

## **4. Diskussion**

Der Verlauf und die Prognose von malignen Erkrankungen werden wesentlich durch das Vorhandensein oder durch das Neuauftreten einer Lebermetastasierung bestimmt. Diese liegt als synchrone Metastasierung bei etwa 25% der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primärtumors vor. 50% der Patienten entwickeln im weiteren Krankheitsverlauf eine metachrone Lebermetastasierung, wobei bei etwa 10-20% der Patienten die Leber alleiniger Metastasierungsort bleibt [6, 23, 35, 68, 176, 201, 229, 243, 252, 266].

Die bislang einzige Therapieoption mit potentiell kurativer Zielsetzung stellt die chirurgische Resektion von Lebermetastasen dar. Die Operationsletalität der Leberresektionen konnte in Zentren innerhalb der letzten Jahrzehnte auf 1 - 5% gesenkt werden. Die perioperative Morbidität beträgt 10-45% [96, 113, 117, 118, 124, 167, 201, 211]. Die in der Literatur angeführte mediane Überlebenszeit nach chirurgischer Resektion hängt wesentlich von der Entität des Primärtumors ab und liegt bei kolorektalen Lebermetastasen zwischen 21 und 66 Monaten. Die entsprechende 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 20 - 40% angegeben, die 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei etwa 20-25% nach vollständiger Resektion [28, 96, 112, 13, 117, 118, 124, 167, 211].

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer hepatischen Metastasierung kommen jedoch nur maximal 15-20% aller Patienten für eine chirurgische Resektion in Betracht [160, 163, 207, 225]. Gründe hierfür können eine biologische, onkologische oder operationstechnische Inoperabilität sein. Zu den Faktoren, die eine kurative Resektion verhindern können, zählen die Radikalität der chirurgischen Resektion mit tumorfreiem Resektionsrand (R-0-Resektion), die Lokalisation und die Anzahl der Metastasen, das Vorliegen von extrahepatischen Tumoren, die Entität des Primärtumors, der Allgemeinzustand des Patienten, eine ausreichende präoperative Leberfunktion sowie eine suffiziente postoperative Leberfunktionsreserve [14, 45, 130, 160, 169, 175, 211, 214, 225]. Aus diesen Daten ergibt sich, dass nur 10-20% der betroffenen Patienten reseziert werden können und somit für die Mehrzahl der Patienten mit Lebermetastasen alternative therapeutische Konzepte eingesetzt werden müssen.

### **4.1 Thermische In-situ Ablation als onkologisches Therapiekonzept**

Der therapeutische Einsatz von Wärme zur Behandlung von Erkrankungen war bereits in der Antike verbreitet. Griechen und Römer nutzten den positiven Effekt von Wärme auf die Gewebeerstörung und die Hämostase [33]. Die Verwendung von Wärme zur Zerstörung von Tumorzellen war bereits seit dem 17. Jahrhundert v. Chr. bekannt. Berichtet wurde über die Behandlung von Mamma-Tumoren mit der glühenden Spitze eines "Bohrers" [33, 150]. 1893 inokulierte Coley Bakterientoxine bei zehn Krebspatienten, um eine Ganzkörperhyperthermie zu induzieren [48]. Die erste quantitative in-vivo Untersuchung zur thermischen Gewebeschädigung wurde von Henriques et al. [99] im Temperaturbereich von 44°C-77°C an Schweinehaut durchgeführt.

Grundlage der Behandlung maligner Zellen mit Wärme ist die Tatsache, dass die Überlebensrate von Zellen in Abhängigkeit von der Höhe und der Dauer einer Wärmeapplikation erniedrigt ist. Ein direkter zytotoxischer Effekt durch die Zerstörung von Proteinen wird ab 42°C beobachtet, weshalb diese Temperatur als kritische Temperatur bezeichnet wird [249]. Die Temperaturempfindlichkeit von biologischen Zellen ist vom umgebenden Milieu abhängig. So reagieren maligne Zellen aufgrund ihrer relativen Hypoxie und ihres niedrigen pH-Wertes gegenüber Hitzeexposition empfindlicher als gesunde Zellen [25, 27, 37, 38]. Bei Temperaturen oberhalb von 45°C nivelliert sich der Unterschied, so dass in Abhängigkeit von der Einwirkzeit alle biologischen Zellen absterben [36, 143].

