine Koagulation des Gewebes vor dem Einsatz des Ultraschall-Zertrümmerers zu erfolgen hat oder nach dem Einsatz desselben, wenn sich das Blut in der Tumorphöhle befindet. Um diese Frage zu klären, wurde folgendermaßen vorgegangen:

Es wurden Erythrozytenkonzentrat-Blutkonserven von der Blutbank zur Verfügung gestellt, deren Verwendungsdatum überschritten war.

Von dem Erythrozytenkonzentrat wurden jeweils Mengen von 1 cm^3 in ein Reagenzglas gefüllt. Danach wurde die Spitze des Laser-CUSA in das Blut eingetaucht und mit jeweils 10 W und 15 W über die Zeiträume 1 s, 3 s, 7 s und 15 s ein Laserbetrieb aufrecht erhalten. Die Auswertung des Ergebnisses erfolgte durch visuelle Kontrolle der Laser-CUSA Spitze (Abbildung 4).

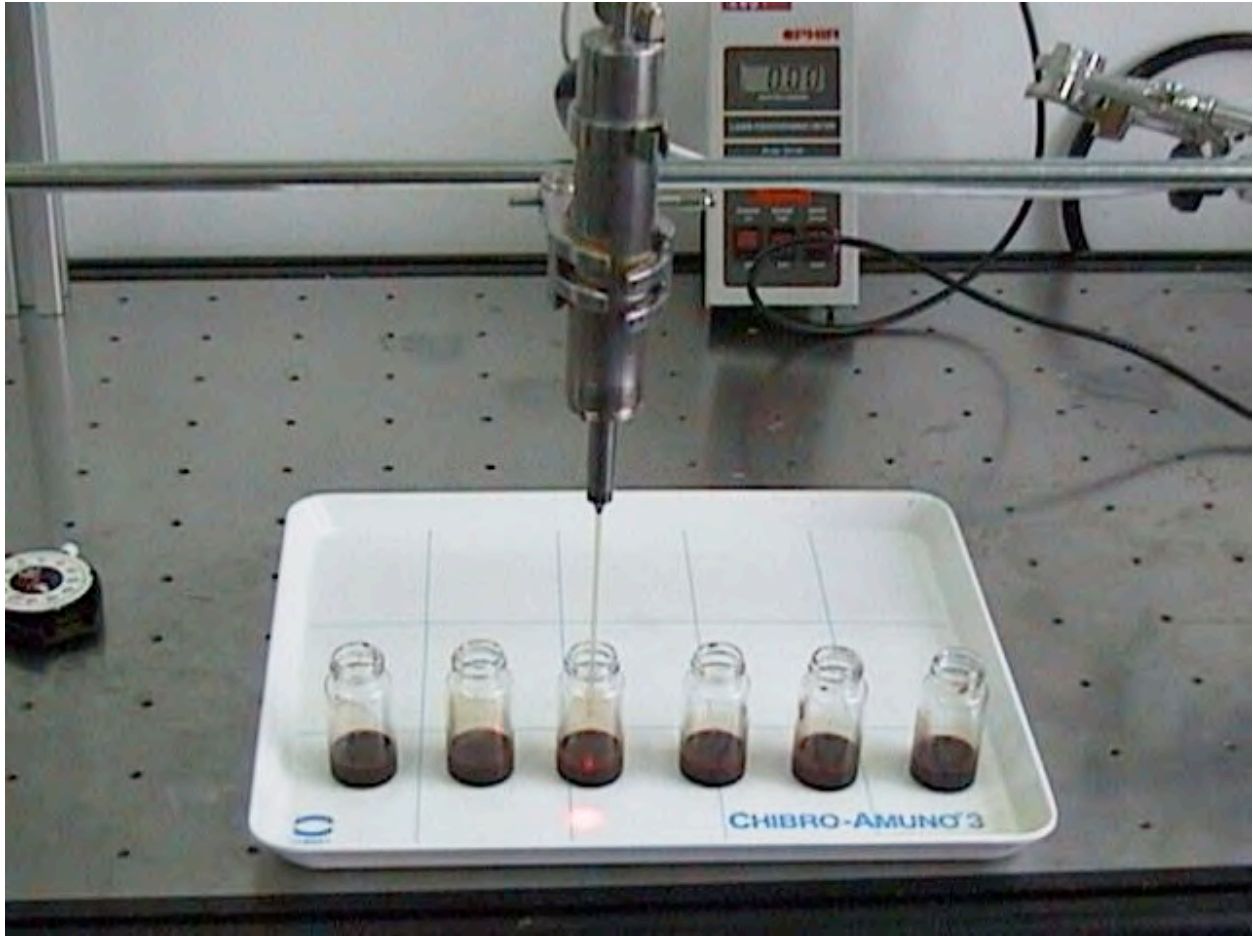


Abb.4: Versuchsplatz zur Untersuchung mit Erythrozytenkonzentrat

In einem zweiten Versuchsansatz wurde der zuvor genannte Versuch wiederholt, wobei das Erythrozytenkonzentrat mit physiologischer Kochsalzlösung zur Simulation der intraoperativ auftretenden Spülflüssigkeit in einem Verhältnis von 1: 3 gemischt wurde. Die Auswertung des Ergebnisses erfolgte wiederum durch visuelle Kontrolle der Laser-CUSA Spitze.

In einem zusätzlichen Experiment wurde ein durchsichtiger Kunststoffträger ohne Absorptionsvermögen für die benannte Laserstrahlung mit einer 1 mm dicken Schicht aus zertrümmertem Tumorgewebe, Blut und Spülflüssigkeit, wie sie physiologischerweise entsteht, beschichtet. Diese Schicht wurde mit der höchsten im Experiment verwendeten Energie, entsprechend 15 W und 15 s bestrahlt. Es wurde die Temperatur im Gemisch und auf dem Objektträger gemessen.

3.4 Methode zur Ex vivo-Untersuchung von menschlichem Hirntumorgewebe

Die hier zu beantwortende Fragestellung war die, ob sich die in Konsistenz und biomechanischem Verhalten unterschiedlichsten Hirntumoren in geeigneter Weise mit dem Laser-CUSA behandeln lassen. Diese Fragestellung basierte auf den bisherigen klinischen Erfahrungen mit Ultraschall-Zertrümmerungsgeräten, die zeigte, dass nur bestimmte Tumoren, insbesondere weiche Tumoren aus der Reihe der Gliome geeignet sind, um mit einem Ultraschall-Zertrümmerer exstipiert zu werden. Harte, von bindegewebigen Septen oder Kalk durchsetzte Tumore wie beispielsweise Meningeome eigneten sich für den Einsatz von konventionellen Ultraschall-Zertrümmerungsgeräten nur bedingt oder gar nicht. Es galt also die Frage zu klären, ob aus dem Austausch des ansonsten mechanisch wirksamen Titanröhrchens durch die hier verwendete Quarzglas-Spitze Vor- oder Nachteile bei der Zertrümmerungsleistung von Tumoren entstehen, ggf. welche Tumore dies betreffe. Ebenfalls sollte herausgearbeitet werden, bei welcher Tumor-Entität der Einsatz des hier untersuchten Laser-CUSA besonders sinnvoll sein könnte.

Die Durchführung erfolgte mittels Gewinnung mehrerer mindestens 1 cm³ großer Tumorfragmente möglichst homogener Struktur bei den operativen Tumor-Exstirpationen. Diese wurden unmittelbar nach der Exstirpation der Untersuchung unterzogen. Hierzu wurden drei Versuchsansätze gewählt:

Im ersten Versuchsansatz wurde das Gewebe auf ein trockenes Tuch gelagert, und anschließend im Non-Contact-Verfahren mittels Laserpulsen von 1 s, 3 s, 7 s und 15 s –Dauer Koagulationspunkte gesetzt. Die Leistung betrug 10 W und 15 W. Daraus ergaben sich 8 Laserexperimente (Abbildung 5).

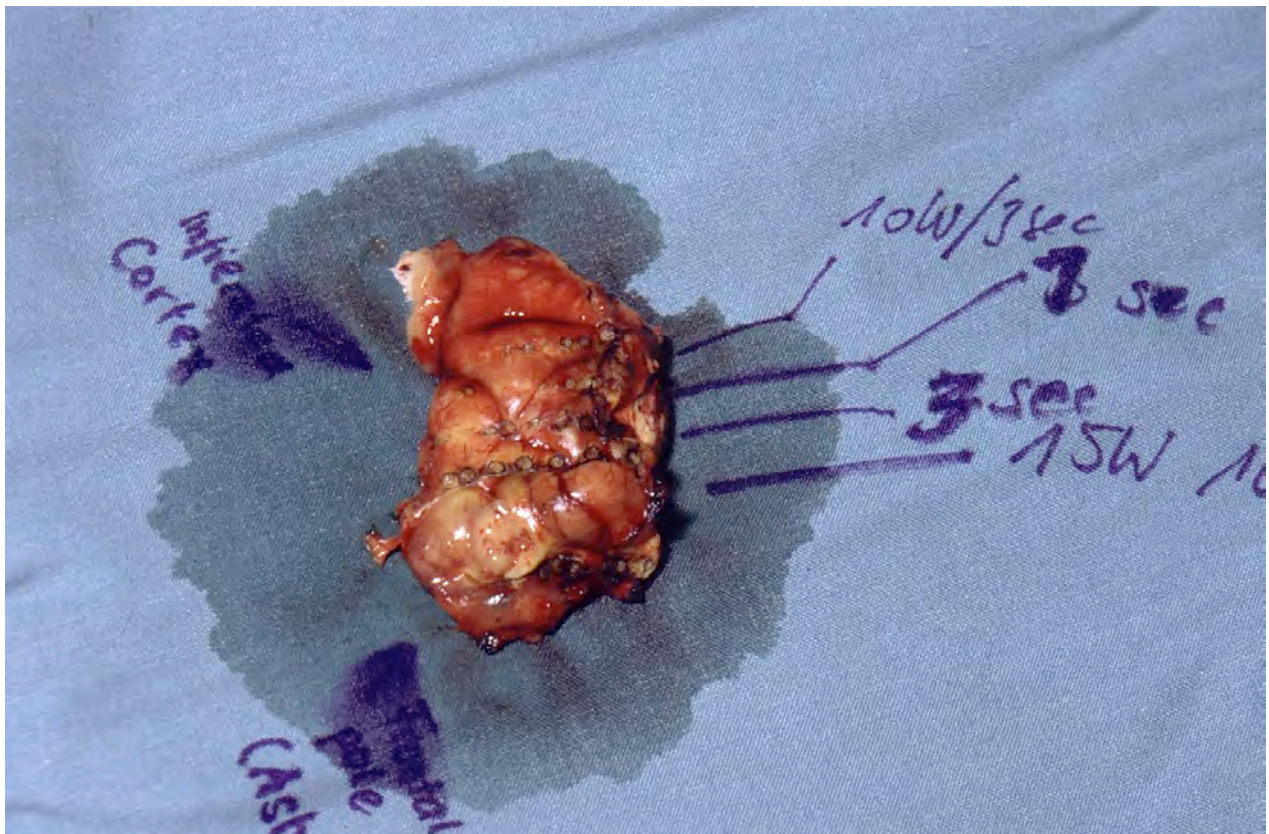


Abb.5: Versuchsansatz 1 zur Ex vivo-Untersuchung am Hirntumorgewebe

Ein zweiter Gewebeabschnitt wurde jeweils mittels Ultraschall behandelt. Dabei wurde beschrieben, ob der Laser-CUSA in der Lage ist, sowohl koaguliertes als auch nicht-koaguliertes Gewebe abzutragen und zu aspirieren und ob dabei bei bestimmten Gewebeteilen (Septen, Verkalkungen, Gefäße etc.) Probleme auftreten würden (Abbildung 6).

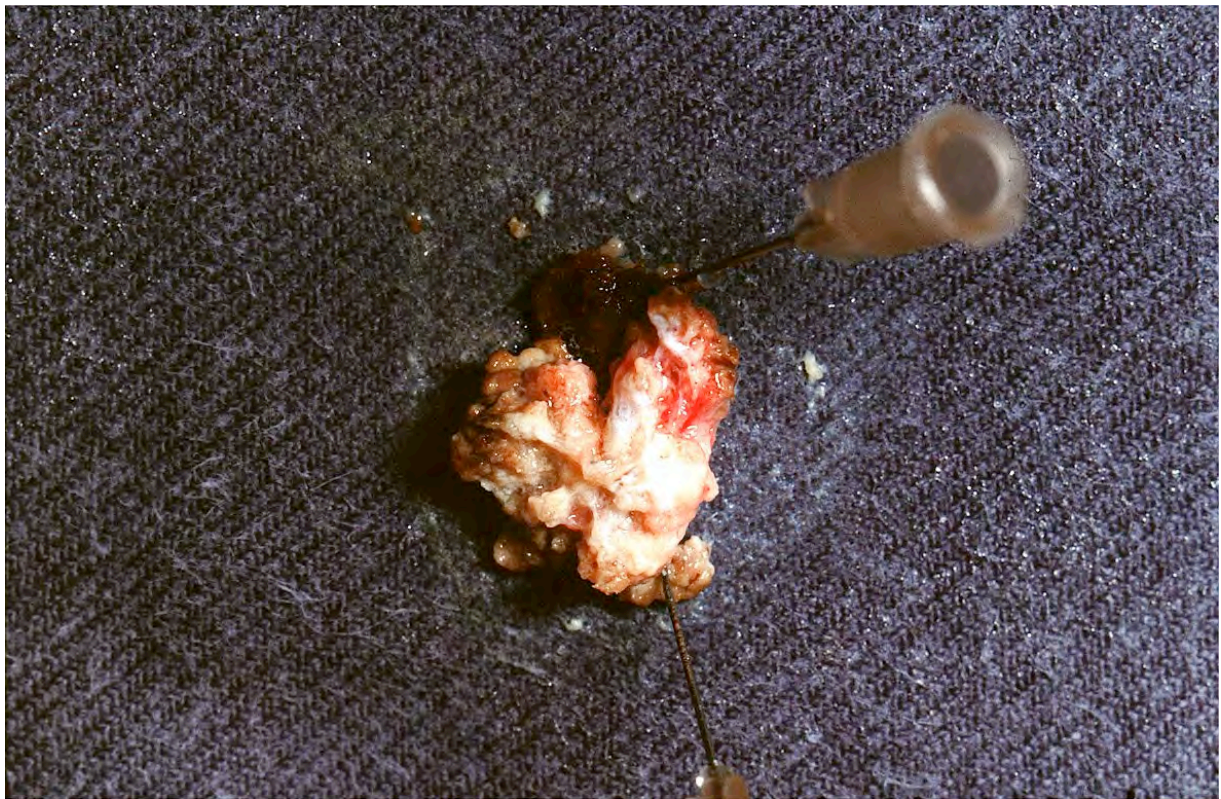


Abb.6: Versuchsansatz 2 zur Ex-vivo-Untersuchung am Hirntumorgewebe

In einer Spritze wurde ein drittes 1 cm^3 großes Tumorstück abgemessen und danach mit dem Laser-CUSA vollständig zertrümmert und aufgesaugt. Die Zeit zur Zertrümmerung von exakt 1 cm^3 wurde erfasst (Abbildung 7).

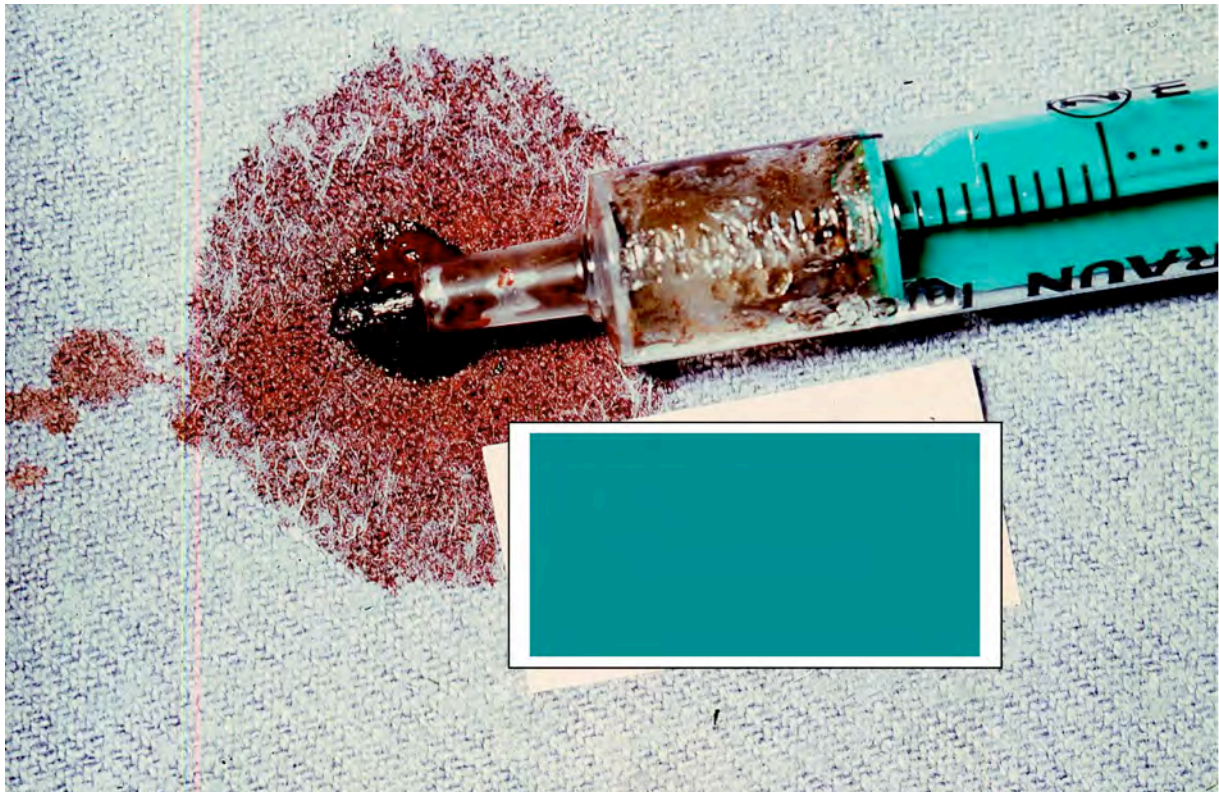


Abb. 7: Versuchsansatz 3 zur Ex-vivo-Untersuchung am Hirntumorgewebe

Zusätzlich wurden weitere 8 Laserexperimente entsprechend zuvor genannter Laserparameter durchgeführt, allerdings wurde das Tumorstück an der Oberfläche zuerst mit dem Ultraschall-Zertrümmerer behandelt, wobei der Gewebedetritus nicht abgesaugt wurde. Erst danach erfolgte der Laser-Einsatz. Es sollte untersucht werden, ob und wie weit der Laser in der Lage ist, den mit Blut vermischten Gewebedetritus zu durchdringen. Alle Versuchsansätze wurden mittels Protokoll und Fotomaterial dokumentiert (Abbildung 8).

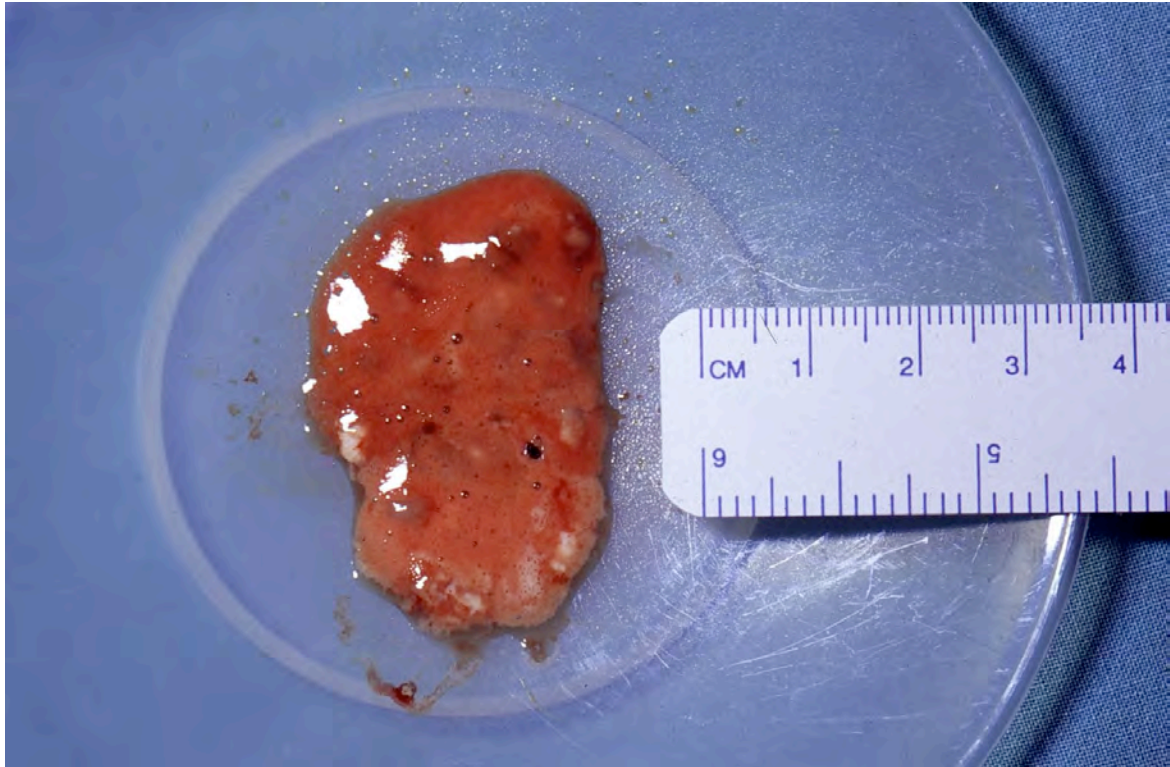


Abb. 8: Hirntumorgewebetritus nach CUSA-Behandlung

Nach der Bearbeitung wurden sämtliche Tumorstücke in 4% gepuffertem Formalin fixiert und der Neuropathologie zur Einbettung in Paraffin übergeben. Die histologischen HE-Schnitte wurden dann nach folgenden Kriterien untersucht:

- Koagulationswirkung
- Größe, ggf. Tiefe der Koagulationswirkung
- Beschreibung von Fernwirkungen, insbesondere an Kapillaren
- Gewebeverkochungen
- andere Gewebeschäden (evtl. erkennbare Einflüsse der Ultraschallbehandlung)

Die untersuchten Abschnitte der histologischen Präparate wurden ebenfalls fotodokumentiert.