Diesen Effekt der Sensibilität von Tumorzellen gegenüber der Einwirkung von Hitze und der direkten zytotoxischen Wirkung höherer Temperaturen haben sich die thermischen In-situ-Ablationsverfahren zu Nutze gemacht. Sowohl bei der Radiofrequenztherapie (RFA) als auch bei der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) wird die extern zugeführte Energie in Wärme umgewandelt und löst damit die Prozesse der temperaturinduzierten Zellzerstörung aus. Die Umsetzung dieses Vorteiles in einen klinischen Versuch erfolgte für die Radiofrequenztherapie erstmals 1989 durch Rossi und für die Laserinduzierte Thermotherapie 1983 durch Bown [32, 198]. Beide verwendeten percutan einzubringende Applikatoren zur Thermodestruktion bei Patienten mit irresektablen Lebertumoren. In den letzten Jahren wurden beide Verfahren in einer Vielzahl von unkontrollierten Studien an selektionierten Patientenkollektiven eingesetzt und konnten einen Vorteil vor allem für Patienten mit einer lokal begrenzten Tumorerkrankung belegen [51, 59, 72, 89, 93, 134, 148, 158, 159, 201, 208, 217, 220, 238]. Limitiert wird der klinische Einsatz thermischer Ablationsverfahren bislang

vorwiegend durch technische und onkologische Kriterien. Hierzu zählen die sichere Induktion einer Thermoläsion in der Radiofrequenztherapie durch Einsatz eines geeigneten Applikationssystems ohne die Gefahr abberierender unkalkulierbarer Energieflüsse; die sichere Induktion einer ausreichend großen Läsion in der Radiofrequenztherapie und laserinduzierten Thermotherapie mit vollständiger intraläsionärer Zerstörung des Zielgewebes einschließlich eines Sicherheitssaumes von 1 cm (R-0-Ablation) analog zur chirurgischen Resektion und die Kenntnis der Licht- und Wärmeausbreitung im Gewebe, um eine Vorhersage über das Ausmaß der entstehenden Thermoläsion zu treffen und die geeigneten Applikationsparameter für eine vollständige Tumorzerstörung im Vorfeld der Behandlung festlegen zu können.

#### **4.2 Zielsetzung und Fragestellung**

Zielsetzung der hier vorgestellten Arbeit war es, den genannten Limitierungen des klinischen Einsatzes thermischer Ablationsverfahren durch die experimentelle und klinische Evaluation neuer Applikationssysteme, Applikationsmodi und Planungsmöglichkeiten entgegen zu wirken und damit das Spektrum der Therapiemöglichkeiten für die sichere und effektive Behandlung von Lebertumoren auszuweiten. Hierzu wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische/technische Physik und Lasermedizin der Charite, Campus Benjamin Franklin ein neues bipolares Radiofrequenzsystem konstruiert und evaluiert. Weiterhin sollte überprüft werden, ob die komplette und selektive hepatische Perfusionsunterbrechung die Effektivität, lokale Tumorkontrolle und klinische Anwendbarkeit der bipolaren Radiofrequenztherapie und laserinduzierten Thermotherapie im Hinblick auf die Induktion ausreichend großer Thermoläsionen mit vollständiger intraläsionärer Zerstörung beeinflusst. Durch die Bestimmung der optischen Gewebeparameter von Lebermetastasengewebe und kolorektalen Primärtumoren sowie der Evaluation eines Bestrahlungsmodells für die laserinduzierte Thermotherapie sollte schließlich die Möglichkeit einer präinterventionellen Therapieplanung und Therapieoptimierung geschaffen werden. Dabei sollten im Einzelnen folgende Fragen bearbeitet werden:

1. Lassen sich mit dem bipolaren Radiofrequenzsystem Läsionsvolumina erzeugen, deren Dimensionen ausreichend erscheinen, menschliche Lebertumore zu therapieren?
2. Welche Applikationsparameter beeinflussen die Dimension der induzierbaren Läsion?