Eine zusammenfassende Übersicht der einzelnen Versuchsschritte verdeutlichen folgende Flußdiagramme:

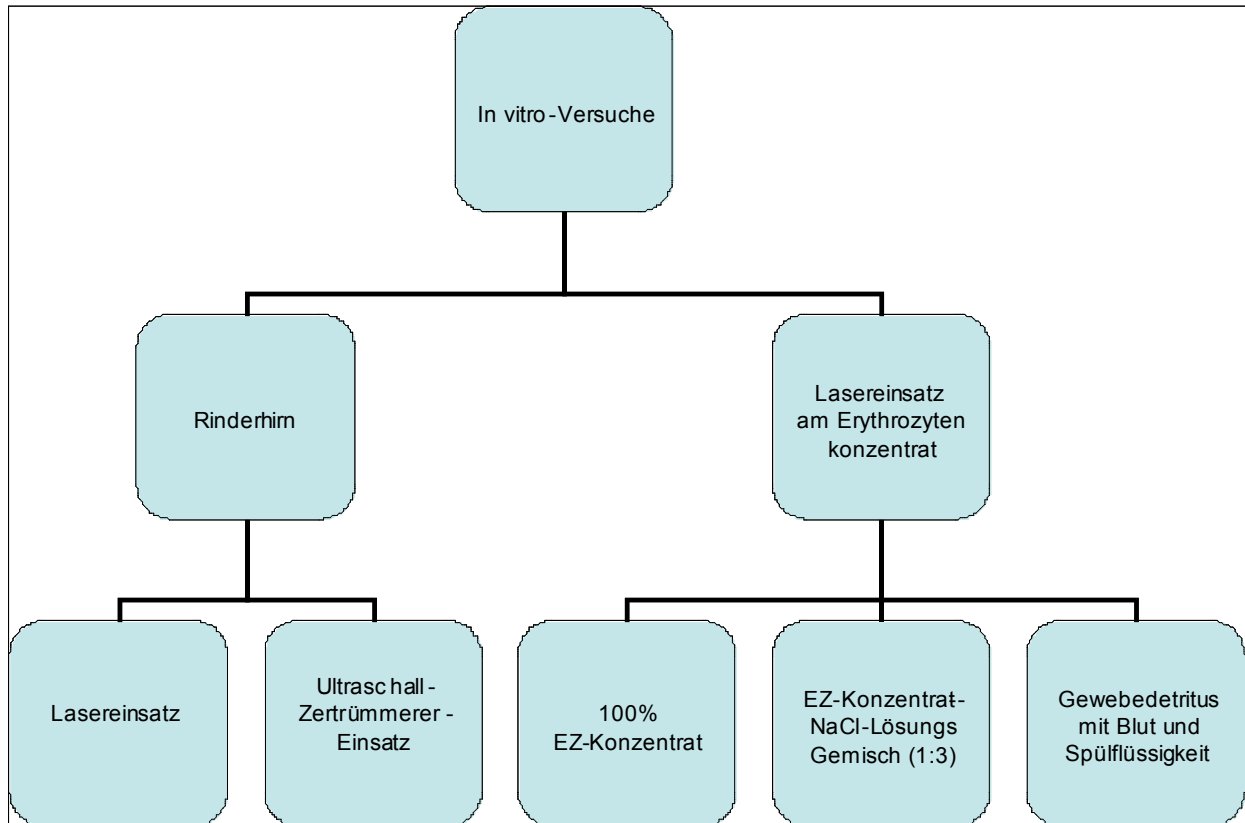


Abb. 9: Flußdiagramm zu den In vitro – Versuchen

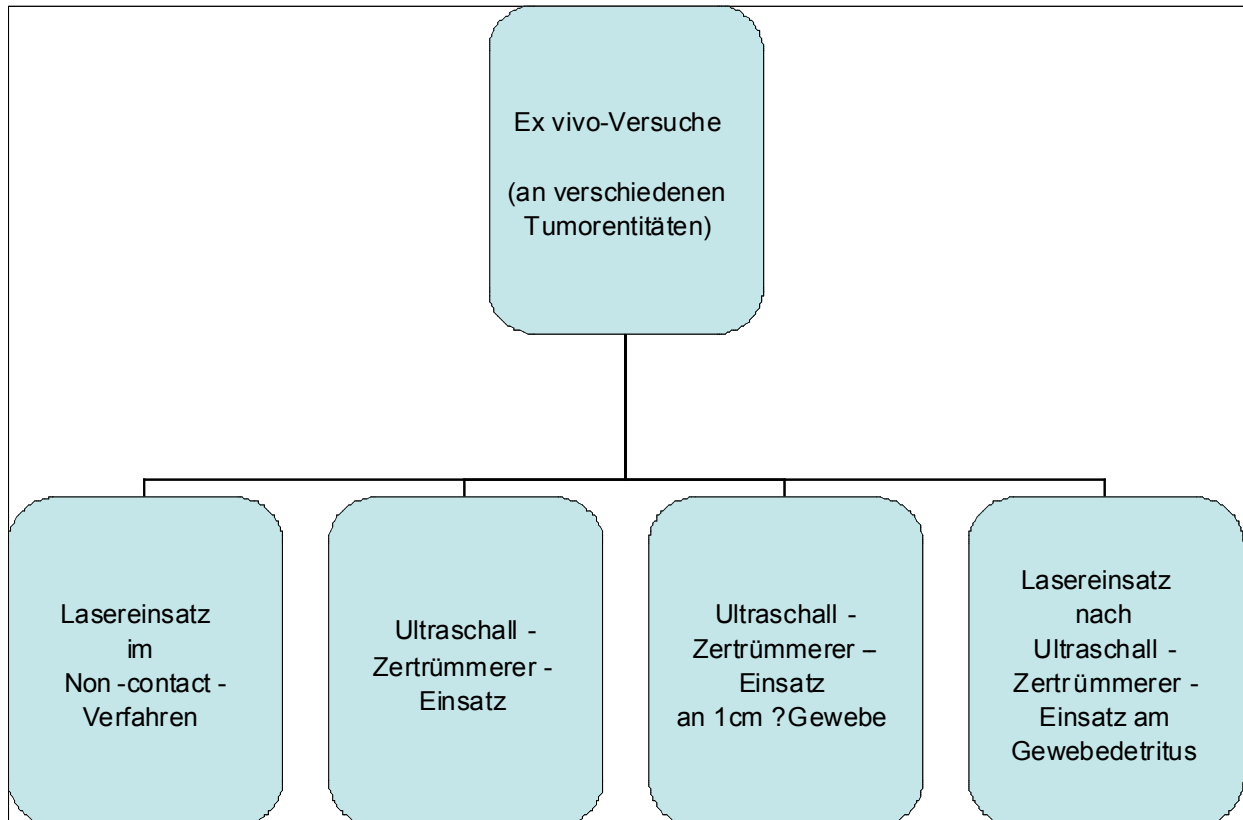


Abb. 10: Flußdiagramm zu den Ex vivo – Versuchen

3. 5 Statistische Überlegungen

Alle untersuchungsrelevanten Befunde und Messergebnisse wurden in verschlüsselter Form von den Untersuchungsprotokollen in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel 07, Microsoft Corp., USA) übertragen und ausgewertet. Für die epidemiologischen Daten wurde der Mittelwert sowie der Median bei einer Gruppenstärke von $n=12$ bestimmt. Der Grad des Zusammenhangs zwischen metrischen Daten wurde durch den Pearson-Bravais'schen Maßkorrelationskoeffizienten bestimmt. Die Korrelation zwischen bestimmten Versuchsergebnissen wurde lediglich in der nachvollziehbar aufgetretenen Anzahl deskriptiv beschrieben, da eine statistische Analyse aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich war.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse aus den Untersuchungen am Rinderhirngewebe

4.1.1 Wirkung des Laser-Einsatzes am Rinderhirngewebe

Es zeigte sich, dass in Abhängigkeit von der Farbe des Gewebes (Weiße Substanz / Graue Substanz) eine unterschiedliche, aber jeweils deutlich nachweisbare Laserwirkung auftrat.

In der Weißen Substanz trat im Bereich von Gefäßen bei punktförmigen Blutungen eine unmittelbare Koagulationswirkung ein. In der Grauen Substanz hingegen trat ein Verkochungseffekt auf, in Abhängigkeit von der Zeit und der Stärke der Lasereinstrahlung deutlicher ausgeprägt. Die laserbedingte Koagulation führte zu einer Schrumpfung der betroffenen Gewebeanteile und zum Austritt von Gewebeflüssigkeit am Rand der koagulierten Gebiete. Der optische Eindruck war mit dem einer bipolaren Koagulation vergleichbar, die Koagulationseffekte waren im Vergleich zur bipolaren Koagulation aber deutlicher gegenüber dem nicht-koagulierten Gewebe abgegrenzt, als dies bei der bipolaren Koagulation der Fall war (Abbildung 11).

Die Koagulationsmarken waren gegenüber dem umgebenden Gewebe um 0,2 bis 0,5 cm eingesunken. Die Farbe hatte sich jeweils etwas aufgehellt, wodurch der Koagulationseffekt auch mit dem bloßen Auge gut erkennbar wurde. Die Konsistenz der koagulierten Bereiche Grauer Substanz hatte jeweils deutlich zugenommen. Am deutlichsten war der Verkochungseffekt bei Gefäßen auf der Hirnoberfläche.

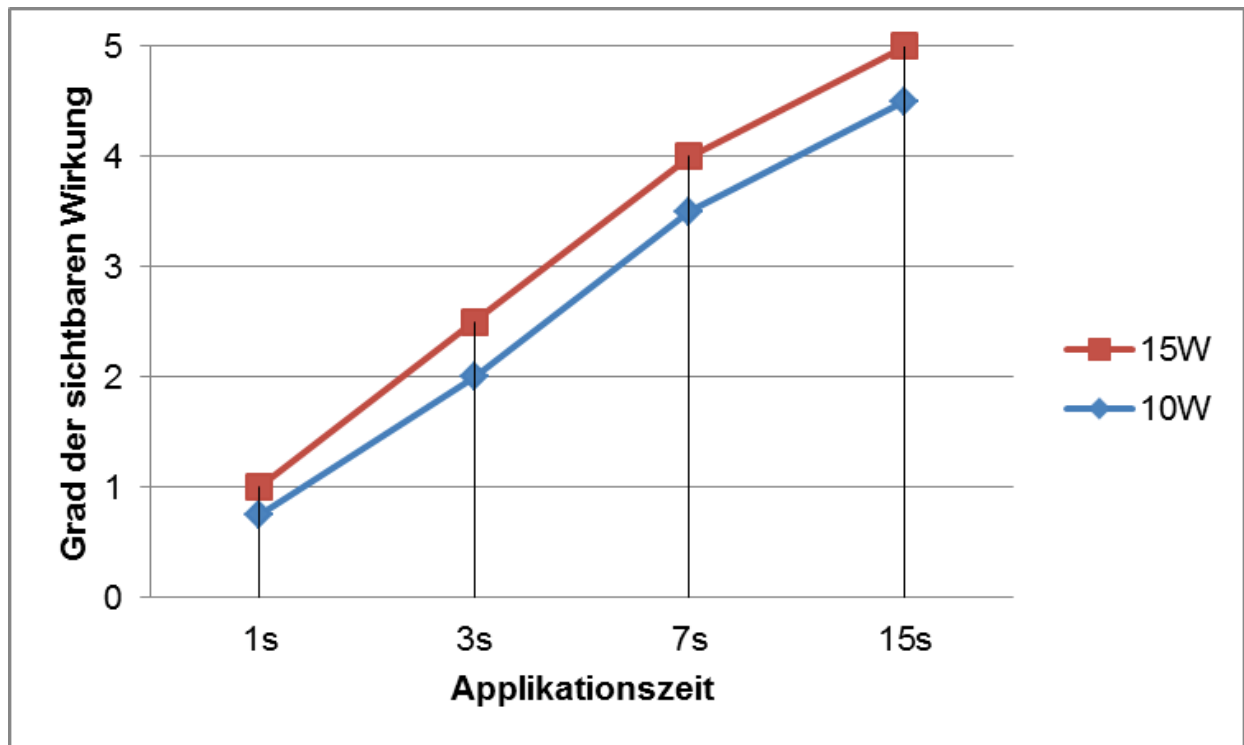


Abb. 11: Laserwirkung am Rinderhirn

4.1.2 Wirkung der Leistung des Ultraschall-Zertrümmerers

Bei dem zunächst durchgeführten Versuch, das Gerät an der Hirnoberfläche einzusetzen, zeigte sich, dass es zu einer Zertrümmerung der Grauen Substanz unterhalb der Arachnoidea kam im Sinne einer Konsistenzänderung; das Gewebe wurde zerfließlich.

Die Arachnoidea selbst konnte bei den Leistungsstärken 70 % und 100 % in keinem der Experimente spontan und ohne weitere Kraftanwendung zerstört werden und blieb mechanisch intakt. Aus dieser Erkenntnis zogen wir den Schluß, dass die Arachnoidea des Rinderhirnes eine mechanische Barriere für den Einsatz des Ultraschallzertrümmerers darstellte. In den weiteren Experimenten wurde diese mikrochirurgisch entfernt. Danach erfolgte nochmals das gleiche Experiment. Dabei zeigte sich, dass sowohl die Graue Substanz als auch die Weiße Substanz bei den Leistungsstärken 70 % und 100 % der maximalen Ultraschallgeneratorleistung von 30 W ohne weiteres zertrümmert wurden, und die Trümmer so klein waren, dass sie problemlos von dem Gerät abgesaugt werden konnten (Abbildung 12).

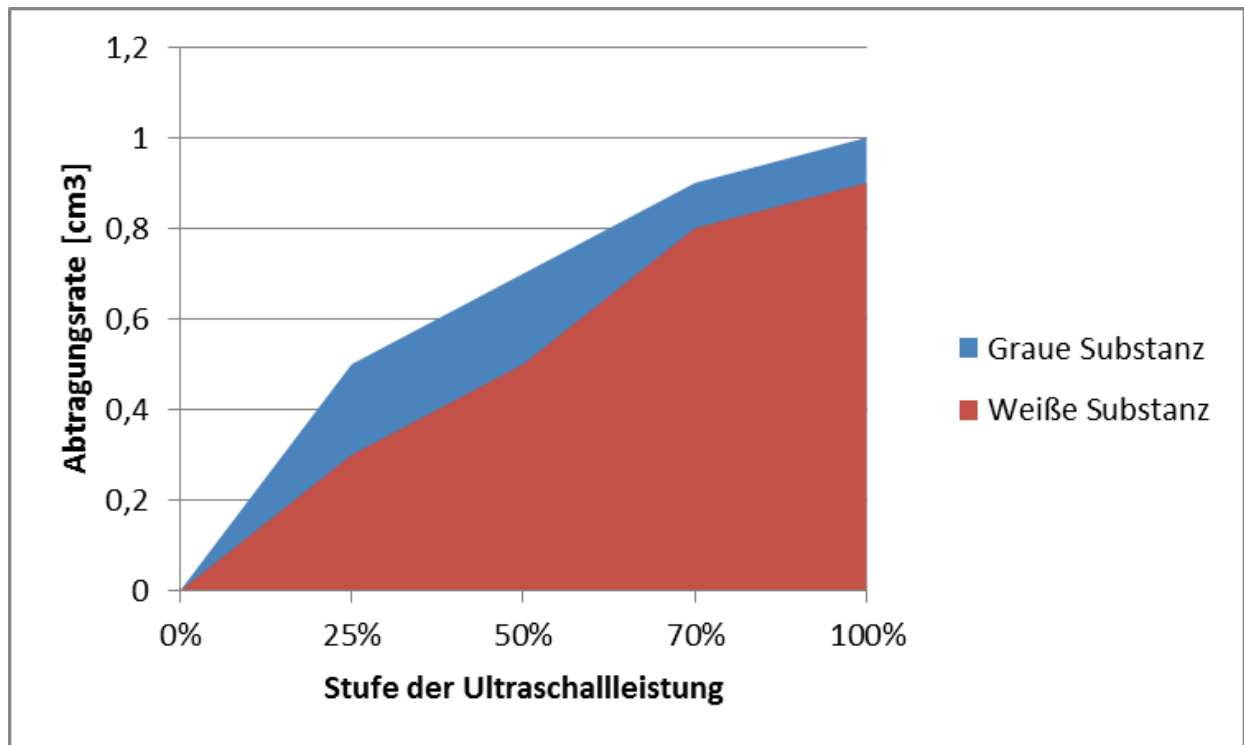


Abb. 12: Ultraschallwirkung am Rinderhirn

4.1.3 Gerätespezifische Betrachtungen nach den Untersuchungen am Rinderhirn

Es zeigte sich bei den ersten Durchführungen, dass die Konfiguration der Gerätespitze unpraktikabel war. Der Spülschlauch stand ca. 1-2 mm gegenüber der Glasfaser vor. Dies war ungünstig, weil die Glasfaser keinen hinreichenden Kontakt mit dem Gewebe hatte und so die Zertrümmerungsenergie nicht problemlos übertragen werden konnte. In dieser Konfiguration kam es zu einer fluktuierenden Funktion, d.h., das Gerät saugte die Gewebeproben an, zertrümmerte diese und ließ danach das Gewebe wieder fallen. Der Einsatz konnte deshalb nicht kontinuierlich erfolgen und es mußte erheblicher Druck auf das Gewebe ausgeübt werden, der beim Einsatz innerhalb des menschlichen Gehirnes nicht tolerabel gewesen wäre (Abbildung 13). Aus diesem Grund wurde eine Konfigurationsänderung durchgeführt. Danach stand die Glasfaserspitze gegenüber

dem Spül-/Saugsystem um ca. 1 mm vor. Ein direkter Kontakt zwischen Glasfaser Spitze und Tumorgewebe wurde so gewährleistet.

Diese Konfigurationsänderung war auch deshalb naheliegend, weil bei handelsüblichen Ultraschall-Zertrümmerern eine vergleichbare Konfiguration gewählt wird. Dort ist das Absaugsystem bis zu 4 mm hinter der Zertrümmerungsspitze angeordnet.

Die Differenz von 1 mm zwischen Glasfaser Spitze und Spitze des Spülsaugsystems wurde als optimaler Wert ermittelt (Abbildung 14).