3. Welche Möglichkeiten bestehen, den Applikationsmodus zu modifizieren, um die Größe der induzierten thermischen Läsion und die Effizienz der Therapie zu steigern?
4. Welche Einfluss hat die komplette und selektive Perfusionsunterbrechung auf die thermische Läsionsgröße bei der bipolaren Radiofrequenztherapie und der laserinduzierten Thermotherapie in-vivo?
5. Welchen Einfluss hat die komplette und selektive Unterbrechung der hepatischen Perfusion auf die onkologische Effektivität (intraläsionäre Vollständigkeit der Tumorerstörung, lokale Tumorkontrolle, Rezidiventstehung) der laserinduzierten Thermotherapie an einem Tumormodell der Ratte?
6. Wie beeinflusst die komplette und selektive Unterbrechung der Leberperfusion die Effektivität der laserinduzierten Thermotherapie bei Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome?
7. Wie verhalten sich die optischen Parameter von gesundem Kolongewebe, Gewebe kolorektaler Karzinome und deren Lebermetastasen? Bestehen Unterschiede zwischen den optischen Parametern des Primärtumors und der Lebermetastasen?
8. Wie verändern sich die optischen Parameter unter dem Einfluss der thermischen Koagulation?
9. Ermöglicht die mit Hilfe dieser Daten entwickelte computergestützte dreidimensionale Bestrahlungsplanung eine Vorhersage der Größe und Volumina der induzierten Thermoläsion bei der laserinduzierten Thermotherapie von Lebermetastasen?

#### **4.2.1 Bipolares Applikationssystem für die Radiofrequenztherapie von Lebergewebe**

Die Auswahl eines geeigneten Applikationssystems ist bei der In-situ-Ablation eines der wichtigsten Kriterien welches auf die Ausbreitung der elektrischen Energie im Gewebe und damit die Größe des Läsionsvolumens Einfluss nimmt. Der Einsatz von elektrischer Energie wurde durch die Untersuchungen von d'Arsonval möglich, der bereits 1868 nachgewiesen hat, dass elektrischer Strom mit einer Frequenz über 10kHz durch das Lebergewebe geleitet werden kann, ohne dass neuromuskuläre Erregungen entstehen [54]. Der Einsatz von Frequenzen zwischen 300 kHz und 2 MHz führt dabei zu einer lokalen Wärmeentstehung, ohne die Gefahr einer schädigenden Reizwirkung für biologisches Gewebe. Diesen Vorteil machten sich McGahan und Rossi zu Nutze, indem sie erstmals ein Radiofrequenzsystem für die lokale thermische Zerstörung von Lebergewebe einsetzten [146, 198]. Analog zur laserinduzierten Thermotherapie wird bei der Applikation von Hochfrequenzstrom ein spezielles Applikationssystem direkt in den zu behandelnden Tumor eingebracht und hierüber elektrische Energie appliziert.

Wird biologisches Gewebe von einem elektrischen Strom durchflossen, entsteht nach dem Jouleschen Gesetz Wärme. Die Wärmemenge ist abhängig vom spezifischen Widerstand des Gewebes und von der Stromdichte. Die größte Stromdichte tritt immer in unmittelbarer Nähe der Elektroden auf, so dass auch dort die stärkste Erwärmung entsteht. Schon ab einer Temperatur von über 49°C entstehen erste irreversible Gewebeveränderungen. Das zytoplasmatische Eiweiß denaturiert, Wasserstoff- und Disulfidbrücken werden aufgesprengt. Ab einer Temperatur von 60 – 70°C setzt die eigentliche Koagulation ein. Diese ist makroskopisch durch eine Entfärbung (sogenanntes „bleaching“) und Schrumpfung des geschädigten Gewebes sichtbar. Bei einem schnellen Temperaturanstieg auf 100°C wird der Verdampfungsprozess beschleunigt und die Zelle kann den steigenden Druck nicht mehr durch Diffusionsvorgänge ausgleichen. Der intrazelluläre Druck steigt so weit an, bis die Zelle explosionsartig zerreißt und sich das Gewebe dabei trennt. Der Tumor wird so zerstört und die entstehenden Nekrosen werden unter Narbenbildung abgebaut. Bei Temperaturen von 200°C karbonisiert das Gewebe. Dieser Effekt soll vermieden werden, da die karbonisierte Gewebesicht wärmeisolierend wirkt und die weitere Wärmeausdehnung in das umliegende Gewebe verhindert wird [61,62, 63, 91, 107, 111, 196].