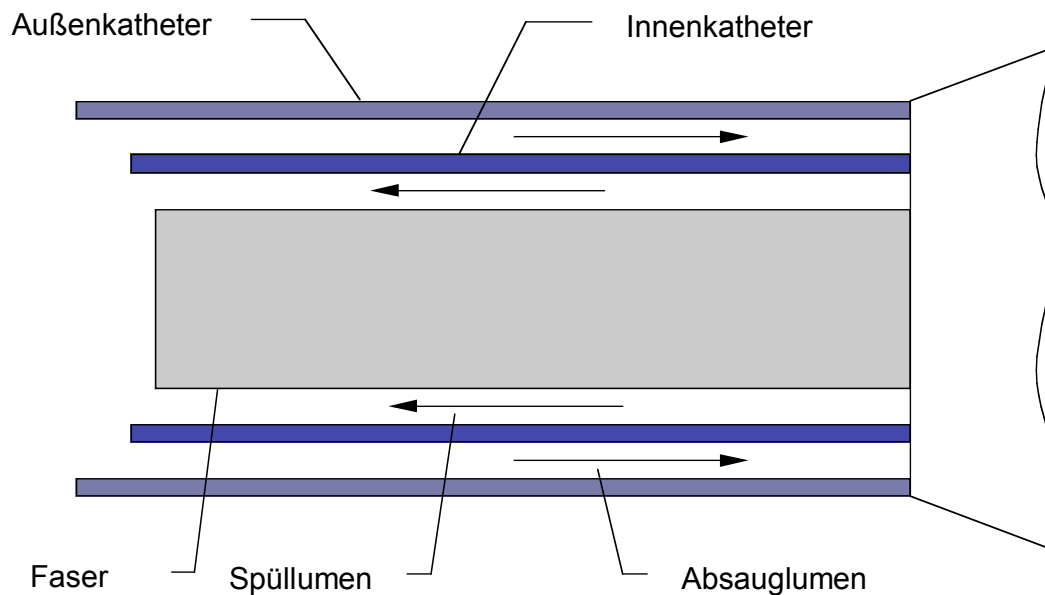


Abb. 13: Gerätespitze vor Konfigurationsänderung

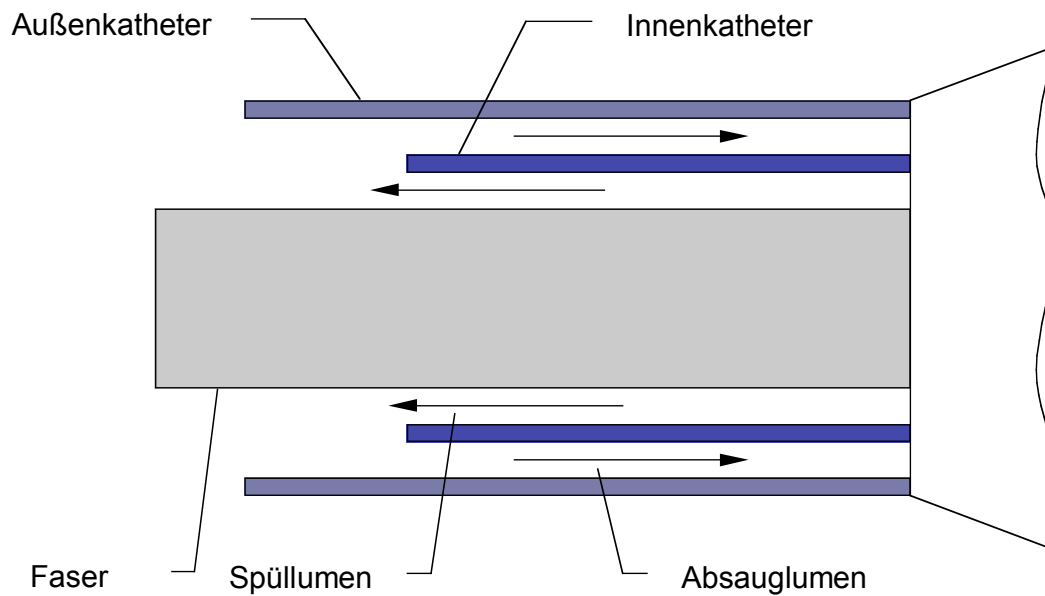


Abb. 14: Gerätespitze nach Konfigurationsänderung

Die weiteren Beobachtungen galten möglichen Unterschieden in der Behandlung von Kleinhirngewebe und Großhirngewebe. Prinzipiell ist das Gerät in der Lage, beide Gewebearten, die ja eine vergleichbare Konsistenz aufweisen, problemlos zu zertrümmern und zu aspirieren.

Es zeigte sich beim Einsatz des Ultraschall-Zertrümmerers jedoch folgendes: Während beim Einsatz im Großhirn innerhalb einer Hirnwindung keine beobachtbaren Resistenzen mehr auftraten, konnte die piale Septierung der einzelnen Kleinhirnwindungen nicht ohne weiteres zertrümmert und aspiriert werden. Der zertrümmerte Zelldetritus zwischen den pialen Septen wurde zwar problemlos aspiriert, es verblieben jedoch deutlich sichtbare, wenn auch destruierte piale Septen, die für die weitere Arbeit hinderlich waren, weil sie die Präzision des Vorgehens behinderten.

4.2 Ergebnisse der Laser-Behandlung von Erythrozytenkonzentrat

Hierbei zeigte sich, dass bei den eingesetzten Leistungen von 10 W und 15 W jeweils bereits bei der Messzeit von 1 s ein die eingetauchte Spitze der Glasfaser umschließender, schwarzer Blutclot ausgebildet wurde (Abbildung 16).

Dieser war so groß, dass er den zwischen Glasfaser und Spülsaugspitze bestehenden Aspirationsraum verschloss. Die Zeit zur Ausbildung eines solchen Clots lag zwischen 0,3 s und 1 s. Die Laserwirkung könnte bei intraoperativer Anwendung somit deutlich eingeschränkt oder sogar vollständig aufgehoben werden, da das Laserlicht vollständig im Clot absorbiert werden würde (Abbildung 15).

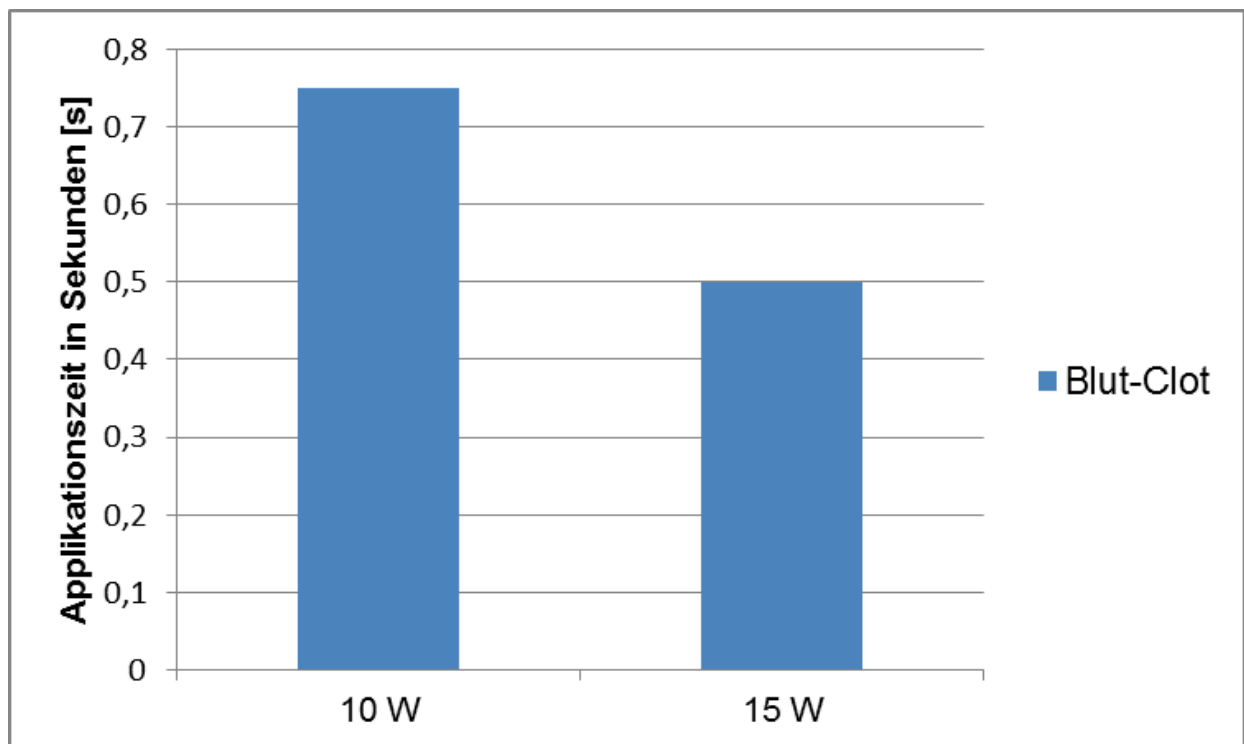


Abb. 15: Laserwirkung am Erythrozytenkonzentrat

Die Reinigung einer herkömmlichen Laserfaser kann in vielen Fällen durch „Freibrennen“ erfolgen. Dabei verdampft die fortgesetzte Laserenergie den Clot und verschafft dem Laserstrahl wieder einen freien Durchtritt.

In diesem Fall wäre dieses Verfahren jedoch nicht sinnvoll, da der laterale Clotanteil weiterhin zumindest in Fragmenten stehen bliebe, und so die Aspiration des Zelldetritus verhindert würde.

Außerdem würden auch kleinere Clotfragmente die Arbeit mit dem Ultraschallzertrümmerer stören. Eine effiziente Ultraschallzertrümmerungsleistung würde durch die beschriebene Clotbildung oder auch durch Clotfragmente unmöglich werden, da sie an der Spitze ein mechanisches Dämpfungselement darstellte und somit auf der Außenseite dieses Clots keine hinreichende mechanische Energiemenge ankäme.

Das Experiment zeigte aber auch, dass durch einfaches Abwischen mit einer feuchten Kompresse der Clot praktisch vollständig entfernt werden konnte. Dabei handelt es sich um eine Vorgehensweise, die zur Reinigung der bipolaren Koagulationspinzette im Operationssaal üblicherweise praktiziert wird und akzeptiert ist.

Die Glasfaser hatte in keinem der durchgeführten Versuche visuell beobachtbaren Schaden genommen. Insbesondere trat kein Faserabbrand auf, so dass die Faser für weitere Experimente eingesetzt werden konnte.



Abb. 16: Blut-Clot auf Quarzfaserspitze (Spülsaug-System entfernt)

In dem unter 3.3 beschriebenen Zusatzversuch zeigte sich, dass kein Laserlicht die Auflage durchdringen konnte. Ferner zeigte sich, dass sich sowohl die Temperatur des Gemischs selbst als auch die Temperatur unterhalb des Gemischs am Kunststoffboden nicht messbar erhöhte (Abbildung 17).

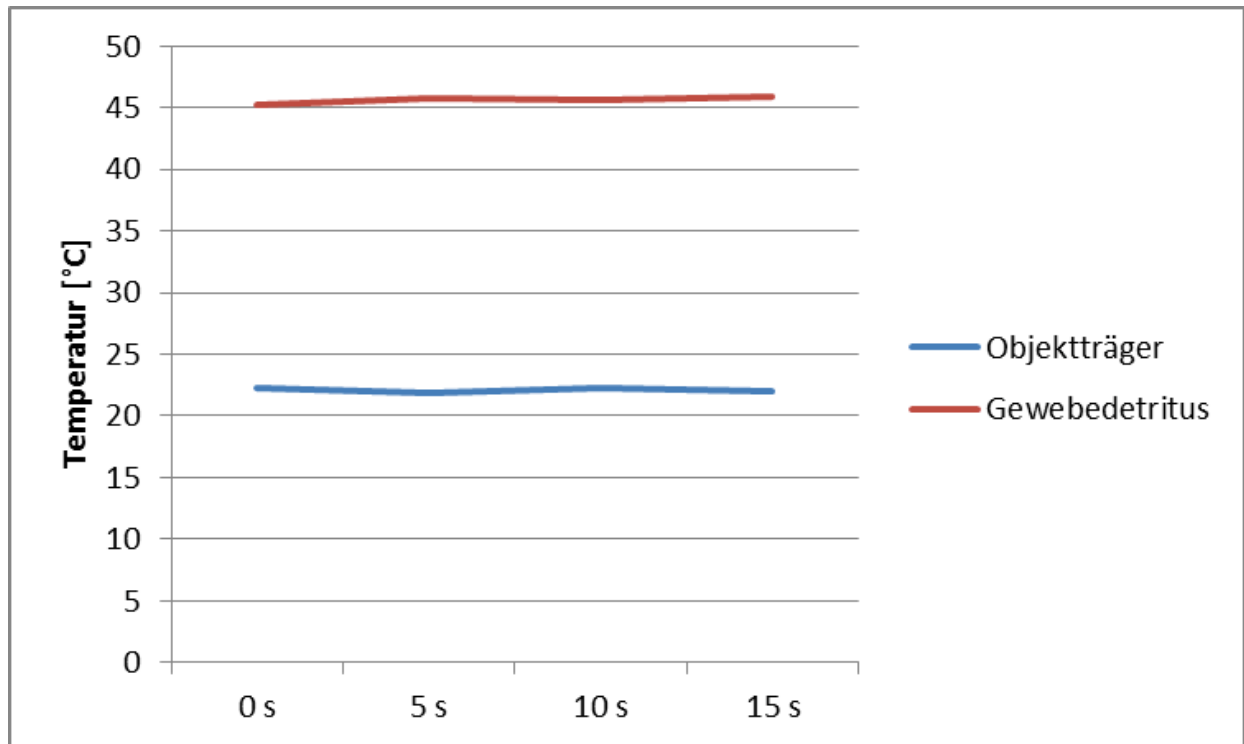


Abb.17: Laserwirkung am Gewebedetritus

4.3 Ergebnisse der Ex vivo-Untersuchung an menschlichem Hirntumorgewebe

Es wurden insgesamt 12 Tumoren untersucht. Diese gehörten den Entitäten Meningeom (endotheliomatös mit und ohne Mikroverkalkungen) und Gliom (Astrozytom WHO-Grad II bis Glioblastoma multiforme) an. Des Weiteren wurde die cerebrale Metastase eines Bronchial-Ca untersucht. Die nach Laserleistung und Ultraschallzertrümmerungsleistung unterteilten Versuchsergebnisse werden in den folgenden Unterpunkten aufgeführt.

4.3.1 Ergebnisse der Laser-Applikation

Bei der Applikation der Laserleistung mit 1 s, 3 s, 7 s und 15 s Pulsen in den Leistungsstufen 10 W und 15 W wurde darauf geachtet, dass kein Kontakt zwischen dem Gewebe und der Spitze des Laser-CUSA (Non-contact-Verfahren) zustande kam. Bei allen Versuchen zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen Energie und Koagulationsgrad, es bestanden jedoch individuelle Unterschiede bei den einzelnen Tumorentitäten, die in den folgenden Unterpunkten beschrieben werden.

4.3.1.1 Behandlung der Meningeome

Bei der Behandlung der endotheliomatösen Meningeome zeigte sich, dass eine Koagulation in den Leistungsstufen 10 W und 15 W makroskopisch beobachtet wurde, wenn die Laserleistung 7 s oder länger appliziert wurde. Bei Lupenbeobachtung konnte eine Laserwirkung an der Oberfläche nicht festgestellt werden, wenn die Laserleistung 1 s oder 3 s appliziert wurde.

Bei dem mikroskopisch teilverkalkten Meningeom war das Ergebnis gleichlautend. Auch hier trat nur eine an der Oberfläche sichtbare Laserwirkung ein, wenn die Lasereinwirkdauer länger als 7 s betrug. Das Verhalten war für beide Leistungsstufen makroskopisch nicht unterscheidbar (Abbildungen 18 und 19).

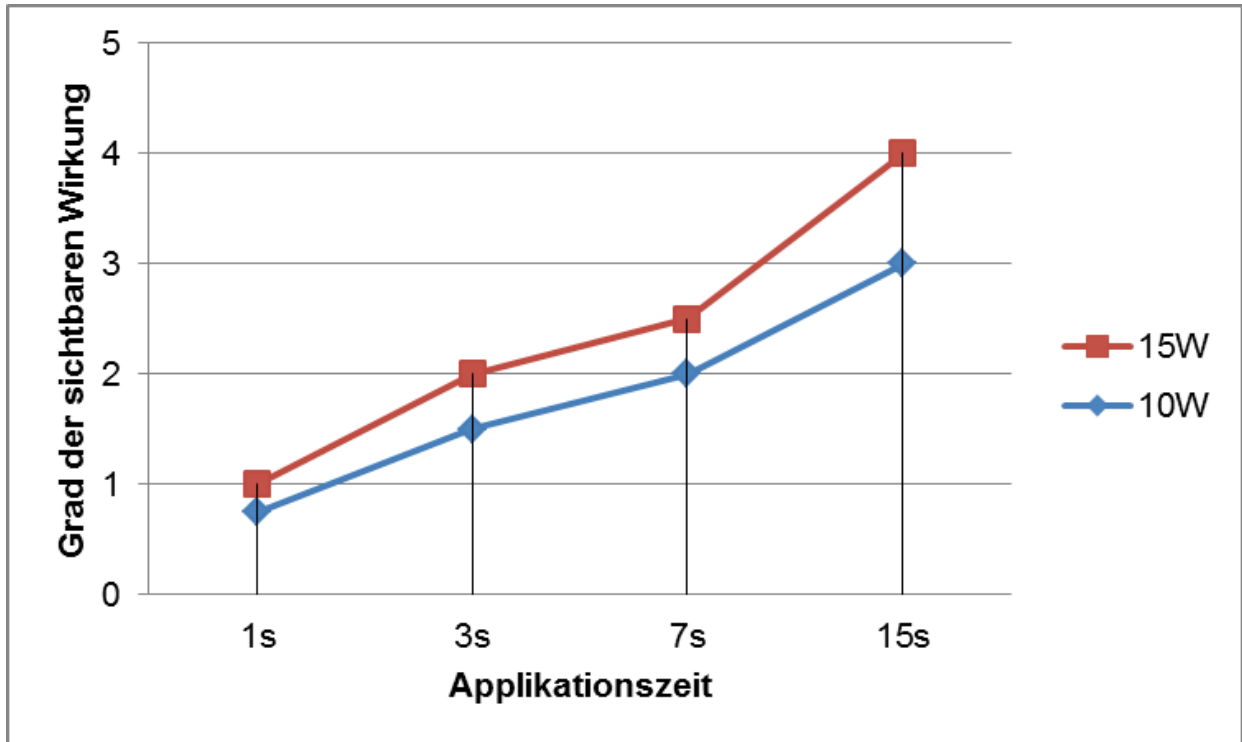


Abb. 18: Laserwirkung an Meningeomen



Abb. 19: Meningeom nach Laserbehandlung

4.3.1.2 Behandlung der Gliome

Bei den Gliomen, insbesondere beim Glioblastoma multiforme traten sowohl bei 10 W als auch bei 15 W bereits nach 1 s eine punktförmige, etwa 1 bis 1,5 mm messende Koagulationsaffektion auf, die sich als subarachnoidale Verdunkelung des Gewebes mit hellem Zentrum darstellte.

Ab einer Einwirkzeit von 3 s kam es zu einer ca. 2 mm großen Affektion, die ebenfalls mit einer Verdunkelung des Gewebes mit hellem Zentrum und mit einer Einziehung des Gewebes, sowie einer Beteiligung der Arachnoidea einherging.

Bei mehr als 7 s Einwirkzeit trat eine an der Oberfläche sichtbare Koagulation mit geschwärztem Koagulationsrand auf, die eine Größe von ca. 2 mm aufwies (Abbildung 20).

Bei der 15sekündigen Applikation wurde das Koagulationsfeld nur noch um 2-3 Zehntel-Millimeter größer, der Randwulst war jedoch deutlicher zu erkennen. Zum Zentrum der Koagulation hin kam es zu radiären Einziehungen der Arachnoidea, wenn die Laserleistung auf die der Hirnoberfläche zugewandten Seite des Tumors ausgerichtet wurde. Dabei handelte es sich um eine mittelbare Fernwirkung, die auch kleine oberflächennahe Gefäße betraf. Dieser Effekt führte zu einer Verziehung koagulationsfeldnaher Gefäße mit einer Änderung des Blutflusses. Die Wirkung war nicht thermisch, sondern mechanisch. Der Effekt wurde nur an der Hirnoberfläche untersucht. Er dürfte sich in ähnlicher Form aber auch darstellen, wenn die arachnoidale Abgrenzung in der Basis affiziert wird. Da dort die wesentlichen Gefäße für weiter entfernte Hirnareale verlaufen, ist eine mittelbare Fernwirkung nicht auszuschließen.

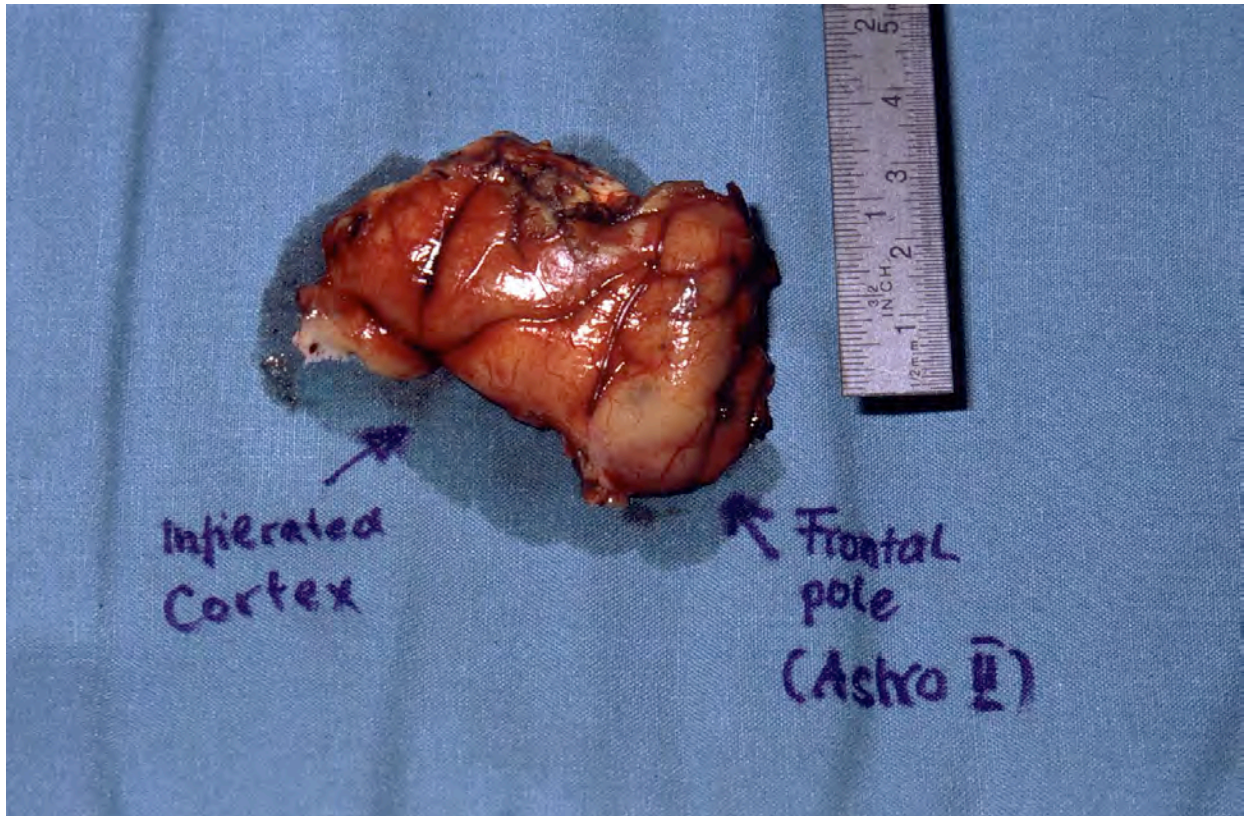


Abb. 20: Gliom nach Laserbehandlung

4.3.1.3 Behandlung der cerebralen Metastase

Die schnellschnitthistologische Begutachtung des Tumorgewebes ergab als Diagnose eine schlecht differenzierte Metastase eines soliden Karzinoms mit hoher proliferativer Aktivität, am ehesten einem polymorphzelligen Bronchialkarzinom entsprechend. Damit stellte sich das Tumorgewebe vergleichbar mit der Konsistenz eines Glioblastoma multiforme dar, nämlich weich und gefäßreich. Somit ergab auch die Laserapplikation vergleichbare Befunde. Ein Koagulationseffekt trat bei 10 W und auch 15 W bereits bei einer Einwirkzeit von 1 s auf, in der Größe zunehmend bei längerer Einwirkzeit. Die makroskopischen Effekte entsprachen denen, die bei den Untersuchungen des Glioblastoma multiforme erhoben werden konnten (Abbildung 21).

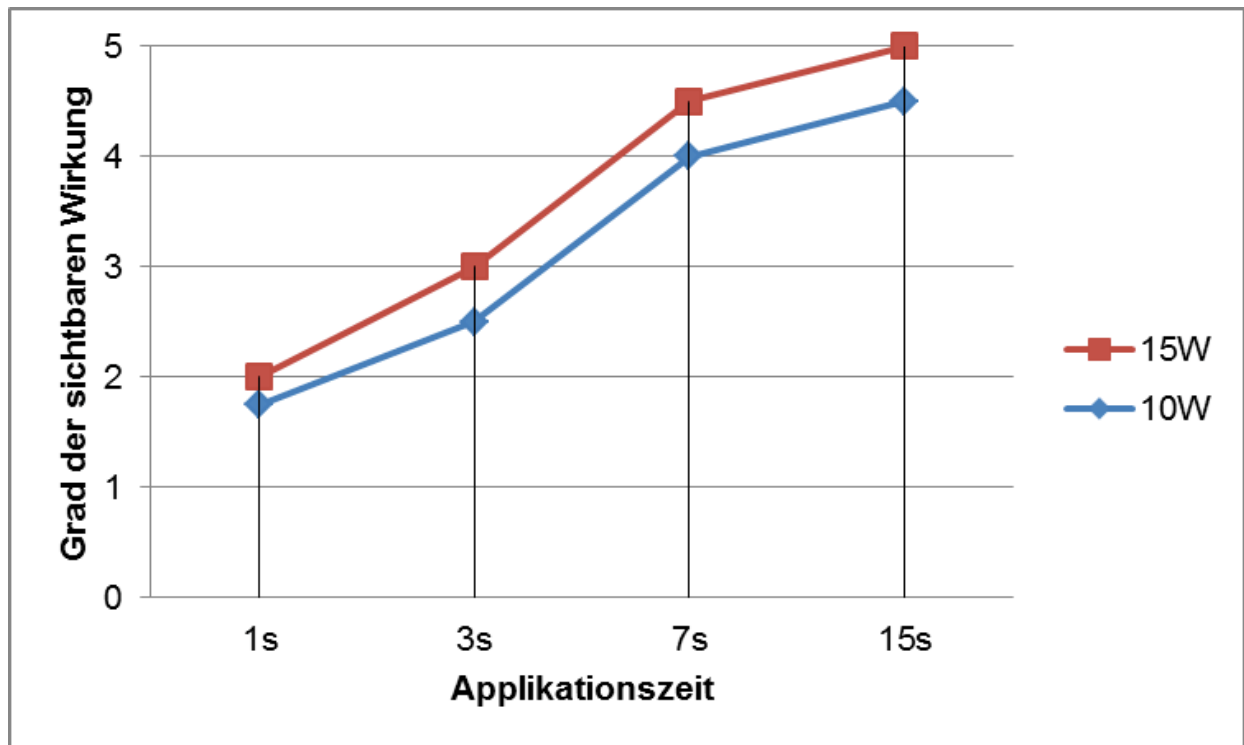


Abb. 21: Laserwirkung an Gliomen und der Metastase

4.3.1.4 Zusammenfassung der makroskopischen Befunde

Es bestätigte sich bei diesem Experiment das, was zuvor schon am Rinderhirn-Experiment aufgezeigt worden war; die Gewebefarbe hatte den entscheidenden Einfluss auf die sichtbare Laserwirkung.

Beim nahezu weißen, da gefäßarmen Meningeomgewebe war die laser-verursachte Affektion deutlich geringer ausgeprägt als bei den dunkleren, astrozytären und gliomatösen Tumoren, die sich gefäßreich darstellten. Auch bei den behandelten Tumorgeweben schrumpften die betroffenen Gewebeanteile durch die Lasereinwirkung. Hierbei zeigte sich, dass die gefäßreicheren, weichen Gewebe, wie sie bei Gliomen und Metastasen zu finden waren, bei deutlich geringeren Einwirkzeiten bereits Koagulationseffekte zeigten, während bei dem derberen Meningeomgewebe eine Verkochung erst bei Einwirkzeiten von 7 s oder mehr eintrat.

4.3.1.5 Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung

Bei der Auswertung der Präparate in der HE-Untersuchung wurde jeweils das deutlichste Koagulationsartefakt untersucht (15 W, 15 s).

Dabei zeigte sich, dass bei allen Geweben die Laserleistung zu einer Verkochung der Tumorzellen geführt hatte. Bei allen Präparaten zeigten sich Veränderungen der Zellkerne hin zu einer pyknischen Zellform, deren Kerninhalte größtenteils koaguliert waren. Die Zellen innerhalb der Koagulationszone zeigten einen Verlust der morphologischen Integrität. Zum Teil bildeten sich synzytiale Verbände, in denen sich keine genauen Zellgrenzen mehr definieren ließen. Da Meningeome ohnehin aus synzytialen Verbänden bestehen, war bei diesen Entitäten die Beobachtung des Phänomens erschwert.

Die schon makroskopisch zu beobachtende Verdampfung von Gewebeanteilen und –wasser hatte zu einer Volumenreduktion geführt. Da gleichzeitig eine derbe Konsistenz der koagulierten Gewebe auftrat, entstand an der Grenzzone der koagulierten Bereiche eine histologisch sichtbare Rissbildung, welche überwiegend zirkulär zum Epizentrum der Einwirkung angeordnet waren, d.h., der betroffene Bereich imponierte wie aus dem Gesamttumor herausgebrochen. Inwieweit dies einen Effekt auf durchziehende Kapillaren hatte, konnte an den vorliegenden Präparaten nicht sicher beurteilt werden, da zu wenige angrenzende Kapillaren bzw. Gefäße in diesen Bereichen dargestellt wurden (Abbildungen 22 und 23).

Die Laserwirkung auf die Gefäße stellte sich wie folgt dar: Innerhalb der Koagulationszone und in der unmittelbaren Umgebung der Lasereinwirkung waren Kapillaren zerstört, die Erythrozyten zum Teil zu synzytialen Verbänden verschmolzen. Außerhalb der koagulierten Artefakte waren in einer Umgebung von maximal 0,5 mm Gefäßveränderungen zu beobachten. Dabei schienen die Gefäße aus dem sie umgebenden Zellverband herausgelöst. Dieser Effekt könnte allerdings zum Teil auch durch die Fixierung und Präparation bedingt gewesen sein.

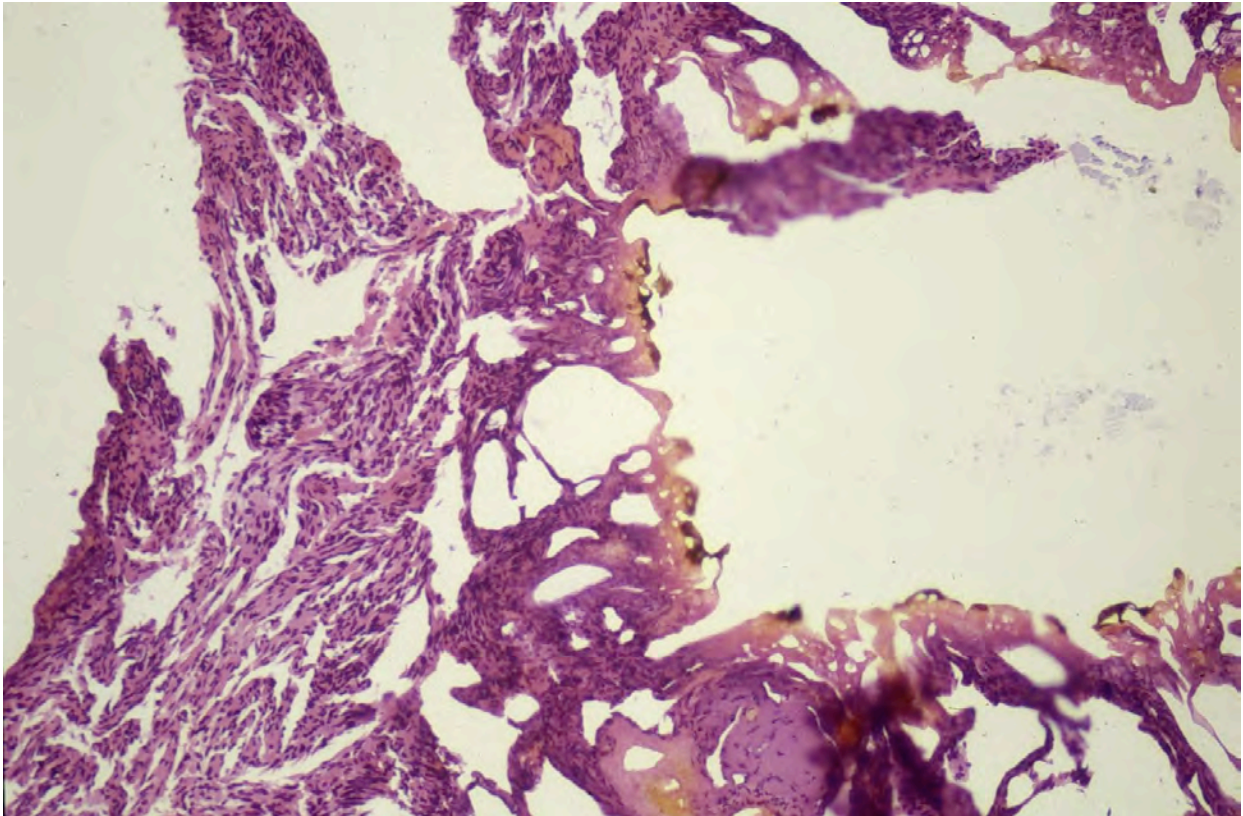


Abb. 22: HE-Schnitt eines Glioblastoma multiforme (12fache Vergrößerung)

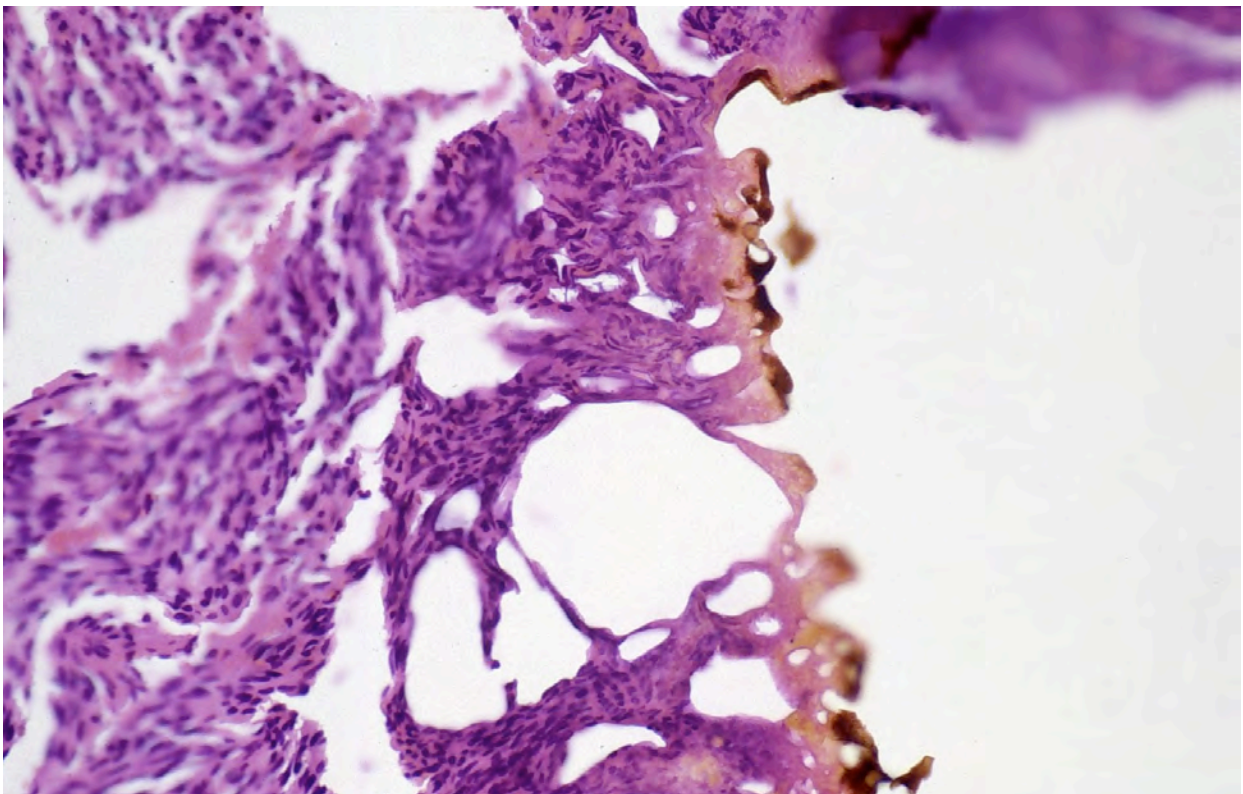


Abb. 23: HE-Schnitt eines Glioblastoma multiforme (20fache Vergrößerung)

Ein wesentliches Ergebnis dieser Untersuchung war aber, dass keine Koagulationswirkung weiter als 2 mm von der Lasereinwirkung gefunden werden konnte, d.h., in einer über 2 mm hinausgehenden Entfernung wurden weder koagulierte Gewebeanteile oder Tumorzellen noch Veränderungen an Kapillaren oder Erythrozyten festgestellt. Die befürchtete Fernwirkung des Lasers auf Gefäße oder anderes Gewebe ließ sich somit im lichtmikroskopischen Präparat nicht beobachten.

4.3.2 Ergebnisse zur Wirkung des Ultraschall-Zertrümmerers

4.3.2.1 Ergebnisse zur Ultraschall-Zertrümmerungsleistung an nicht-koaguliertem Tumorgewebe

Die Wirkung des Ultraschall-Zertrümmerers bei 100% Leistung (= 30 W) zeigte im Fall der untersuchten Meningeome ein differenziertes Bild. Während die weichen, endotheliomatösen Meningeome vom Typ WHO-Grad 1 noch bearbeitbar waren und Tumormaterial zertrümmert und aspiriert werden konnten, war bei dem teilverkalkten Meningeom, das untersucht wurde, keine hinreichende Zertrümmerungsleistung mehr zu erzielen. Der CUSA zertrümmerte nur die weicheren Anteile, die dann auch aspiriert werden konnten. Der skelettartige Rest aus Kalk und bindegewebigen Septen hingegen konnte weder zertrümmert noch aspiriert werden. Die Zeit zur Erreichung dieses Effektes lag mit $> 60 \text{ s/cm}^3$ über dem neurochirurgisch tolerablen Maß.

Bei den untersuchten Gliomen war unabhängig von der WHO-Graduierung eine sehr gute Zertrümmerungs- und Aspirationsleistung nachzuweisen, d.h., innerhalb von 20 s wurden jeweils mehr als 1 cm^3 Gewebe zertrümmert und aspiriert. Piale oder arachnoidale Septen traten hierbei nicht als Hindernis in Erscheinung. Insoweit waren die vorbereitenden Versuche am Rinderhirn nicht vergleichbar (Abbildung 24).

Die subjektive Einschätzung aus neurochirurgischer Sicht im Vergleich zu herkömmlichen Ultraschall-Zertrümmerern läßt hier keinen Leistungsunterschied erkennen, d.h., bei den Meningeomen ist auch mit dem gleichzeitig eingesetzten Vergleichsgerät Selector® (Integra Chirurgischer Ultraschall Sauger, REF 1530000, Serien-Nr. SCA071202) der Firma Integra (Integra Neurosciences Limited, Anclover, England) keine bessere Leistung erzielt worden.

Bei den Gliomen funktionierten sowohl das untersuchte Gerät als auch das Vergleichsgerät der Firma Integra tadellos und zufriedenstellend.

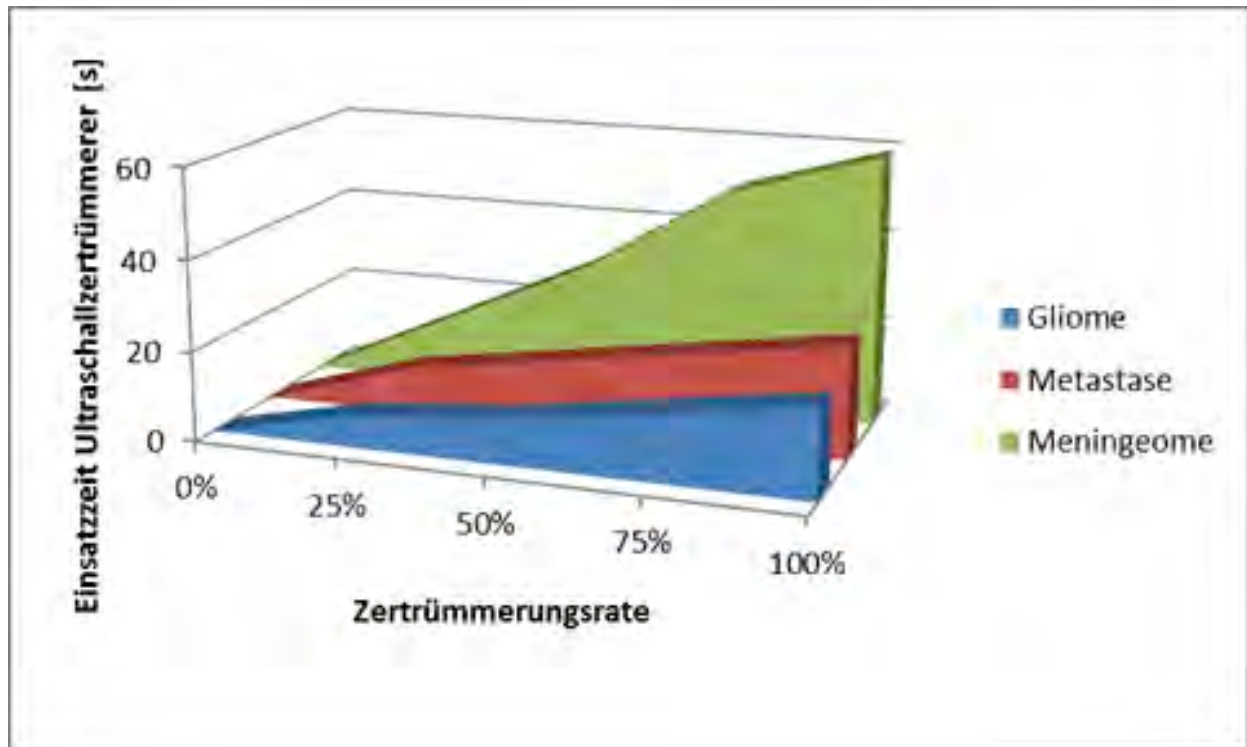


Abb. 24: Ultraschallwirkung an den verschiedenen Hirntumoren

4.3.2.2 Ergebnisse zur Ultraschall-Zertrümmerungsleistung an koaguliertem Tumorgewebe

Hierbei traten Unterschiede auf im Vergleich zu den nicht-koagulierten Geweben. Die koagulierten Bereiche bei Meningeomen ließen sich deutlich erschwert zertrümmern und aspirieren. Dies ließ sich in den Gewebeabschnitten besonders klar beobachten, in denen schon ohne Koagulation die Zertrümmerungsleistung grenzwertig war, d.h., Meningeome, die ohne Koagulation gerade noch bearbeitet werden konnten, waren nach der Koagulation nicht mehr in akzeptabler Zeit abzutragen (Abbildung 25).