Seit dem ersten klinischen Einsatz der RFA für die Behandlung von Lebertumoren wurde eine große Vielzahl von technischen Modifikationen der Applikationssysteme durchgeführt, um die Effektivität der Therapie steigern zu können. Hierzu zählt die Verwendung von starren Mehrfachapplikatoren, intern gekühlten Applikatoren, offen durchspülten Systemen, oder ausfahrbaren Nadeln [59, 128, 159]. Allen bislang auf den Markt befindlichen Systemen ist jedoch die Verwendung von monopolarer Hochfrequenzstrom gemeinsam [6, 7, 59, 132, 178]. Bei dieser Technik wird die Aktivelektrode direkt im Zielgebiet platziert. Von dort aus fließt der Hochfrequenzstrom durch den Körper des Patienten zu einer großflächigen Neutralelektrode. Dieses Verfahren birgt das Risiko einer thermischen Schädigung von sensiblen Strukturen auf dem Weg des Stromes von der aktiven zur neutralen Elektrode, da hohe Stromdichten generell an anatomischen Engpässen auftreten können. Da Patienten mit Lebermetastasen häufig abdominalen oder hepatischen Voroperationen unterzogen wurden können operativ angelegte Metallclips zu einer Abberation des Stromflusses führen und hier zu wärmeinduzierten Verletzungen des Intestinums führen. In einer Übersichtsarbeit von 16 Studien zur RFA von Lebermalignomen berichtet Scaife über entsprechende thermische Verletzungen der Abdominalwand, des Kolons und des Zwerchfells, sowie über die Gefahr schwerwiegender Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Herzschrittmachern [209]. Durch eine insuffizient angelegte Neutralelektrode kam es darüber hinaus besonders in der Anfangszeit der RFA-Anwendung zu großflächigen Verbrennungen in diesem Bereich, die nach den Arbeiten von Goldberg in bis zu 3-5 % auftraten [93]. Nachdem mehrere großflächige Neutralelektroden bei den Patienten aufgebracht wurden, konnte diese Komplikation signifikant gesenkt werden. De Baere berichtet über eine schwerwiegende Verbrennung bei lediglich 2 von 988 Patienten [57]. Applikationszeiten mit höheren Leistungen können zusätzlich zu Verbrennungen des Anwenders durch kapazitive Leckströme trotz Isolierung durch die OP-Handschuhe führen [248].

Eine Möglichkeit diese potentiellen Risiken der RFA zu verhindern, stellt die Anwendung der bipolaren Radiofrequenztechnik dar. Bei dieser Technik sind sowohl die Aktiv- als auch die Neutralelektrode in unmittelbarer Nachbarschaft auf einem Applikator lokalisiert, so dass der Stromfluss auf das Anwendungsgebiet begrenzt bleibt und das Anlegen einer Neutralelektrode am Patienten überflüssig wird. Ein Beispiel für die medizinische Anwendung der bipolaren Technik ist die Nutzung von Koagulationspinzetten zur Blutstillung. Hier fließt der Strom nur zwischen den beiden Branchen der Pinzette. Ebenfalls

in der laparoskopischen Chirurgie werden bipolare Koagulationszangen eingesetzt, um die Gefahr einer Organverletzung zu reduzieren [62]. Um diese Stärken der bipolaren Technik nutzen zu können, bestand Bedarf an einer geeigneten bipolaren Radiofrequenzstromelektrode, die interstitiell appliziert und die Koagulation eines möglichst großen Gewebevolumentums ermöglichen sollte. Ein solches bipolares Radiofrequenzsystem wurde gemeinsam mit dem Institut für Medizinische/Technische Physik und Lasermedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin zum Einsatz in der Behandlung von hepatischen Malignomen entwickelt.

Dieses Applikationssystem wurde im Rahmen dieser Arbeit in einer ersten Versuchsreihe in Lebergewebe auf seine Eignung zur interstitiellen Applikation getestet. Dabei sollte insbesondere der Fragestellung nachgegangen werden, ob die bipolare Konfiguration des Applikationssystems es ermöglicht, ausreichend hohe Energiemengen interstitiell zu applizieren, um entsprechend große Schädigungsvolumina im Zielgewebe induzieren zu können. Diese Versuchsreihe erfolgte ex-vivo an gesunder Rinderleber, welche die Induktion ausreichend großer Läsionsvolumina zulässt. Die verwendeten bipolaren Applikatoren hatten eine aktive Länge von 20, 30 und 40 mm und wurden bei einer Ausgangsleistung des RF-Generators zwischen 10 und 50 Watt eingesetzt. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Menge der applizierbaren Energie direkt proportional mit der aktiven Länge der Elektrode korrelierte. So konnte bei der Applikatorlänge von 20 mm ein Maximum von  $14,7 \pm 2,8$  kJ appliziert werden, während es bei der Applikatorlänge von 30 und 40 mm erst nach einer Applikation von  $23,8 \pm 0,6$  beziehungsweise  $24,3 \pm 2,4$  kJ zu einem Abbruch der Energieabgabe kam (s. 3.1.1.1, S. 75 ff.). Vergleichbare Ergebnisse wurden durch die Untersuchungen von Goldberg et al [92] und durch Horigome [105] gefunden. In beiden Arbeiten kam es durch eine Verlängerung der aktiven Elektrode um 1 Zentimeter zum Anstieg der applizierbaren Energie um 8,5 beziehungsweise 12,3 kJ. Bedingt war die Unterbrechung der Leistungsabgabe jeweils durch den raschen Anstieg der Gewebeimpedanz. Dies stellt ein grundsätzliches Problem der klinischen Anwendung der RFA dar, da es mit zunehmendem Fortschreiten der Koagulation während einer Thermochemotherapie zu einer Desikkation des Gewebes kommt. Diese führt zur Reduktion der Gewebeleitfähigkeit und resultiert in einem Anstieg des Gewebewiderstandes und der Gewebeimpedanz. Eine weitere Abgabe elektrischer Energie wird damit unmöglich und die Therapie limitiert sich de facto selbst [93]. Um dieser Problematik der Desikkation vorzubeugen, wurden RF-Applikatoren mit kleinen Öffnungen entwickelt, durch die während der Therapie kontinuierlich Kochsalzlösung in die

Umgebung eingespült wird [79, 122, 209]. Die Gefahr einer aktiven Verschleppung von Tumorzellen durch die in den Tumor eingebrachte Spülflüssigkeit wird negiert, widerspricht jedoch den gängigen onkologischen Prinzipien und sollte daher Anlass zur Zurückhaltung bei der Verwendung dieser Systeme geben. Im vorliegenden RF-System wurde durch die Verwendung einer impedanzgesteuerten Leistungsabgabe versucht, die Problematik der Gewebeaustrocknung zu reduzieren. Mit Hilfe dieses Regelalgorithmus wurde die Leistungsabgabe für 4 Sekunden automatisch unterbrochen, sobald die Gewebeimpedanz einen Grenzwert von  $500 \Omega$  erreichte. Innerhalb dieser 4 Sekunden besteht die Chance, dass es zu einer Rehydrierung des Gewebes und damit zur Wiederherstellung der Gewebeleitfähigkeit kommt.