Bei den Gliomen und der Metastase war der Konsistenzzuwachs durch die Koagulation ohne Bedeutung für die Zertrümmerungsleistung. Die diskret erschwerte Zertrümmerung und Aspiration verlängerte die dazu benötigte Zeit nur um wenige Sekunden.



Abb. 25: Koaguliertes Meningeom nach Ultraschall-Zertrümmerungsbehandlung

4.3.2.3 Ergebnisse der 1cm^3 - Zertrümmerungs-/Aspirationsuntersuchung

Hierbei ließ sich endotheliomatöses Meningeommaterial über einen Zeitraum von 40 s zertrümmern und aspirieren. Bei dem teilverkalkten Meningeom wurden 59,7 s benötigt, um ein 1cm^3 großes Tumorfragment zu zertrümmern und vollständig zu aspirieren. Dies gelang auch nur unter erheblicher axialer Bewegung des Instruments, die an der Verzögerung möglicherweise Anteil hatte.

Die Zertrümmerung und Aspiration der Gliome gelang problemlos in 7 s bzw. 10 s (Abbildung 26).

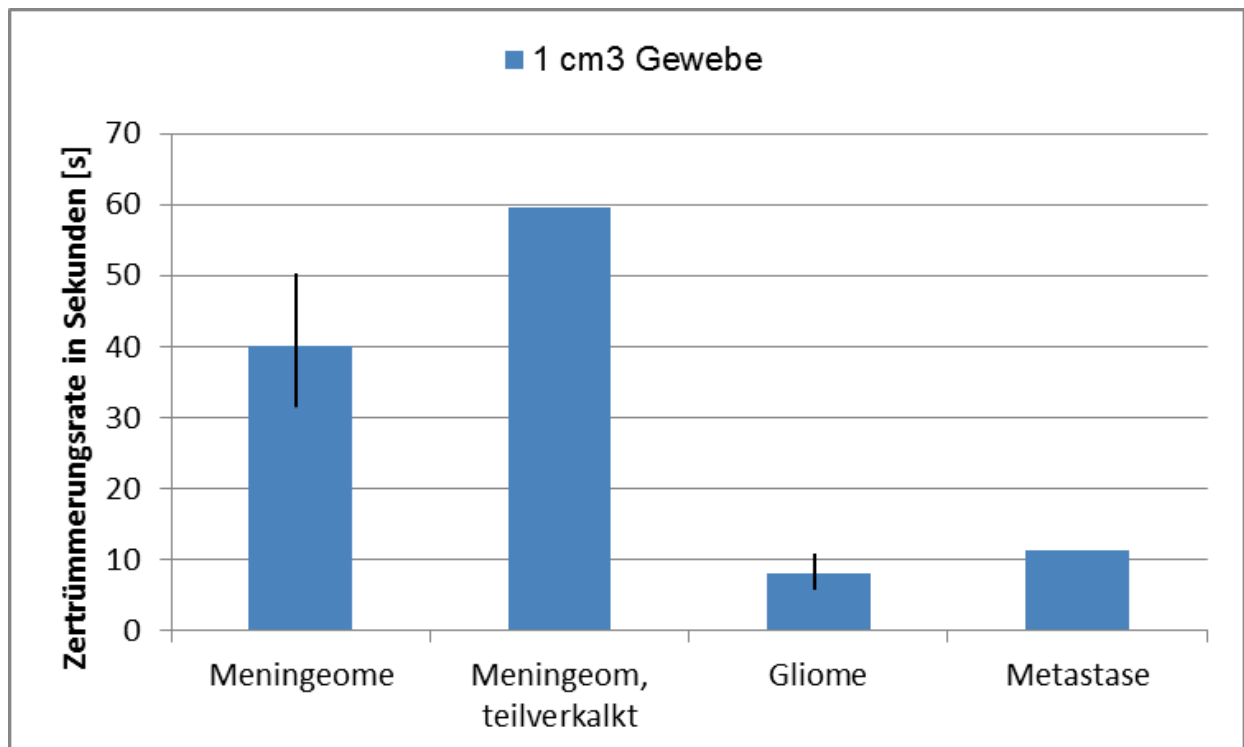


Abb. 26: 1 cm³ - Zertrümmerungs-/Aspirationsuntersuchung

4.3.2.4 Ergebnisse der zusätzlichen Laserexperimente am Gewebedetritus

Hier zeigte sich wie auch bei den entsprechenden Experimenten am Rinderhirn, dass der Laser nicht in der Lage war, den Gewebedetritus zu durchdringen, so dass es sowohl im Gewebedetritus als auch auf dem Objektträger darunter zu keiner entscheidenden Temperaturerhöhung kam (Abbildung 17).

5 Diskussion

5.1 Funktionsprinzip und Einsatzgebiet des Nd:YAG-Lasers in der Neurochirurgie

Das Wort Laser ist ein Akronym und wird aus den Anfangsbuchstaben der englischen Beschreibung der Erzeugung von Laserlicht gebildet: **L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation. 1960 wurde der erste funktionstüchtige Laser durch Maiman (USA) gebaut [Maiman, 1966]. Bereits wenige Jahre danach entdeckte man das Potential des Lasers für medizinische Anwendungen [Rosomoff, 1965]. Hierbei machte man sich folgende Wirkungen auf biologisches Gewebe zunutze: Schneiden zum Trennen von Gewebe als Messerersatz, Vaporisation zum Zertrümmern und Abtragen, Fusion zum Verschweißen und Koagulation zur Blutstillung [Jain, 1983; Schober, 1986]. Hierbei zeigte sich der Laser anderen Techniken überlegen in Bezug auf eine punktgenaue Fokussierung, so dass auch der mikrochirurgische Einsatz interessant wurde. 1969 führte Stellar erstmals Hirntumor-Operationen mit dem CO₂-Laser durch [Stellar, 1970], 1976 erfolgte durch Heppner und Ascher die erste Hirntumor-Operation mit dem CO₂-Laser in Europa [Heppner, 1979 und 1982; Ascher, 1977]. Als Lasermedien werden in der Medizin v.a. Festkörperlaser eingesetzt. Das Laserlicht muß dabei über Lichtwellenleiter übertragen werden, um am Patienten eingesetzt werden zu können. Im klinischen Alltag kommen zur Zeit Quarzglasfasern mit Kunststoffcoating (Acrylat oder Polyamid) zum Einsatz. Als Lasermedien werden in der Neurochirurgie der CO₂- und der Nd:YAG-Laser verwendet.

Im Gegensatz zum CO₂-Laser läßt sich der Nd:YAG-Laser besonders zur Eiweißdenaturierung und zum Koagulieren, z. B. bei gut durchbluteten Hirntumoren einsetzen, was mit seiner hohen Affinität zu dem roten Farbstoff des Hämoglobins zu tun hat. Zur Gewebeverdampfung eignet sich dieser Laser hingegen kaum, zum Schneiden gar nicht. Die Anwendung im Non-contact-Verfahren ist zu bevorzugen. Zahlreiche Arbeiten zur Anwendung des Nd:YAG-Lasers am Hirngewebe existieren [Lehta, 1978; Wharen, 1984; Eggert, 1985], die einen guten koagulativen Effekt mit geringer Gewebeabtragung deutlich machten und den Nd:YAG-Laser als geeignetes Instrument der Hirnchirurgie besonders zur Schrumpfung von blutreichen Tumoren

erscheinen ließen [Beck, 1980; Ulrich, 1986, Joffe, 1985, Kroy, 1980]. Der Nd:YAG-Laser eignete sich daher am besten für das hier vorliegende Projekt, da eine hohe Koagulationswirkung im Vordergrund stand.

5.2 Funktionsprinzip und Einsatzgebiet des CUSA in der Neurochirurgie

In der Medizin wird die Ultraschalltechnik umfangreich eingesetzt als bildgebendes Verfahren oder auch zur durchblutungsfördernden Therapie. Chirurgisch nutzt man den Ultraschall mit höherer Leistung zur Destruktion von Hart- und Weichgewebe [Villena-Heinsen, 1992; Müller, 1990]. Diese Technik nennt sich CUSA (**Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator**) und eignet sich aufgrund des gewebedifferenzierenden Schneidens gut zur Entfernung von Hirn- und Lebertumoren. Die weichen Tumorzellen lassen sich destruieren und absaugen, während die großen elastischen Blutgefäße und die Nerven erhalten bleiben [Stumpff, 1978]. Der Frequenzbereich liegt bei 20 – 40 kHz und Intensitäten von 10 – 100 kW/cm² [Füssel, 1989]. Aktuell werden zur Übertragung des Ultraschalls Applikatoren (Sonotroden) aus Titanlegierungen eingesetzt wegen der hohen mechanischen Belastungen in den Schwingungsknoten. Diese metallischen Materialien haben jedoch den Nachteil einer großen Dämpfung, die zu hohen Wirkungsverlusten führen. Somit sind effektiv nur kurze Übertragungswege möglich. Die starke Erwärmung des Metalls machte bislang einen mikrochirurgischen bzw. endoskopischen Einsatz unmöglich.

Verschiedene Untersuchungen aus den 90er Jahren zeigten nun die Möglichkeit auf, akustische Stoßwellen über Quarzglasfasern weiterzuleiten [Tschepe, 1993 und 1995; Nattermann, 1991].

Nachdem die CUSA-Technik zunächst erfolgreich in der Abdominalchirurgie zur Lebertumorresektion eingesetzt wurde [Hodgson, 1979 und 1992; Gall, 1987], erfolgte zunehmend auch der Einsatz in der Neurochirurgie aufgrund der ähnlichen Beschaffenheit des Hirntumorgewebes. Es ergibt sich die Möglichkeit, harte, mit der Umgebung verwachsene Hirntumore traktionsfrei abzutragen unter weitgehender Schonung funktionell wichtiger vaskulärer und neuronaler Strukturen [Flamm, 1978; Reinhardt, 1984; Epstein, 1992].

5.3 Beurteilung des Entwurfs eines kombinierten Laser-Ultraschall-Zertrümmerungsgerätes

Desinger stellte die Hypothese auf, dass sich Ultraschall hoher Leistung über optische Lichtwellenleiter übertragen ließe [Desinger, 1994]. Das bot den technologischen Ansatz der Übertragung von Ultraschall hoher Intensität über dünne, flexible Quarzglaswellenleiter unter Umgehung der intrinsischen Verluste, die bei metallischen Wellenleitern auftreten. Simultan wird dann auch eine Übertragung und Abgabe einer Laserstrahlung über die gleiche Quarzglasfaser möglich.

Der unter 1.4 beschriebene und zur Diskussion stehende Entwurf eines solchen Gerätes, welches die Handling-Eigenschaften eines Ultraschall-Zertrümmerers aufweist, gleichzeitig aber in der Lage ist, Gefäße zu koagulieren, wurde von den Mitarbeitern der Laser- und Medizin-Technologie gGmbH (LMTB) zur Verfügung gestellt, um erste klinische Erfahrungen zu sammeln. Es war anhand des Entwurfes zu vermuten, daß mit dem Gerät zunächst eine kontaktlose Koagulation der Oberflächengefäße, aber auch der direkt unter der Oberfläche liegenden Gefäße möglich sein sollte. Gleichzeitig sollte es nur zu einer bedingten Verkochung des eigentlichen Tumorgewebes kommen. Dies könnte jedoch dazu führen, dass durch die Verkochung das Tumorgewebe hart werden und für den Ultraschall-Zertrümmerer somit schwerer abzutragen sein würde.

Die Verkochung kleinerer und kleinster Gefäße hingegen dürfte praktisch keinen Einfluß auf die Abtragsrate des Ultraschall-Zertrümmerers haben.

Ein weiterer Vorteil neben der sich ergebenden Zeitersparnis ist die bessere Übersichtlichkeit. Durch die Reduzierung diffuser Blutungen wird der Situs somit während der ganzen Zeit übersichtlich sein. Die einzelnen Gewebearten, insbesondere die Tumorgrenzen können so sicherer erkannt werden, als dies mit den bisherigen Methoden der Fall ist.

Ein Handling-Vorteil ergibt sich aus der Tatsache, dass kein ständiger Instrumentenwechsel notwendig wird und dass durch die kontaktlose Koagulation mittels Laserenergie der häufige Wechsel der Bipolarpinzette, mit der bisher die Koagulation sehr zeitraubend durchgeführt wird, entfallen kann.

Nachteile des Einsatzes:

Die vorgelegte Skizze (Abbildung 27) zeigt ein Gerät, dessen Bauform etwas größer ist als die der bisherigen Ultraschall-Zertrümmerer. Da derartige Geräte bereits jetzt, verglichen mit den anderen mikrochirurgischen Werkzeugen relativ groß sind, kann der Einsatz während eines mikroskop-geführten Eingriffes unter Umständen eingeschränkt sein, weil der Abstand zwischen Situs und Mikroskop, welcher typischerweise etwa 25 bis 30 cm beträgt, nicht ausreicht, um mit dem Gerät frei agieren zu können. Da es sich jedoch um einen vorläufigen Entwurf handelt, kann davon ausgegangen werden, dass eine weitere Miniaturisierung und damit eine Überwindung dieses Problems möglich wird. Diese Überlegungen sollten nun im vorliegenden Projekt verifiziert werden.

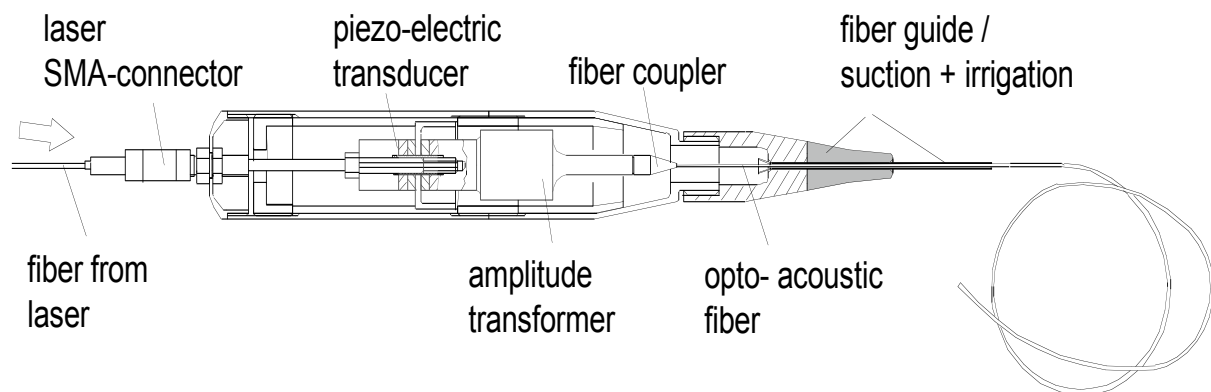


Abb.27: Technische Skizze des Laser-Cusa-Handstücks

5.4 Diskussion der Ergebnisse der Vorversuche am Rinderhirn

Diese Vorversuche wurden durchgeführt, um die generelle Funktionsfähigkeit der Ultraschall-Zertrümmerungseinheit als auch der Laser- Einheit zu dokumentieren, sowie ggf. notwendige Konfigurationsänderungen im Vorfeld vorzunehmen.

5.4.1 Beurteilung der Laserwirkung am Rinderhirn

Die Tatsache, dass die Laserwirkung innerhalb der Weißen Substanz am Rinderhirn kaum zu erzielen war, im Bereich der Grauen Substanz aber eine deutliche Koagulation erzielt werden konnte, deckt sich gut mit den in der Literatur getroffenen Feststellungen zum Absorptionsverhalten von Laserlicht in den unterschiedlichen Hirnanteilen [Beck, 1979; Burke, 1985; Edwards, 1983; Hillenkamp, 1989; Walter, 1984].

Es war deshalb nicht verwunderlich, dass auch in den unter 3.2 beschriebenen Versuchen vergleichbare Ergebnisse (siehe 4.1.1) dargestellt werden konnten. Bei den Rinderhirnen konnte auf eine differenzierte histologische Untersuchung der Ergebnisse verzichtet werden, da Daten solcher Untersuchungen bereits zahlreich veröffentlicht wurden [Berns, 1981; Boggan, 1988; Halldorsson 1978 und 1981; Martiniuk, 1989; Welch, 1984].

Aufgrund der gewonnenen Daten wurde erwogen, einen Rinderhirnversuch mit durchströmten Gewebe durchzuführen, d.h., es wurde erwogen, bei einem in toto entfernten Gehirn, die arteriellen Gefäße mit einer wäßrigen Lösung zu durchströmen, um so die Wärmeabfuhr im Hirngewebe nachzuempfinden, die möglicherweise die Laserwirkung beeinflusst. Auf dieses Experiment wurde aber verzichtet, weil zu vermuten war, dass die Durchströmung beispielsweise mit physiologischer Kochsalzlösung nicht die gleichen Effekte zeigen würde, wie dies bei nativem Blut der Fall ist. Insbesondere die nicht vorhandene Absorptionsfähigkeit der Erythrozyten würde zu Ergebnissen führen, die letztlich keine sinnvolle Aussage für die weitere klinische Anwendung erbringen könnten. Die Erstellung eines experimentellen Modells mit von Blut durchströmtem Gewebe erschien für diese Versuchsreihe zu komplex. Da in der Absorption des Blutes, sowohl innerhalb der Gefäße als auch nach der Ultraschall-Zertrümmerung dem Parenchym aufliegend, einer der größten ungeklärten Faktoren für die klinische Anwendung gesehen werden mußte, wurde es vorgezogen, ein Experiment durchzuführen, dass die wesentlichen Interaktionen mit Blut klären würde.

5.4.2 Bewertung der Ultraschall-Wirkung am Rinderhirn

Durch die Experimente am Rinderhirn bezüglich der Ultraschall-Zertrümmerung (siehe 3.2.2) konnte die grundsätzliche Funktionsfähigkeit des neuartigen Anwendungsprinzips, die Ultraschallenergie mit Hilfe einer Quarzglasfaser auf das Gewebe zu applizieren, belegt werden. Damit war bewiesen, dass die hier verwendete Quarzglasfaser in der Lage ist, als Zertrümmerungswerkzeug zu funktionieren.

Insgesamt ergaben die unter 4.1.2 beschriebenen Ergebnisse aber auch, dass das Gerät in seiner Zertrümmerungsleistung zu schwach ausgelegt war. Dies zeigte sich sowohl daran, dass die Gewebezzertrümmerung im Bereich des Hirnparenchyms relativ langsam vor sich ging, v.a. aber auch daran, dass bereits piale Septen im Bereich des Kleinhirns, insbesondere aber die Arachnoidea, welche das Großhirn überspannt, ausgeprägte Hindernisse waren, die eine optimale Energieübertragung auf das Hirngewebe beeinträchtigten. Der spätere klinische Einsatz hätte unter diesen gegebenen Bedingungen nicht sinnvoll erfolgen können.

Aus den Ergebnissen dieser Vorversuche resultierte der Vorschlag, für die weitere Durchführung des Experiments, die Leistung des Ultraschall-Generators zu steigern bzw. das System so zu modifizieren, dass mehr Ultraschall-Leistung auf das Gewebe abgegeben werden konnte. Diese Änderungen wurden vorgenommen. Nachdem die Leistungssteigerung um ca. 30% realisiert war, konnte zumindest im Bereich des Hirnparenchyms eine befriedigende Leistung erzielt werden, die es rechtfertigte, die weiteren Versuche in Angriff zu nehmen.

5.4.3 Diskussion des technischen Aufbaus von Glasfaserspitze und der Spül-/Saug-Drainage

Die Versuche am Rinderhirn zeigten, dass die zu lange Spitze der Spül- Saug-Drainage, einen kontinuierlichen Betrieb des Geräts nicht möglich machten, da das Gewebe unkontrolliert angesaugt wurde (siehe 4.1.3). Die bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Zertrümmerungsversuche an Lebergewebe, die durch die Mitarbeiter des LMTB im Vorfeld durchgeführt worden waren, hatten dieses Defizit nicht aufzeigen

können, da das Lebergewebe eine andere Konsistenz hat, und zudem im Bereich der Leber das chirurgische Vorgehen traumatischer sein darf, so dass das Gerät richtiggehend in das Parenchym hineingedrückt werden kann. Am Gehirn ist ein solches Vorgehen undenkbar, einerseits, weil der Gewebeabtrag damit unkontrolliert erfolgt, andererseits, weil die benachbarten Hirnstrukturen einer derartigen Belastung nicht ausgesetzt werden dürfen.

Die durchgeführten Experimente zur Optimierung der Konfiguration ergaben, dass ein Hervortreten der Glasfaser, vergleichbar dem Hervortreten des Titanröhrchens bei einem konventionellen Ultraschall-Zertrümmerungs-System, ein kontinuierliches und schonendes Arbeiten ermöglicht, während das etwas zurückgesetzte Spül-Saug-System, wie in der Abbildung 14 dargestellt, gleichzeitig eine hinreichende Saugleistung zeigte.

5.5 Diskussion der Ergebnisse der Laser-Koagulation von Erythrozytenkonzentrat

5.5.1 Diskussion der Untersuchungsergebnisse der Laserwirkung auf Vollblut

Die durchgeführten Versuche mit Erythrozytenkonzentrat (siehe 3.3) zeigten, dass schon bei sehr kurzer Einwirkzeit (< 1 s) des Lasers das Blut auf der Quarzglasspitze koaguliert, und von dort aus nahezu radiär ein Koagulationssphäroid entsteht, dessen Größe mit zunehmender Einwirkdauer wächst. Dieses Phänomen hatte wie unter 4.2 dargestellt sowohl die Koagulations- als auch die Zertrümmerungsleistung deutlich reduziert und stellt damit ein prinzipielles Problem für den klinischen Einsatz dar. Deshalb wurde es nach eingehender Beobachtung der realen klinischen Verhältnisse unter realistischen Bedingungen nochmals wiederholt.

5.5.2 Diskussion der Untersuchungsergebnisse der Laserwirkung auf verdünntes Vollblut

Dieses Experiment wurde durchgeführt, um die Situation zu simulieren, die während einer Tumoroperation am Patienten im Tumorbett typisch ist. Dort kommt es praktisch immer beim Einsatz des Ultraschall-Zertrümmerers zu einer erheblichen, diffusen Blutung von überwiegend arteriellem Charakter. Dieses Blut wird mit der Spüllösung des Ultraschall-Zertrümmerers durchmischt und benetzt den gesamten Operationssitus. In diesem Experiment wurde untersucht, inwieweit sich dieses Blut- / Isotone Kochsalzlösung-Gemisch verhält, wenn Laserenergie appliziert wird.

Wie unter 4.2 beschrieben tritt ebenfalls eine Koagulation von Blutprodukten, vornehmlich Erythrozyten an der Spitze der Glasspitze auf; dies geschieht jedoch deutlich langsamer, so dass zumindest nach einer akzidentiellen Betätigung des Lasers oder nach einer zufällig vorhandenen Blutbeimengung im mit dem Laser zu behandelnden Gebiet keine entscheidende Verschmutzung der Quarzglasspitze auftritt. Die Verschmutzung befindet sich, was Ausmaß und Umfang angeht, noch in der Größenordnung, die durch kontinuierliche Weiterbetätigung des Lasers verdampft wird, so dass hiernach wieder eine nahezu unauffällige Funktion des Laser-CUSA hinsichtlich der Zertrümmerungsleistung zustande kommt.

Die Bedeutung dieses Experiments liegt darin, dass es in der Lage ist, einen wesentlichen Hinweis auf die klinisch sinnvolle Anwendung des Laser-CUSA zu geben. Ursprünglich war die Frage gestellt worden, welche Anwendungsmodalität die sinnvollste sei. Zur Auswahl standen die Möglichkeiten, zuerst zu koagulieren und dann zu zertrümmern und abzusaugen, gegenüber der Möglichkeit, zunächst zu zertrümmern und abzusaugen und danach die diffuse Blutung zu koagulieren.

Die Ergebnisse (siehe 4.2) sowohl an konzentriertem als auch an verdünntem Vollblut zeigen, dass es sehr unwahrscheinlich ist, eine befriedigende Blutstillung durch Koagulation selbst bei kapillären kortikalen Gefäßen zu erzielen, wenn die Wundoberfläche von einem Blutfilm oder Blut-/Wasser-/Zelldetritusfilm überzogen ist. Um diese Vermutung zu bestätigen, führten wir ein zusätzliches Experiment durch.

Die Ergebnisse aus diesem Zusatzexperiment können so interpretiert werden, dass eine Mischung aus Gewebedetritus, Erythrozyten und Spüllösung eine höchst zuverlässige Isolationsschicht gegenüber der Laserwirkung darstellt. Da weder eine Temperaturerhöhung noch eine Koagulation eintrat (siehe Abbildung 17), wird ein erheblicher Anteil des Laserlichtes diffus reflektiert und der geringe eingestrahlte Anteil schnell verteilt worden sein, so dass eine wirksame Laserenergiemenge nicht aufgebaut werden konnte.

Für die Praxis bedeutet dies, dass ein Situs, dessen Oberfläche nicht vollständig von den Zelltrümmern und dem ausgetretenen Blut befreit ist, nicht sinnvoll mit dem Laser zur Koagulation gebracht werden kann.

Daraus folgt ferner, dass es nicht sinnvoll ist, den Laser-CUSA in der Abfolge - Zertrümmern mit Ultraschall, dann Lasern - einzusetzen. Die Wirkung des Lasers durch die zuvor verursachten Veränderungen am Gewebe, insbesondere durch die Blutauflagerungen, wird praktisch vollständig und sicher zunichte gemacht.

Zusammenfassend konnten mit diesen Experimenten die Hypothesen 3 und 4 über die sinnvollste Anwendungskonfiguration beantwortet werden. Aufgrund der gewonnenen Ergebnisse und der daraus resultierenden Erkenntnisse kann gefolgert werden, dass mit dem Laser-CUSA zunächst das Gewebe und damit die Gefäße koaguliert und danach das koagulierte Tumorgewebe zertrümmert und aspiriert werden sollte. Die umgekehrte Anwendungskonfiguration ist nicht effektiv, da wie oben beschrieben das bei der Zertrümmerung entstehende Gewebematerial eine effektive Laserwirkung zur Koagulation nahezu vollständig verhindert. Daher verbietet sich auch ein gleichzeitiger Einsatz der Komponenten des Laser-CUSA, da auch hierbei ein vergleichbares Blut-Spülflüssigkeit-Zelldetritus Gemisch entstehen würde.

Daher erfolgte das nachfolgende unter 3.4 beschriebene Experiment, die Ex vivo-Untersuchung von Hirntumorgewebe, mit der einzig sinnvollen Anwendungskonfiguration, nämlich der Koagulation von Gewebe und der anschließenden Gewebeabtragung durch den Ultraschall-Zertrümmerer.

5.6 Diskussion der Ex vivo-Untersuchungsergebnisse an menschlichem Hirntumorgewebe

Die Ergebnisse zeigen, dass das eingesetzte Gerät grundsätzlich in der Lage ist, Hirntumorgewebe mit dem Laser zu koagulieren, sowie Hirntumorgewebe zu zertrümmern und aufzusaugen.

5.6.1 Beurteilung der Laserleistung bei der Ex vivo-Untersuchung an Hirntumoren

5.6.1.1 Diskussion der Ergebnisse der Laserleistung an Meningeomen

Bei der Behandlung von Meningeomen treten entsprechende Gewebewirkungen erst bei einer Einwirkzeit von 7 s oder länger auf (siehe 4.3.1.1 und Abbildung 18).

Da Meningeome oft eine helle, weiße Gewebefarbe haben, wird ihre Koagulationsfähigkeit lediglich von der Menge an Blut bestimmt, die die Gefäße im Tumor mitführen. Meningeome zeigen häufig eine große Varianz bezüglich der Menge meist pathologischer Gefäße. Diese reicht von fast gefäßfreien endotheliomatösen Meningeomen bis zu gefäßreichen Hämangioblastomen bzw. -perizytomen, welche überwiegend aus Gefäßen bestehen. Neben der hohen Variabilität in der Konsistenz, welche den Laser-Einsatz unmöglich machen kann, sind die zahlreichen Gefäßversorgungsvarianten ein weiterer Grund, die Einsatzmöglichkeiten des Lasers zur Koagulation bei Meningeomen zurückhaltend zu beurteilen [Cushing, 1928; Takizawa, 1977,1980 und 1984].

5.6.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Laserleistung an Gliomen

Hierbei zeigten sich sowohl eine ausreichende Energieapplikation als auch eine kontrollierbare abgegebene Leistung. Wie unter 4.3.1.2 dargestellt, sind schon kurze Einwirkzeiten ab 3 s in der Lage, eine signifikante Koagulation von infiltriertem Kortextgewebe oder durchbluteter gliominfiltrierter Weißer Substanz zu verursachen. Es bleibt einer In vivo-Untersuchung vorbehalten, systematisch zu analysieren, ob diese

Koagulationswirkung hinreichend ist, um eine ausreichende Blutstillung vor der Ultraschallzertrümmerung zu erreichen.

Aufgrund der histologischen Ergebnisse (siehe 4.3.1.5) kann aber davon ausgegangen werden, dass bei mittlerer Einwirkzeit von zwischen 3 s und 7 s bereits eine deutliche kapillarkonstringierende Wirkung auftritt, die unter physiologischen Verhältnissen eine hinreichende Blutstillung gewährleistet.

Wie aufgrund der Literatur zu erwarten war, ist dunkles Gewebe bzw. gut durchblutetes Gewebe eher in der Lage, Laserlicht zu absorbieren und in thermische Energie umzuwandeln, als dies im Bereich der Weißen Substanz der Fall ist. In den homogenen gliomatösen Tumoren war, wie dies die Abbildung 20 zeigt, ebenfalls eine hinreichende und gut zu dosierende Laserenergie-Applikation möglich [Absten, 1985; Kaye, 1985; O'Shea, 1978; Salcman, 1986].

Die Eindringtiefe für das koagulierte Areal betrug in keinem der untersuchten Fälle mehr als 2 mm. Es scheint deshalb wahrscheinlich, dass die gewebespezifischen Eigenschaften wie Isolationsvermögen, Wärmeleitungskoeffizienten, Energieanstieg durch Blut etc. ein nivellierendes Moment bei der Umsetzung der Laserenergie darstellen. Für die Klinik hat dies insofern Bedeutung, dass selbst wenn akzidentiell eine übermäßige Koagulation zustande kommt, die gewebeeigenen Merkmale einem unerwünscht tiefen Eindringen der Koagulationszone in umgebendes Gewebe entgegenwirken. Dies ist, wenn es sich in In vivo-Experimenten fundieren lässt, ein ausgesprochen wichtiges Sicherheitsmerkmal für die Anwendung des Laser-CUSA-Systems.

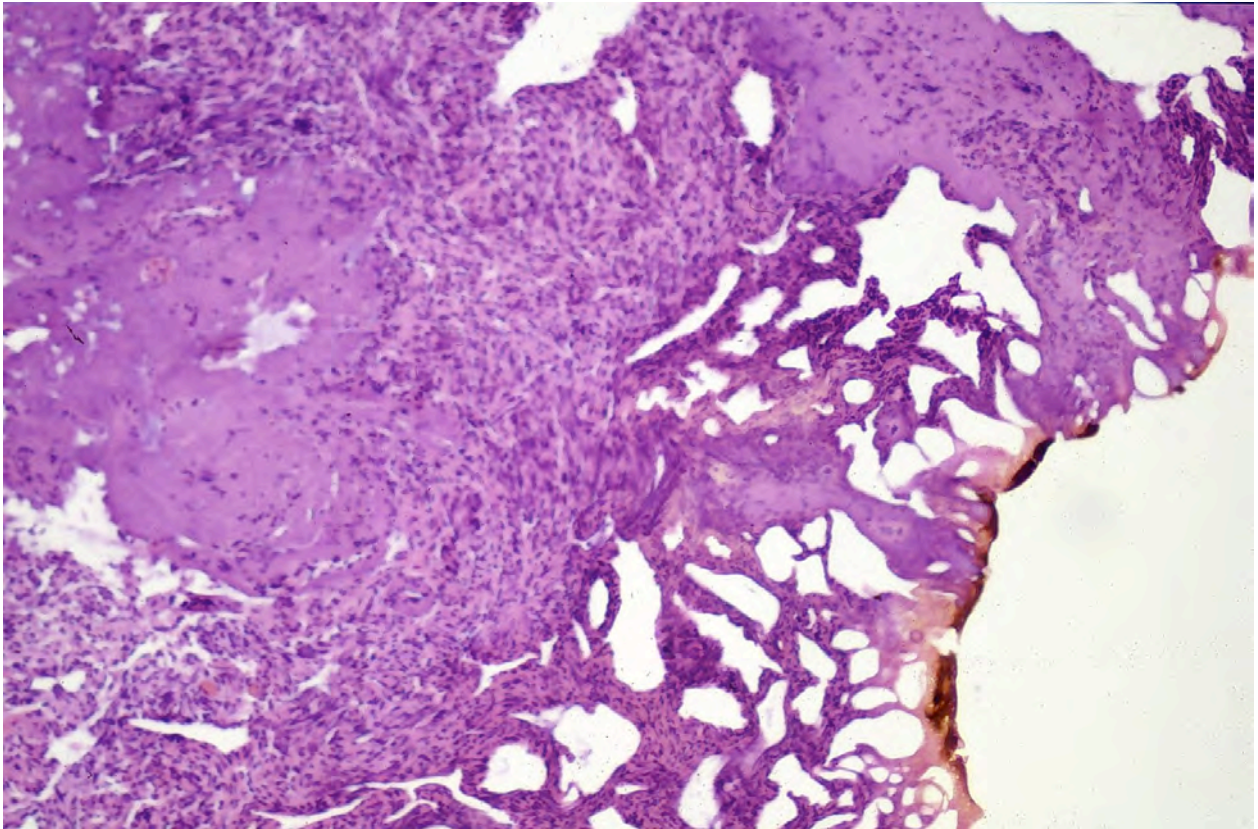


Abb. 28: HE-Schnitt eines niedriggradigen Astrozytoms (4fache Vergrößerung)

Die histologischen Präparate (Abbildung 28) zeigen am Rande der Koagulationszone teilweise eine ausgeprägte Reißbildung. Es kann aber nicht sicher gesagt werden, ob diese ein Artefakt der Präparation ist oder ob tatsächlich derartige Mikrozerreißen im Gewebe zustande kommen. Sollte dies der Fall sein, würden die entstehenden Spalten, ob mit Luft oder mit Kochsalzlösung gefüllt, durchaus als Isolationsbarrieren in Frage kommen.

Als weiteres interessantes Moment der histologischen Auswertung konnten die Wirkung auf die umgebenden Kapillaren dargestellt werden. Dabei zeigte sich in praktisch allen untersuchten Präparaten, dass die Kapillaren, welche unmittelbar, d.h. 1 mm bis maximal 2 mm an die Koagulationszone heranreichten, durch die Laser- Einwirkung beschädigt wurden. In der Mehrzahl der Fälle konnte gezeigt werden, dass ihre morphologische Integrität aufgehoben war, d.h., sie waren entweder zerplatzt oder hatten ihre Konfiguration in nicht physiologischer Weise verändert. Erythrozyten waren häufig außerhalb der Kapillaren zu beobachten. Dies wird als indirektes Zeichen der

Zerstörung der Kapillaren gewertet [Schober, 1993; Schulze, 2004; Anzai, 1992; Gutknecht, 1998; Tracz, 1993].

Es kann aufgrund dieser histologischen Beobachtung davon ausgegangen werden, dass der Blutfluß in diesen Kapillaren an der Abtragungszone soweit gestört ist, dass es nicht mehr zu einem Blutaustritt aus den Kapillaren kommen kann. Daher kann gefolgert werden, dass eine vor der Ultraschall-Einwirkung angewendete Laserbehandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer befriedigenden Blutstillung im Gewebe führt, soweit dies die kapillären und prä-/postkapillären Gefäße betrifft. Größere Gefäße (> 0,5 mm) werden, sofern sie im Gewebe liegen, offensichtlich nicht so weit koaguliert, dass der Blutfluss im Lumen signifikant verändert würde. Dies ist prinzipiell akzeptabel, denn größere Gefäße dieses Kalibers sollten spezifisch bipolar koaguliert und in der herkömmlichen Weise mit der Mikroschere durchtrennt werden. Nur dieses Verfahren garantiert, dass es zu einem späteren Zeitpunkt, z.B. bei einer Blutdruckerhöhung bei der postoperativen Extubation, zu keiner Nachblutung kommt. Eine direkte oder indirekte Koagulation mit dem Laser solcher großen Gefäße ist demzufolge nicht erwünscht, weil bisher keine Erfahrung über die mittelfristige Stabilitäten solcher Gefäßverschlüsse vorliegen. Nachblutungen und die damit verbundenen Komplikationen und Folgen werden so vermieden.

Für den In vivo-Einsatz ist deshalb zu fordern, dass alle sichtbaren Gefäße (> 0,3 mm) bipolar koaguliert werden.

5.6.2 Diskussion der Ergebnisse der Ultraschall-Zertrümmerungsversuche

5.6.2.1 Beurteilung der Ultraschall-Zertrümmerungsleistung an Meningeomen

Hier bestätigt sich, was in der klinischen neurochirurgischen Erfahrung im Umgang mit Ultraschall-Zertrümmerern bekannt ist [Fry, 1954; Young, 1981]. Zäh und mechanisch stabile Gewebe wie die von Meningeomen sind nur in wenigen Fällen geeignet, um mit dem Ultraschall-Zertrümmerer abgetragen zu werden. Im Falle der endotheliomatösen Meningeome gelang dies zwar, eine Zertrümmerungsleistung / Aspirationsleistung von $1\text{cm}^3 / 40\text{ s}$ ist jedoch inakzeptabel, denn wenn ein Ultraschall-Zertrümmerer nicht wirksamer ist als der hier dargestellte Wert, so sind konventionelle Präparationsmethoden bei Hirntumoren, z.B. der Einsatz von monopolarer Schlinge oder das scharfe Heraustrennen von Tumorgewebe, einem solchen Verfahren bezüglich der Effizienz bei weitem überlegen. Es ist deshalb unwahrscheinlich, dass das Gerät für den klinischen Einsatz breite Anwendung finden kann.

Es sei hier allerdings darauf verwiesen, dass die Konsistenz von Meningeomen über einen sehr weiten Bereich schwankt und es daher durchaus vorstellbar ist, dass bei größerer Erfahrung im Umgang mit dem Gerät, vergleichbar mit handelsüblichen Ultraschall-Zertrümmerern einige Meningeome auch so behandelt werden können, dass eine mit Gliomen vergleichbare Zertrümmerungsleistung zustande kommt.

Die Untersuchung des teilverkalkten Meningeoms, welches sich dadurch auszeichnete, dass es feingranuläre, disseminierte Verkalkungen aufwies, legte die Grenze des Machbaren für die geprüfte Konfiguration offen. Hier zeigte sich, dass zwar eine Gewebezetrümmerung stattfand, diese war jedoch so marginal, dass sie für einen klinischen Einsatz nicht mehr sinnvoll zum Tragen kommt. Das Gerät brauchte für die Aspiration von 1cm^3 dieses Tumors 59,7 s. Positiv bei dieser Untersuchung war allerdings, dass, obwohl der Tumor mit Verkalkungen durchsetzt war, es nicht zu einer Beschädigung der Glasfaserspitze resp. des Gesamtsystems kam. Die grundsätzliche Funktionsfähigkeit wurde über die Dauer des Experimentes gewahrt.

Zusammenfassend kann für die Meningeome deshalb gesagt werden, dass bei sehr weichen Tumoren, die ohne größere, bindegewebige Anteile im typischen synzytialen Verband vorliegen, ein Einsatz gut möglich ist, dass aber Meningeome, die eine gummiartige, feste Konsistenz haben, von dem Gerät kaum noch in akzeptabler Zeit bewältigt werden. Bei verkalkten Tumoren ist der Einsatz des Ultraschall-Zertrümmerers bezogen auf seine Ultraschall-Zertrümmerungsleistung nicht für den klinischen Gebrauch empfehlenswert.

Es sei eingefügt, daß sich das Leistungsspektrum dieses Gerätes damit in keiner Weise von dem handelsüblicher moderner Ultraschall-Zertrümmerer unterscheidet. Die Grenzen sind vielmehr durch die physikalischen Merkmale des Geräts und die biomechanischen Gewebespezifika definiert.

5.6.2.2 Beurteilung der Ultraschall-Zertrümmerungsleistung an Gliomen

Wie unter 4.3.2 dargestellt sind die am häufigsten vorkommenden Hirntumore, nämlich die Gliome gut bzw. sehr gut mit dem Laser-CUSA zu behandeln. Die Zertrümmerungszeiten, bzw. die Zertrümmerungsmengen, die mit dem Gerät abgetragen werden können, sind mit den Gewebemengen vergleichbar, die mit einem herkömmlichen Ultraschall-Gerät erzielt werden [Füssel, 1986; Reinhardt, 1984; Fasano 1980]. Dies ist bemerkenswert, da die Quarzglasfaserspitze mit ihrer stumpfen, tonnenförmigen Konfiguration eine ungünstigere Mechanik zum Abtragen von Gewebe aufweist, als die scharfkantige, röhrenförmige Spitze eines herkömmlichen Ultraschallzertrümmerers. Bemerkenswert ist ebenfalls die Tatsache, dass die gewählte Konfiguration von Glasfaserspitzenlänge und Saug-Spül-Drainagenlänge so optimal war, dass ein kontinuierlicher und das Nachbargewebe nicht-beeinträchtigender Betrieb möglich wurde.