Für die Beurteilung der Thermoläsionen ist es von Bedeutung und wünschenswert, dass die durch ein RF-Applikationssystem induzierten Läsionen annähernd sphärisch sind. Hierdurch wird die Planung der Ablation deutlich erleichtert. Längliche oder ellipsoide Thermoläsionen können bei der Therapieplanung viel schwieriger mit den zumeist eher runden Metastasen in Übereinstimmung gebracht werden. Daher sollte der transversale und longitudinale Läsionsdurchmesser bei der Bewertung des maximal induzierbaren Läsionsdurchmessers berücksichtigt werden. Während der longitudinale Läsionsdurchmesser vorwiegend durch die aktive Länge des Applikators vorgegeben ist, spiegelt der transversale Läsionsdurchmesser die zentripetale Ausbreitung der Wärmeenergie um den Applikatorschaft wieder. Durch die oben beschriebene impedanzgeregelter Steuerung der Energieabgabe stand die Menge der applizierten Energie in unserer Studie in direktem Zusammenhang mit der Größe der induzierten Thermoläsion. Entsprechend waren bei einer Applikatorlänge von 20 mm maximale Läsionsdurchmesser von lediglich 20,8 mm transversal und 24,3 mm longitudinal zu erzielen. Durch Verlängerung der aktiven Länge auf 30 und 40 mm kam es mit unserem Applikationssystem zu einer signifikanten Steigerung des transversalen Läsionsdurchmessers auf 28, beziehungsweise 29,6 mm und zu einer Steigerung des longitudinalen Durchmessers auf 35,4 beziehungsweise 44,8 mm (s. 3.1.1.1; S. 75 ff.). Diese mit einer Einzelapplikation ex-vivo erzielten Ergebnisse sind mit denen anderer Arbeitsgruppen vergleichbar. Goldberg berichtete bei Verwendung eines intern gekühlten monopolaren Applikators (Radionics®) mit 30 mm aktiver Länge über eine Läsionsdurchmesser an der Schweineleber von 24 x 33 mm (transversal/longitudinal) [91]. Mit Hilfe eines ausfahrbaren RF-Systems (RITA Medical Systems®, Modell 30) induzierte De Baere Thermoläsionen von 29 x 26 mm Durchmesser [57]. Mit einem ebenfalls ausfahrbaren Modell (Radiotherapeutics-LeVeen®) gelang



Sugimori unter Einsatz eines 20mm-Schirms die thermische Zerstörung von Schweinelebergewebe in einem Ausmaß von 24 x 20 mm [235]. Durch Vergrößerung des Schirmdurchmessers auf 40 mm konnte mit diesem Modell eine Vergrößerung der Läsionen auf 38 x 33 mm erzielt werden [52]. Diese Daten belegen, dass durch die Verwendung eines bipolaren RF-Applikationssystems klinisch relevante Läsionsvolumina erzielt werden, die den gegenwärtig eingesetzten monopolen Systemen mindestens gleichwertig sind.

Neben einer möglichst hohen maximal applizierbaren Energie ist für die klinische Anwendbarkeit zu fordern, dass die Induktion der Läsionsvolumina sicher reproduzierbar ist. Die Ergebnisse der eigenen Versuche zur Aufstellung einer Dosis-Wirkbeziehungen zeigen, dass mit dem bipolaren RF-Applikator mit hoher Reproduzierbarkeit, charakteristische Gewebeeränderungen induziert werden konnten. Dabei stellten sich die Gewebeeränderungen makroskopisch als sphärisch-ellipsoide bis ovaläre Läsionen mit einer typischen zonalen Architektur dar, wie sie auch von anderen Arbeitsgruppen nach interstitieller Applikation beschrieben wurden [97, 158].

Bei den Ergebnissen der ersten Versuchsreihe muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei der gewählten experimentellen Versuchsanordnung um gesundes homogenes Lebergewebe handelte und somit Faktoren wie Zelldichte und Ausgangstemperatur weitgehend konstant waren. Zudem bedingte der ex-vivo Versuchsansatz, dass es sich um nicht perfundierte Organe handelte. Weiterhin ist zu bedenken, dass in diesem Versuchsansatz maximale Läsionsdurchmesser von 30 x 40 mm zu erzielen waren. In der klinischen Situation treten jedoch häufig Tumoren mit einem wesentlich größeren Ausmaß auf. Wenn diese Tumoren zusätzlich mit einem allseitigen Sicherheitssaum von etwa 1 cm behandelt werden sollen, wird schnell evident, dass Maßnahmen für eine Effektivitätssteigerung in Betracht gezogen werden müssen, die ausreichend große Thermoläsionen mit kompletter intraläsionärer Zerstörung zur Folge haben. Neben dem Einsatz der Mehrfachapplikation kommt hierbei vor allem der Beeinflussung der hepatischen Perfusion eine wichtige Rolle zu, wie sie im Rahmen dieser Arbeit in den folgenden Versuchsansätzen evaluiert wurde.