Mechanisch festere Strukturen wie Gefäße oder arachnoidale Septen wurden nur unzureichend abgetragen. Dies ist aus neurochirurgischer Sicht folgendermaßen zu bewerten.

Der ursprüngliche Gedanke zum Einsatz eines Ultraschall-Zertrümmerers bei dessen Entwicklung war der, ein Gerät zu schaffen, welches in seiner Leistungsabgabe so dosiert werden kann, dass es zwar das Parenchym, bzw. das Tumorgewebe zerstört, die anatomischen Strukturen, die erhalten werden sollen, wie z.B. Gefäße, aber intakt

läßt und auf diese Art und Weise dem Chirurgen hilft, die Arbeit bei der Präparation zu reduzieren. Ausgehend von dieser Idee wird die jetzt gewählte Konfiguration in hohem Maße diesem ursprünglichen Gedanken des Ultraschall-Zertrümmerers gerecht. Viel mehr als dies bei den herkömmlichen Geräten der Fall ist. Dort zerstört die scharfe Metallkanüle regelmäßig auch große Gefäße, so dass in vielen Hirnabschnitten, z.B. im Bereich der Sylvischen Fissur, ein Einsatz nicht erfolgen sollte. Sicherlich ist es nicht förderlich, wenn die Glasfaserspitze des Laser-CUSA auf größere Gefäße trifft. Selbst ausschließliche Verletzungen der Adventitia v.a. aber der Intima könnten zu einer sekundären Thrombosierung führen.

Die Tatsache aber, dass ein größeres Gefäß zunächst einmal in seiner Integrität erhalten bleibt, erspart dem Neurochirurgen, dasselbe zu koagulieren, und ist damit ein wichtiger Beitrag zur Reduzierung der iatrogenen Morbidität.

Bei der praktischen Nutzung ist die Tatsache, dass bindegewebige Septen durchaus in der Lage sind, die Ultraschall-Energie vollständig zu absorbieren, eher hinderlich, da verlangt wird, dass ein anderes Instrument, beispielsweise eine bipolare Pinzette, eine Schere oder Skalpell zum Abtragen solcher Membranen zum Einsatz kommt. Das kostet Zeit. Grundsätzlich zeigt dieses Verhalten aber eine geglückte Abstimmung des Instruments, da es letztlich die Traumatisierung relevanter Strukturen, wie beispielsweise Gefäße oder Hirnnerven zu reduzieren vermag.

5.6.3 Zusammenfassung der Diskussion des Ex vivo-Laser- bzw. CUSA-Einsatzes an menschlichen Hirntumoren

Die Experimente in ihrer Gesamtheit zeigen, dass die sinnvollste Anwendung derart sein sollte, dass zunächst eine Koagulation des Gewebes mit Hilfe der Laserfunktion durchgeführt wird, damit danach eine Abtragung des Gewebes stattfinden kann.

Dieses Szenario wurde untersucht. Dabei unterscheiden sich, wie im Ergebnisteil unter 4.3.2.1 und 4.3.2.2 erläutert, die Abtragungsraten kaum von denen bei nicht-koaguliertem Gewebe, sofern es sich um Gliome handelt.

Es kann daraus abgeleitet werden, dass der postulierte klinische Vorteil bei der Anwendung des Laser-CUSA-Systems, nämlich die Zeit zur Blutstillung einzusparen, umgesetzt werden kann.

Es kann deshalb gefolgert werden, dass das Instrument seinem ursprünglichen Bestimmungszweck, nämlich dem, die Operationszeit zu verkürzen und die Operationssicherheit zu erhöhen, durchaus entspricht.

5.7 Diskussion der technischen Besonderheiten des Laser-CUSA-Systems im Rahmen der Verwendung bei den drei durchgeführten Experimentgruppen

5.7.1 Verhalten im Bereich der Rinderhirn-Experimente

Wie bereits unter 5.4.1 ausgeführt, konnte in den Experimenten am Rinderhirn gezeigt werden, dass für eine praktische Anwendung am ZNS die CUSA-Leistung des Systems zu gering war. Die daraus gezogenen Konsequenzen, nämlich eine Erhöhung der Leistungsabgabe durch Erhöhung der Amplitude hat sich als eine wirksame Maßnahme erwiesen.

5.7.2 Verhalten im Bereich der Ex vivo-Experimente an menschlichem Hirntumorgewebe

Wenn die Anwendung über einen Zeitraum von 10 Minuten hinaus erfolgte, trat in Abhängigkeit von anderen Parametern, wie etwa Gewebemerkmale, ein Kavitationseffekt auf (Kavitation = Höhlenbildung). Ähnlich der Arroosion von Schiffsschrauben durch Kavitation, wird auch die Quarzglasfaser Spitze arrodieren. Dies zeigt sich in kleinen trichterförmigen Aussprengungen von Material auf der Glasfaseroberfläche. Diese Kavitationen sind so ausgeprägt, dass sie bereits mit dem bloßen Auge erkennbar werden. Für die praktische Anwendung der Glasfaser hatte dies keinen Einfluß, d.h., eine derart vorgeschädigte Faser zeigte in keinem Fall schlechtere CUSA-Leistung als eine glatte Faser, es ist sogar vorstellbar, dass die dadurch zum Rand hin geschärften Glasfasern eine günstigere mechanische Energieübertragung auf eine kleinere Fläche erlauben und deshalb wirksamer sind. Die Unterschiede sind jedoch so gering, dass sie mit den verwendeten, groben Verfahren der Zeitmessung

nicht erfaßt werden konnten. Es ist aber grundsätzlich zu überlegen, ob aus Gründen der Kavitationsbildung eine Änderung der Konfiguration der Glasfaser Spitze vorzunehmen ist, beispielsweise, indem die Spitze abgerundet wird oder diese von vornherein konkav oder konvex ausgeführt wird. Hierzu sind weitere physikalische Überlegungen und Untersuchungen notwendig.

Ein anderer Aspekt, der diskutiert werden muß, sind die bei diesem Effekt auftretenden Quarzglasfragmente, die unter Umständen im Operationssitus zurückbleiben können. Nach unserer Beobachtung handelt es sich dabei um kleinste Quarzglasfragmente, die mit dem bloßen Auge praktisch nicht mehr wahrgenommen werden können. Diese sind chemisch inert (Quarzglas) und aufgrund ihrer geringen Größe nicht in der Lage, merkliche Verletzungen von Zellen oder größeren anatomischen Strukturen durchzuführen. Aufgrund ihrer runden, allenfalls sphäroiden Konfiguration dürfte auch eine Gefährdung, ähnlich der von langfaserigen Asbestfasern oder langfaserigen Glasfasern, die zu einem Langzeitschaden führen könnte, nicht auftreten. Die Schäden entstehen dort v.a. durch die langfaserige Geometrie des Materials.

In Anbetracht der Menge an Fremdmaterial, die während einer Hirnoperation in den Situs eingebracht wird (mehrere Milligramm Kollagenschwämme, Fibrinkleber, Kollagenetze, Nahtmaterial etc.) dürften die im Mikrogramm-Bereich liegenden Mengen eines chemisch inerten Substrats keinerlei Störung verursachen.

Es besteht nach neurochirurgischer Einschätzung deshalb kein Hinderungsgrund für den Einsatz des Instrumentes. Hinzu kommt, dass die abgesprengten Glaspartikel mit hoher Wahrscheinlichkeit bei den nachfolgenden Spül- und Saugprozessen, welche grundsätzlich am Ende einer Operation stattfinden, herausgespült werden.

Eine größere Beschädigung der Glasfaser wurde bei keinem der bisher durchgeführten Experimente festgestellt, auch konnte kein Gefährdungspotential für die anwendenden Kliniker gesehen werden, da die Glasfaser in dem Gerät abgeschirmt verläuft.

5.8 Diskussion der Handling-Eigenschaften

5.8.1 Handling des Handstücks

Hier fällt positiv auf, dass es sich um ein Ganzmetall-Gehäuse handelt, welches eine außerordentlich gute Wärmeableitung ermöglicht. Bei konventionellen Ultraschallgehäusen sind dieselben in aller Regel aus Kunststoff ausgeführt, dies ist bei einer Anwendung, die länger als 5 Minuten erfolgt, sehr unangenehm, weil es partiell zu Temperaturerhöhungen am Gehäuse kommt, die es unmöglich machen, das Gerät ohne das Umwickeln mit Kompressen weiter zu benutzen. Der Chirurg verbrennt sich dann die Finger. Bei dem hier vorgestellten Gerät ist durch die Ausführung des Gehäuses in Titan ein solches Verhalten nicht beobachtet worden.

Da jedoch eine prinzipielle Erwärmung des Geräts beobachtet werden konnte, ist bei einer Konfiguration für die Serienanwendung zu überlegen, wie eine weitere thermische Isolation der wärmeenergie-erzeugenden Kompartimente vorgenommen werden kann, beispielsweise durch einen "sandwichartigen" Aufbau mit einem hochwärmeleitfähigen inneren Kern. Es ist auch zu überlegen, ob das zur Spülung verwendete Wasser nicht auch zur Kühlung des Instruments dienen kann.

5.8.2 Größe und Gewicht des Handstücks

Da neurochirurgische Operationen praktisch immer mikroneurochirurgische Operationen sind, ist aus grundsätzlichen Überlegungen ein möglichst kleines Gerät zu fordern. Für die praktische klinische Anwendung wäre eine 20%ige Reduktion des Außendurchmessers des Handstücks ein akzeptabler Kompromiß. Das Gerät hätte dann vergleichbare Außendurchmesser wie andere, handelsübliche moderne Ultraschall-Zertrümmerer.

5.8.3 Abwinkelung bzw. Kröpfung des Handstück-Vorbaus

Die Tatsache, dass in der bisher getesteten Version eine gerade Glasfaser eingesetzt wird, hat sicherlich Vorteile bei der Energieübertragung und bei der Reduktion der inneren Reibung zwischen Glasfaser und Führung der Glasfaser.

Aus neurochirurgischer Sicht ist eine solche Konfiguration aber hinderlich, weil die Hand des Chirurgen, die das Gerät umfaßt, in das Gesichtsfeld tritt und eine binokulare Sicht auf das Instrument verhindert. Dies führt dazu, dass das Instrument bei einem Rechtshänder nur von rechts nach links zeigend eingesetzt werden kann, oder dass der Operateur seinen Kopf nach links bewegen muß, wenn er die Spitze des Instruments sehen möchte, sofern er dieses senkrecht auf den Situs zubewegt. Bei dem Einsatz des Operationsmikroskopes ist dies zwar möglich, aber sehr zeitraubend.

Dies ist ein Grund dafür, dass alle neurochirurgischen resp. mikrochirurgischen Instrumente nach einem kurzen, aus dem Situs herausführenden Teil um ca. 20° - 40° abgewinkelt werden. Dies erleichtert zudem den Einsatz des Instruments unter dem Operationsmikroskop, welches allenfalls 35 cm von der Sitosoberfläche entfernt ist. Ein Gerät, das länger gebaut ist als diese Entfernung, kann deshalb zwangsläufig nicht zu einem neurochirurgischen Eingriff in Gegenwart des Operationsmikroskopes verwendet werden. Aus den bisher gewonnenen Daten ist deshalb zu fordern, dass ein solches abgelenktes bzw. gekröpftes Instrument entwickelt werden sollte (Abbildung 29), um die Compliance der Neurochirurgen bzw. anderer Anwender zu erhöhen.

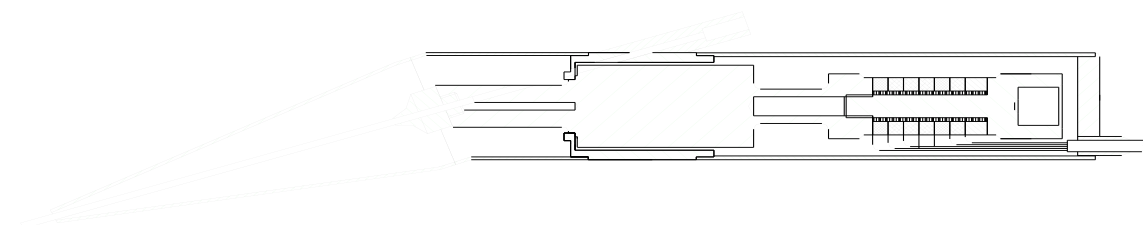


Abb. 29: Entwurfsskizze eines abgewinkelten Handstücks

5.8.4 Handling des Systems beim Austausch einzelner Gerätekomponenten

Die Experimentatoren hatten nach einer kurzen Einweisung keine Probleme, das Gerät zu zerlegen, Teile fachgerecht auszutauschen (z.B. Quarzfaser) und das Gerät wieder zusammenzubauen. Diese Arbeiten erfolgten mit Operationshandschuhen und unter operationsnahen Bedingungen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass eine fachgerecht eingewiesene Operationsschwester ohne Probleme in der Lage ist, die hier aufgezeigten Prozeduren durchführen zu können. Im Vergleich zu anderen Geräten, die im Operationssaal zum Einsatz kommen, ist der Laser-CUSA in der Anwendung bezüglich des Auf- und Abbaus resp. des Auswechselns von Bauteilen vergleichbar kompliziert. Hier sind keine weiteren grundlegenden Entwicklungen oder Design-Vorschläge notwendig.

5.9 Sterilisation, Verpackung und Transport

Die hier getestete Version wurde so vorbereitet, dass sie einer Gassterilisation unterzogen werden konnte.

Das Verfahren wurde geprüft, Probleme traten dabei nicht auf. Die Sterilisationswirkung innerhalb der gewählten Box war entsprechend der Auswertung der verwendeten Teststreifen hinreichend. Die Aufbewahrung erfolgt aus mechanischer Sicht so sicher, dass keine unabsichtlichen Beschädigungen bei üblichem Umgang zu erwarten sind. Da auch hier in der klinischen Anwendung eine Unterbringung in den üblichen Aluminium- oder Stahlsieben erfolgen wird, sind keine durch uns zu spezifizierenden Design- oder Verfahrensänderungen notwendig.

Die bisherige bauliche Konfiguration macht zwar prinzipiell eine Dampfsterilisation möglich; da eine Garantie seitens des Herstellers nicht gegeben werden konnte, wurde aber auf eine Dampfsterilisation verzichtet.

Es ist wünschenswert, das Gerät für eine Dampfsterilisation zuzulassen, da sowohl im US-amerikanischen als auch im europäischen Raum zunehmend von der Gassterilisation mit Ethylenoxid Abstand genommen wird. Eine Sterilisation mit dem STERIS- bzw. dem STERAD-Verfahren (Plasma- bzw. Wasserstoffperoxid/Essigsäure)

wurde nicht geprüft, es bestehen jedoch keine berechtigten Zweifel daran, dass beide Verfahren geeignet sind zur Sterilisation des Laser-CUSA-Systems. Gleiches gilt für die Dampfsterilisation mit Formalin.

5.10 Subjektive Einschätzung des bedienenden Personals

5.10.1 Akzeptanz bei den Ärzten

Das Gerät wurde am Rande der Untersuchung verschiedenen Kollegen gezeigt. Es löste wohlwollende Bewunderung aus. Es bestand der Wunsch, das Gerät klinisch einzusetzen. Inwieweit diese subjektiven Berichte zu marktrelevanten Beobachtungen ausgebaut werden können, ist aus heutiger Sicht nicht zu definieren.

5.10.2 Akzeptanz bei den Operationsschwestern / -pflegern

Den Operationsschwestern / -pflegern wurde das Gerät vorgeführt und erklärt. Nachdem sie alle mechanischen Teile und auch das Funktionsprinzip verstanden hatten, sahen die Operationsschwestern / -pfleger insgesamt keine Probleme im Umgang mit dem Gerät; verglichen mit anderen neurochirurgischen Geräten handelt es sich um ein einfach zu bedienendes Gerät. Verglichen mit handelsüblichen Ultraschall-Geräten stellt die hier untersuchte Version keine besonderen zusätzlichen Anforderungen.

Als positiv empfanden die Schwestern / Pfleger das sehr kurze Spül-Saug-System, das erwarten läßt, dass Verstopfungen eher seltener auftreten als dies bei handelsüblichen Ultraschall-Geräten der Fall ist, bei denen die Saugkanüle über eine Länge von mehr als 20 cm kleinflumig bis zum Ende des Handstücks geführt werden muß.

5.11 Zusammenfassung und Ausblick auf mögliche Weiterentwicklungen

Die Untersuchungen konnten zeigen, dass hinsichtlich des Zusammenwirkens von Laser und Ultraschall synergistische Wirkungen erzielt werden. Die zahlreichen Sicherheitsprüfungen haben die Bedenken gegen einen In vivo-Einsatz des Gerätes zerstreut.

Wenn das Gerät kleiner wird, und die Ultraschallenergie möglicherweise über eine langstreckige Glasfaser geführt werden kann, ergeben sich durch dieses Gerät grundsätzlich neue Operationstechniken.

6 Zusammenfassung

In der Neurochirurgie und besonders im Bereich der Hirntumoroperationen bedarf es aufgrund der hohen Gewebeeempfindlichkeit von Nervenzellen funktionserhaltender, gewebeschonender Operationstechniken, d.h., eine Tumorentfernung mit tumorfreiem Randsaum ist nicht möglich, funktionelle Areale müssen erhalten bleiben und eine effiziente Blutstillung ist zwingend erforderlich. In diesem Zusammenhang war die Einführung des Operationsmikroskops ein bedeutender Schritt [Nylén, 1924]. Es folgte die Anpassung der Instrumente im Hinblick auf den mikrochirurgischen Einsatz [Yasargil, 1967]. Dies führte unter anderem auch zur Einführung des Ultraschall-Zertrümmerers zur Gewebedestruktion und Abtragung und der Bipolarpinzette zur Blutstillung [Schöche, 1986]. Da sich beide Techniken nicht in einem Gerät vereinbaren lassen, kommt es während der OP zu einem ständigen Wechsel, somit zu Unruhe und einer Verlängerung der Operationszeit, vor allem bei stark durchbluteten Tumoren.

Durch die Mitarbeiter der Laser- und Medizin-Technologie gGmbH, Berlin (LMTB) und der Firma Aesculap, Tuttlingen wurde im Rahmen des BMBF-Forschungsprojektes „Untersuchung zur Dosimetrie der kombinierten Anwendung von NIR-Laserstrahlung und niederfrequentem Ultraschall sowie Aufbau einer Wirkungsregelung“ [Desinger 1999] nun ein Instrument (Laser-CUSA) entwickelt, bei dem über eine Quarzglasfaser erstmals kombiniert Laserstrahlung und Ultraschall hoher Intensität übertragen werden kann. In dem hier vorgestellten Projekt sollte nun durch In vitro- und Ex vivo-Untersuchungen eine erste klinische Einschätzung des Laser-CUSA aus neurochirurgischer Sicht gewonnen werden.

Es wurden insgesamt drei Versuchsgruppen durchgeführt mit dem Ziel, die generelle Einsetzbarkeit des Laser-CUSA hinsichtlich Funktionalität, Handling, Gewebeeffekt, und Effektivität zu testen. Gegenstand der Untersuchungen war zunächst die Erprobung des Systems in vitro am Rinderhirngewebe hinsichtlich der generellen Einsetzbarkeit.

Zur besseren Einschätzung der Koagulationswirkung des eingesetzten Lasers sind Untersuchungen mit humanem Erythrozytenkonzentrat durchgeführt worden.

In Ex vivo-Untersuchungen am exstirpierten Hirntumorgewebe verschiedener Entitäten sollten Abtragsrate und Koagulationswirkung bestimmt werden.

Abschließend sind die Handling-Eigenschaften des Instrumentariums untersucht worden.

Die Versuche am Rinderhirn zeigten, dass bei entsprechend großer Ausgangsleistung des Ultraschallgenerators genug Ultraschallenergie über die Quarzglasfaser auf das zu destruierende Gewebe übertragen werden kann bei uneingeschränkter Laserleistung. Es fanden in diesem Zusammenhang noch einige Modifikationen des Handstücks und Spülvorrichtung statt. Durch die Versuche mit Erythrozytenkonzentrat und Gewebedetritus ergab sich als effektivste Applikationsart die Laserkoagulation und danach die Gewebezetrümmerung mittels Ultraschall.

Die Ex vivo-Experimente mit menschlichem Hirntumorgewebe verschiedener Entitäten bestätigten die generelle Einsetzbarkeit des Instruments. Im Vergleich mit den herkömmlichen Einzelkomponenten (CUSA, Bipolarpinzette) ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich Koagulationswirkung im Gewebe und Abtragsrate. Für die entsprechende Effektivität ist die Gewebefarbe (Durchblutung) und –konsistenz des Tumorgewebes entscheidend. Gut durchblutete, weiche Tumoren (Gliome, Metastasen) lassen sich gut mit dem Instrument behandeln, während bei hellen, wenig durchbluteten Geweben schnell Grenzen der Einsetzbarkeit erreicht werden.

Hinsichtlich des Handlings ist das Kombi-Gerät ebenfalls mit den herkömmlichen Einzel-Instrumenten vergleichbar und fand Akzeptanz bei Operateuren und OP-Personal.

Die Untersuchungen konnten zeigen, dass hinsichtlich des Zusammenwirkens von Laser und Ultraschall synergistische Wirkungen erzielt werden. Bei entsprechender Applikationsreihenfolge und Berücksichtigung der Tumorbeschaffenheit lassen sich gleich gute Ergebnisse wie beim Einsatz der herkömmlichen Einzelkomponenten erzielen bei deutlicher Reduktion der Operationszeit. Eine Weiterentwicklung des Prototyps mit kleineren Modifikationen hinsichtlich Größe und Abwinklung sollte die Handlungseigenschaften zugunsten des mikrochirurgischen Einsatzes verbessern.

Die zahlreichen Sicherheitsprüfungen ergeben keine Bedenken hinsichtlich eines In vivo-Einsatzes des Gerätes.

7 Literaturverzeichnis

Absten GT, Joffe SN. Lasers in Medicine: An Introductory Guide. Chapman and Hall, London 1985

Addonizio JC, Choudhury MS, Sayegh n. Cavitron ultrasonic surgical aspirator. Applications in urologic surgery. Urology 1984; 23:417-420.

Anzai Y, Lufkin RB, Hirschowitz S, et al. MR Imaging-Histopathologic Correlation of Thermal Injuries Induced with Interstitial Nd:YAG Laser Irradiation in the Chronic Model. JMRI 1992; 2:671-678.

Anzai Y, Lufkin RB, Castro DJ, et al. MR Imaging-guided Interstitial Nd:YAG Laser Phototherapy: Dosimetry Study of Acute Tissue Damage in an in Vivo Model. JMRI 1991; 1:553-559.

Ascher PW. Der CO₂ Laser in der Neurochirurgie. Molden, München 1977.

Beck OJ. The use of the Nd:YAG and the CO₂-Laser in neurosurgery. Neurosurg. Rev. 1980; 3:261-266.

Beck OJ, Frank F, Schönberger JL. Clinical evaluation of the 1,32 µm Nd:YAG Laser in neurosurgery. Laser 1985; 3:110-114.

Beck OJ. Persönliche Mitteilung; 6th annual meeting Laser Association of Neurological Surgeons International, LANSI, Tokyo 1988.

Beck OJ. Tissue changes following application of lasers to the rabbit brain. Neurosurg. Rev. 1979; 1:31-36.

Berlien HP, Müller G. (Eds.). Angewandte Lasermedizin. Ecomed-Verlag 1989.

Berns MW, Aist J, Edward J, et al. Lasermicrosurgery in cell and developmental biology. Science 1981; 213:505-513.

Boggan J. The interaction of laser light with neural tissue. In: Lasers in Neurosurgery, Robertson JH, Clark WC (eds.), Kluwer Academic Publishers, Boston 1988; 29-51.

Brawanski A. Geschichte der Mikroneurochirurgie. In: Neurochirurgie in Deutschland: Geschichte und Gegenwart. Blackwell 2001: 250 – 253.

Burke L. Thermal effects of the Nd:YAG and carbon dioxide lasers on the central nervous system.
Lasers Surg. Med. 1985; 5:67-71.

Cimino WW, Bond LJ. Physics of ultrasonic surgery using tissue fragmentation, Part 1.
Ultrasound in Medicine and Biology 1996; Vol22(1):89-100.

Cimino WW, Bond LJ. Physics of ultrasonic surgery using tissue fragmentation, Part 2.
Ultrasound in Medicine and Biology 1996; Vol22(1):101-117.

Chou SN. Embolectomy of the middle cerebral artery: report of a case.
J Neurosurg 163: 20:161-163.

Cushing H, Bovie WT. Electrosurgery as an aid to the removal of intracranial tumors.
Surg. Gynecol. Obstet. 1928; 47:751-784.

Deppe G, Malviya JM, Malone JM. Debulking surgery of ovarian cancer with the cavitron ultrasonic surgical aspirator. A preliminary report.
Gynecol. Oncol. 1988; 31:223-226.

Desinger K. Konzeption und Entwurf eine Ultraschall Transducers mit Ankopplung einer Quarzglasfaser zur Übertragung von Leistungultraschall und Laserstrahlung.
Diplomarbeit an der Technischen Universität Berlin 1994

Desinger K. Untersuchungen zur Übertragung und Wirkung kombinierter Ultraschall-Laserstrahlung für die Chirurgie.
In: Fortschritte in der Lasermedizin, Mülller G, Berlien HP (eds.), Ecomed Verlag Berlin 1998; 19:1-27

Desinger K, Stein T, Tschepe J, et al. Laser Ultrasound Surgical Therapy (LUST).
Minimal Invasive Medicine, Ecomed Verlag 1996; 9(3):121.

Desinger K, Liebold K, Helfmann J, et al. A new system for a combined laser and ultrasound application in neurosurgery.
Neurol. Res. 1999 Jan; 21(1):84-88.

Drake CG. Surgical treatment of ruptured aneurysms of the basilar artery: experience with 14 cases.
J Neurosurg 1965: 23:457 – 473.

Donaghy RMP. History of Microneurosurgery.
In: Neurosurgery, Wilkins RH, Rengachary SS. Second Edition, Volume I. 1995: 4:37-42.

Edwards MSB, Boggan JE, Fuller TA. The laser in neurological surgery.
J Neurosurg. 1983; 59:555-566.

Eggert HR, Kiessling M, Kleihues P. Time course and spatial distribution of Nd:YAG Laser induced lesions in the rat brain.
Neurosurg. 1985; 16(4):443-448.

Epstein F. An operative technique for radical resection of intramedullary spinal cord tumors.
Scientific Exhibit, AANS meeting Honolulu, Hawaii, Hrsg. Cooper Medical Devices, Stamford 1992.

Fasano VA, Zeme S, Frego L, et al. Ultrasonic aspiration in the surgical treatment of intracranial tumors.
J Neurosurg. Sci. 1980; 25:35

Flamm ES. Preliminary experience with ultrasonic aspiration in neurosurgery.
Neurosurgery 1978; 2:240.

Fry WJ, Mosberg WH, Barnard JW, et al. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound.
J Neurosurg. 1954; 11:471.

Füssel J. Wirkmechanismen und Eigenschaftsbestimmung chirurgischer Ultraschallinstrumente.
Dissertation A; TH Karl-Marx-Stadt, 1989

Füssel J. Ultraschallgerätesystem ASPI-RUS 120 zur Hirntumorchirurgie.
Reprint Nr. 16 der TH Karl-Marx-Stadt, Sektion Verarbeitungstechnik, 1986.

Füssel J, Müller W, Fritsch G, et al. Desintegration und Aspiration von Hirntumoren durch ultraschallerregte Instrumente.
Mt-Medizintechnik 1986; 106(6):190-196.

Gall FP. Die Resektion von Lebermetastasen.
Onkologie 1987; 10:247-249.

Gillespie RP, Marshall P. Use of the CUSA in removal of a recurrent intraorbital mucocele.
Otolaryngol. Head Neck Surg. 1988; 99:71-72.

Greenwood J Jr. Two point coagulation: a new principle and instrument for applying coagulation current in neurosurgery.
Am J Surg 1940: 50:267 –270.

Gutknecht N, Kanehl S, Moritz A, et al. Effects of Nd:YAG-Laser Irradiation on Monolayer Cell Cultures.
Lasers in Surgery and Medicine 1998; 22:30-36.

Halldorsson T, Langerholc J. Thermodynamic analysis of laser irradiation of biological tissue.
Appl. Optics 1978; 17:3948-3958.

Hardy J., Provost J. Microneurochirurgie.
Union Med Can 1969; 98:187-196.

Harford FJ. Use of the ultrasonic aspirator to strip the mesentery in construction of the ileostomy.
Dis Colon Rect. 1987; 30:736.

Heppner F. Erfahrungen mit dem CO₂-Laser in der Chirurgie des Nervensystems.
Zbl. Neurochir. 1979; 40:297-304.

Heppner F. Der medizinische Laser und seine Vorläufer.
Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Lasermedizin, 1. Tagung, München 1982; 1-7.

Hillenkamp F. Laser radiation tissue interaction.
Health Physics 1989; 56:613-616.

Hodgson WJB. Surgical ultrasonic dissection of the liver
Surgical Rounds Mt. Sinai Hospital 1979.

Hodgson WJB. Hepatic Resections for Primary and Metastatic Tumors Using the Ultrasonic Surgical Dissector
The American Journal of Surgery 1992; 163(February).

Jain KK. Lasers in neurosurgery – a review.
Lasers Surg. Med. 1983; 2:217-230.

Jain KK. Der Laser in der Neurochirurgie.
Fortschr. Med. 1983; 101(42):1930-34.

Jain KK. Nd:YAG laser in neurosurgery.
In: Nd:YAG Laser in Medicine and Surgery. Jaffe SN (ed.). Elsevier, New York 1983.

Jain KK. Handbook of Laser Neurosurgery.
Thomas, Springfield 1983.

Jannetta PJ, Rand RX. Vascular compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia.
In: Donaghy RMP, Yasargil MG (eds.): Micro-Vascular Surgery.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1967.

Joffe SN. The neodymium:YAG laser in general surgery.
Contem Surg. 1985; 27:17.

Kaye AH. Uptake and retention of haematoporphyrin derivative in an in vivo/in vitro model of cerebral glioma.
Neurosurgery 1985; 17:883-890.

Kelman CD. Phako-emulsification and aspiration, a new technique of cataract removal. Amer J Ophthalmol. 1967; 64:23.

Kroy W, Haldorsson T, Langerholc J. Laser coagulation: Practical advice from a theoretical viewpoint. Appl. Opt. 1980; 19:6-9.

Kurze T. Microtechniques in neurological surgery. Clin Neurosurg 1964; 11:128-137.

Leheta F. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Argonlaseres an Gefäßen am Gehirn und an Hirngeschwülsten. Habilitationsschrift. J.-W.-Goethe-Universität, Frankfurt am Main, 1978.

Maiman TH. Biomedical lasers evolve toward clinical applications. Hosp. Manage 1966; Apr. 101(4):39-41

Malis LI. Bipolar coagulation in microsurgery. In: Donaghy RMP, Yasargil MG (eds.): Micro-Vascular Surgery. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1967.

Martiniuk R. New long-wavelength Nd:YAG laser at 1,44 μm : effect on brain. J Neurosurg. 1989; 70:249-256.

Mason WP. Physical acoustics and properties of solids. Van Nostrand. Princeton. New York 1958.

Menovsky T, Beek JF, van Gemert MJ, et al. Interstitial laser thermotherapy in neurosurgery: a review. Acta Neurochir (Wien), 1996; 138(9):1019-26.

Miehlke A. Geschichte der Mikrochirurgie. Urban Schwarzenberg 1996.

Millesi H. Microsurgery of peripheral nerves. Hand 1973; 5: 157-160.

Müller G, Kar H, Dörschel K, et al. Transmission of short pulsed high power UV laser radiation through fibres depending on pulse length, intensity and long term behavior. Optical Fibres in Medicine III, SPIE Proc. 1988; Vol 906:231.

Müller G, Dörschel K, Kar H. Biophysics of the Photoablation Process. Lasers in Medical Science; 6:241-254.

Müller W. Ultraschallinstrumente für chirurgische Zwecke – Technische Aspekte und ausgewählte Anwendungsgebiete. Ultraschall in der Medizin 11, Thiem Stuttgart 1990; 76-80.

Nyleén CO. An Oto-Microscope.
Acta Otolaryng. (Stockh.) 1924; 4: 414.

O'Shea DC. A laser exposition.
In: An Introduction to Lasers and their Applications. Addison-Wesley, London 1978.

Pait TG, Harris FS, Paullus WS, et al. Microsurgical anatomy and dissection of the temporal bone.
Surg Neurol 1977; 8:363-391

Pool JL, Colton RP. The dissecting microscope for intracranial vascular surgery.
J Neurosurg 1966: 25:315-318

Rand RW, Jannetta PJ. Microneurosurgery for aneurysms of the vertebral-basilar artery system.
J Neurosurg 1967: 27:330-335.

Reinhardt HF. Ultraschallresektion von Hirntumoren.
Ultraschall 5, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1984; 260-264

Rhoton AL Jr. Operative techniques and instrumentation for neurosurgery.
Neurosurgery 2003; 53:907-934.

Rhoton AL Jr. Instrumentation.
In: Apuzzo MJL, ed. Brain Surgery: Complication, Avoidance and Management. Vol 2. New York: Churchill-Livingstone; 1993:1647-1670.

Rhoton AL Jr. General and micro-operative techniques.
In: Youmans JR, ed. Neurological Surgery. Vol1. Philadelphia, WB Saunders; 1996:724-766

Rhoton AL Jr. Microsurgery of the internal acoustic meatus.
Surg Neurol 1974; 2:311-318

Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of decompression operations on the trigeminal nerve.
In: Rovit RL, ed. Trigeminal Neuralgia. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990: 165-200.

Rhoton AL Jr. Aneurysms.
Neurosurgery 2002; 51(Suppl 4):S121-S158.

Rhoton AL Jr, Hardy DG, Chambers SM. Microsurgical anatomy and dissection of the sphenoid bone, cavernous sinus and sellar region.
Surg Neurol 1979; 12:63-104.

Ringelhan H., Kar H. Helfmann J, et al. Lichtwellenleiter für die Medizin.
Laser und Optoelektronik 1988; 20:44-48.

Rosomoff HL, Carroll F. Effect of laser on brain and neoplasm.
Surgical Forum 1965; 16:431.

Salcman M. Laser in microsurgery: a review of 105 intracranial tumours.
J Neuro-oncol. 1986; 3:363-371.

Samii M. Die operative Wiederherstellung verletzter Nerven.
Langenbecks Arch Chir 1972; 332:355-362.

Schober R, Ulrich F, Sander T, et al. Laser-Induced Alteration of Collagen Substructure Allows Microsurgical Tissue Welding.
Science, 1986; 232:1421-1422.

Schober R, Bettag M, Sabel M, et al. Fine Structure of Zonal Changes in Experimental Nd:YAG Laser-induced Interstitial Hyperthermia.
Lasers in Surgery and Medicine 1993; 13:234-241.

Schöche JD, Hohrein D, Wehner W. Tumorentfernung mit Leistungsschall; Bericht über 50 Hirntumoroperationen.
Zbl. Neurochir. 1986; 47:277-284.

Schulze PC, Vitzthum HE, Goldammer A, et al. Laser-induced thermotherapy of neoplastic lesions in the brain – underlying tissue alterations, MRI-monitoring and clinical applicability.
Acta Neurochir (Wien) 2004; 146:803-812.

Schulze CP, Kahn T, Harth T, et al. Correlation of Neuropathologic Findings and Phase-Based MRI Temperature Maps in Experimental Laser-Induced Interstitial Thermotherapy.
JMRI 1998; 8:115-120.

Seeger W. Microsurgery of the Brain Vol I, II.
Stuttgart, New York 1980: Thieme.

Slobotnik AJ. Materials and their influence on performance.
In: Oliner AA (ed.), Acoustic surface waves. Springer Verlag Berlin 1978.

Stellar S. Experimental studies with carbon dioxide laser as a neurosurgical instrument.
Med. Biol. Eng. 1970; 8:849.

Stumpff U. Die Erzeugung und Übertragung von Ultraschalldehnwellen hoher Energiedichte in flexiblen Wellenleitern im 20 Hz-Bereich für therapeutische Anwendungen.
Dissertation, Rheinische Westfälische Hochschule Aachen 1978; 137

Takizawa T. Comparison between the laser surgical unit and the electrosurgical unit.
Neurol. Med. Chir. 1977; 17:95-105.

Takizawa T. Laser surgery of basal, orbital and ventricular meningiomas which are difficult to extirpate by conventional methods.
Neurol. Med. Chir. 1980; 20(7):729-737

Takizawa T. The carbon dioxide laser surgical unit as an instrument for surgery of brain tumours – its advantages and disadvantages.
Neurosurg. Rev. 1984; 7:135-144.

Tamm K, Naake HJ. Sound propagation in plates and rods of rubber-elastic materials.
Acoustica 1958; 8:65

Tracz RA, Wyman DR, Little PB, et al. Comparison of Magnetic Resonance Images and the Histopathological Findings of Lesions Induced by Interstitial Laser Photocoagulation in the Brain.
Lasers in Surgery and Medicine 1993; 13:45-54.

Tschepe J, Ahrens T, Helfmann J, et al. Akustische Hart-/Weichgewebedifferenzierung bei der laserinduzierten Stoßwellenlithotripsie.
Europa '92: Biomedizinische Technik im Krankenhaus 1992; 107-108.

Tschepe J, Ahrens T, Helfmann J, et al. Tissue differentiation using laser-induced shock waves by detection of acoustic transients through an optical waveguide.
Optical Fibers in Medicine VIII, SPIE Proc., 1993; 1893:74-84.

Tschepe J, Desinger K, Helfmann J, et al. Transmission of Laser Radiation and Acoustical Waves via Optical Fibers for Surgical Therapy.
Optical Fibers in Medicine VIII, SPIE Proc., Los Angeles.

Tschepe J. Übertragung und Detektion von laserinduzierten Stoßwellen über Quarzglasfasern.
Medizin und Technik, Band 1/95, Shaker Verlag, aachen 1995.

Ulrich F, Nicola N, Bock J, et al. A micromanipulator to aid microsurgical removal of intracranial tumours with the Nd:YAG laser.
Lasers in Med. Science 1986; 1:131-133.

Villena-Heinsen C, Alloussi S, Schmidt W. Experiences up to now with the ultrasound dissection instrument in gynecologic oncology.
Geburtshilfe Frauenheilkd. 1992; Jun 52(6):360-366

Walter GF, Ascher PW, Ingolitsch E. The effects of carbon dioxide and neodymium-YAG lasers on the central and peripheral nervous systems, and cerebral blood vessels.
J Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1984; 47:745-749.

Welch AJ, Yoon G, van Gemert MJC. Practical models for light distribution in laser-irradiation tissue.
Lasers Surg. Med. 1987; 6:488-493.

Wetter LA, Payne JH, Kirsbaum G, et al. The ultrasonic dissector facilitates laparoscopic cholecystectomy.
Arch Surg. 1992; Vol 127:1195-1199.

Wharen RE, Anderson RE. The Nd:YAG Laser in Neurosurgery. Part 1: Laboratory investigations – Dose related biological response of neural tissue.
J Neurosurg. 1984; 60:531-539.

Wharen RE, Anderson RE. The Nd:YAG Laser in Neurosurgery. Part 2: Clinical studies – An adjunctive
J Neurosurg. 1984; 60:531-539

Yaroslavsky AN, Schulze PC, Yaroslavsky IV, et al. Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues un vitro in the visible and near infrared spectral range.
Phys. Med. Biol. 2002; 47:2059-2073.

Yasargil MG, Donaghy RMP (eds.). Micro-Vascular Surgery.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1967. P 150.

Yasargil MG. Microneurosurgery. Vol I, II, III a, III b, IV a, IV b. Stuttgart, New York 1984 – 1996: Thieme.

Young W, Cohen SR, Hunt D. Acute physiological effects of ultrasonic vibration on nervous tissue.
Neurosurgery 1981; 8:689

8 Lebenslauf

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

Stendel R, Danne M, Schulte T, Stoltenburg-Didinger G, Brock M
Chronic lumbar epidural haematoma presenting with acute paraparesis.
Acta Neurochir (Wien). 2003 Nov; 145 (11): 1015-8; discussion 1018.

Fiss I, Danne M, Hartmann C, Brock M, Stendel R
Rapidly progressive paraplegia due to an extradural lumbar meningocele
mimicking a cyst. Case report.
J Neurosurg Spine. 2007 Jul; 7(1): 75-9.

Fiss I, Danne M, Stendel R
Use of gelatin-thrombin matrix hemostatic sealant in cranial neurosurgery.
Neurol Med Chir (Tokyo). 2007 Oct; 47(10): 462-7.

Stendel R, Danne M, Fiss I et al.
Efficacy and safety of a collagen matrix for cranial and spinal dural
reconstruction using different fixation techniques.
J Neurosurg. 2008 Aug; 109: 215-221

10 **Selbständigkeitserklärung**

„Ich, Marco Danne, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *LASER ULTRASOUND SURGICAL THERAPY (LUST) – Erste In vitro- und Ex vivo-Untersuchungen in der Neurochirurgie* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 01.12.2010

11 Danksagung

Herrn Prof. em. Dr. med. Dr. med. h.c. mult. Mario Brock von der Charité – Universitätsmedizin Berlin danke ich für die langjährige Zusammenarbeit und Unterstützung als Mentor.

Ferner danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Olaf Süß von der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die intensive Betreuung und freundliche Unterstützung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt dem geduldigen und unermüdlichen Zuspruch durch meine Lebensgefährtin und meine Eltern, insbesondere durch meinen verstorbenen Vater, Herrn Arno Danne, dem ich diese Arbeit widme.