#### 4.2.2 Hepatische Perfusionsunterbrechung

Die Effektivität der Radiofrequenztherapie und laserinduzierten Thermotherapie hängt nicht nur davon ab, dass eine ausreichend große Thermoläsion induziert wird. Unter onkologischem Ansatz dieser Verfahren ist es von essentieller Bedeutung, eine ausreichend große Läsion zu erzielen, innerhalb der zusätzlich sämtliche Zellen letal geschädigt werden. Eine unzureichende Überlappung von Tumorzellen und Thermoläsionsvolumen wird ebenso wie das Verbleiben vitaler Tumorzellen innerhalb einer Thermoläsion unweigerlich zur Entstehung eines Tumorresiduums- beziehungsweise zu einem Tumorrezidiv führen. Daher muss bei den In-situ-Ablationsverfahren analog zur chirurgischen Resektion ein thermischer Sicherheitsabstand eingehalten werden, um das Erreichen einer „R-0-Ablation“ zu ermöglichen. Im klinischen Alltag werden eine Vielzahl von Maßnahmen eingesetzt, um größere Thermoläsionen zu induzieren. Hierzu zählt vor allem der Einsatz einer Mehrfachapplikation [26, 129, 132, 158]. Diese kann als asynchrone oder synchrone Punktion durchgeführt werden und erlaubt so die Vergrößerung des zu therapierenden Volumens. Vogl verwendete in seiner klinischen Studie an 899 Patienten mit 2520 Lebertumoren Multifaserapplikationen mit 3,6 Laserapplikationen pro Metastase [258]. Durch den synchronen Einsatz mehrerer Applikatoren kommt es dabei zu einem synergetischen Effekt, welcher zu einer Fusionierung der Einzelläsionen führt. Albrecht zeigte in seiner experimentellen Studie am Schwein eine Vergrößerung der Läsionsvolumina durch die synchrone Multiapplikation um das 1,6-fache im Vergleich zur asynchronen Multiapplikation [9]. Diese Synergie ist vermutlich verursacht durch den reduzierten Wärmeabtransport im Gebiet zwischen der Applikatoren. Ein Nachteil der Multifaserapplikation liegt in dem größeren technischen und zeitlichen Aufwand, der erhöhten Invasivität und Komplexität sowie der Erhöhung der Therapiekosten.

Neben dem Applikationsmodus und den Applikationsparametern hängt die Dimension der thermischen Läsion entscheidend von der Temperaturverteilung im Zielvolumen ab. Der zeitliche Verlauf der Temperaturverteilung wird dabei einerseits durch die lokale Wärmeproduktion sowie andererseits durch den Wärmeabtransport bestimmt [236]. Während der erste Prozess durch die Licht- und Energieverteilung sowie die Absorptionseigenschaften des Zielgewebes vorgegeben ist, hängt der zweite Vorgang von Wärmeleitung, Wassergehalt des Gewebes, metabolischen Veränderungen sowie der Organperfusion ab [195]. Die Organperfusion führt besonders in stark durchbluteten Geweben zu einem ausgeprägtem

Wärmeabtransport. So steigt die Temperatur im Gewebe mit zunehmender Energiezufuhr bis zu einem Grenzwert an, bei dem die durch Wärmeabtransport abgeführte Wärmemenge gleich der zugeführten Energie ist [49, 98, 131, 2002, 236]. Modellrechnungen von Whelan und Wyman [Whelan 1995] sowie Stuesson und Andersson-Engels [232] belegen den erheblichen Einfluss der organspezifischen Blut-Perfusion auf die Temperaturverteilung im Gewebe.

Creeze beschrieb den Zusammenhang zwischen der Tumorperfusion und Erwärmung des Tumorgewebes unter systemischer Hyperthermie. Dabei gilt, dass die Wärmeinduktion im Tumor von der Gefäßdichte im Tumor abhängig ist. Je gefäßreicher ein Tumor ist, desto leichter ist die Wärmeinduktion im Tumor und analog dazu „kühlt“ das Tumorgewebe mit hoher Gefäßdichte nach Hyperthermie schneller ab. Dieser Temperaturtransfer ist bei hohem Gefäßdurchmesser bzw. Gefäßen mit einer hohen Strömungsgeschwindigkeit besonders stark ausgeprägt und um so schneller, je größer der Temperaturunterschied zwischen Tumorgewebe und Blut ist [49]. Nach Creeze kann ein thermisches Gleichgewicht zwischen strömendem Blut und dem umgebenden Gewebe nur für Gefäße bis zu einem Durchmesser von 0,5 mm angenommen werden. Bei der In-situ-Ablation wird der von zentral nach peripher nachweisbare perfusionsabhängige Temperaturgradient als „Heat-sink-Effect“ bezeichnet [107, 137]. Problematisch dabei ist, dass maligne Tumoren insbesondere in der Peripherie eine hohe Tumorzellproliferation aufweisen, wohin gegen im Tumorzentrum häufiger sogenannte Tumorspontannekrosen nachzuweisen sind.

Die Leber nimmt mit der bestehenden doppelten Gefäßversorgung durch Arteria hepatica und Vena portae unter den Organkreisläufen eine Sonderstellung ein. Entsprechend hoch ist die hepatische Blutperfusion unter Ruhebedingungen mit etwa  $1400 \pm 300$  ml/min oder rund 25% des Herzzeitvolumens. Der Anteil der Arteria hepatica an der Durchblutung liegt bei etwa 25% und kann bei hohem Sauerstoff-Verbrauch der Leber bis auf 50% ansteigen [139]. Die Leberperfusion führt somit zu einem kontinuierlichen Wärmeabtransport und verhindert damit die Ausbreitung der Wärme front [93]. Mit Hilfe der kontinuierlichen Temperaturmessung während der In-situ-Ablation konnten wir in unserer Studie zeigen, dass durch die komplette Unterbrechung der hepatischen Blutzufuhr der Wärmeabtransport signifikant reduziert wird. Die an der Schweineleber nachgewiesene Temperaturdifferenz von mehr als 20°C im Vergleich zum perfundierten Gewebe (s. 3.2.1.2.3; S. 88 ff.) führte zu einer Vergrößerung des Areal der thermisch exponierten Zellen und setzte diese zusätzlich einer

längeren und höheren zytotoxischen Temperatur aus. Matthewson hat beobachtet das vitale Hepatozyten und Tumorzellen in der Nähe von Gefäßen auch nach suffizienter Lasertherapie überleben und erklärte dieses Phänomen mit einem thermoprotektiven Effekt von Blutgefäßen auf das umliegende Gewebe [145]. Isbert konnte darüber hinaus tierexperimentell zeigen, dass sich intraläsionäre Tumorrezidive besonders in stark vaskularisierten Arealen innerhalb der Koagulationszone entwickeln [107].

Vor dem Hintergrund dieser theoretischen Überlegungen war es Ziel der weiteren Versuche, den Einfluss einer temporären Unterbrechung der hepatischen Blutzirkulation während der In-situ-Ablation auf das induzierbare Läsionsvolumen, die onkologische Effektivität und die klinische Anwendbarkeit zu evaluieren. Mit der Durchführung des sogenannten Pringle-Manövers [185] bestand dabei die Möglichkeit zur kompletten temporären Okklusion der hepatischen Blutperfusion, der Einsatz von arteriellen Stärkemikrosphären ermöglichte eine temporäre selektive Unterbrechung der arteriellen Strombahn.

#### **4.2.2.1 Perfusionsunterbrechung bei bipolarer Radiofrequenztherapie**

Nachdem in den vorhergehenden Versuchsreihen gezeigt werden konnte, dass durch die Verwendung eines bipolaren Radiofrequenzapplikators reproduzierbare thermische Läsionen induziert werden können, wurde die Evaluation des Einflusses der Perfusionsunterbrechung mit diesem bipolaren System fortgeführt. Es erfolgten hierzu Einzel-RF-Applikationen unter erhaltener und kompletter, beziehungsweise selektiv unterbrochener hepatischer Blutzirkulation an der Schweineleber in-vivo. Die Auswahl der Versuchstierspezies Schwein wurde aufgrund der ausreichenden Größe und der Ähnlichkeiten des histomorphologischen und anatomischen Aufbaus mit der Leber des Menschen vorgenommen.

Die Notwendigkeit einer Modifikation der herkömmlich angewendeten Radiofrequenztherapie belegt eine Follow-up-Studie von Curley an Patienten mit hepatischen Tumoren. Er zeigte, dass die Rezidive nach percutaner RFA bei allen Patienten stets am Rand der Thermoläsion auftraten, vermutlich bedingt durch eine insuffiziente initiale Therapie ohne ausreichenden Sicherheitsabstand oder Beachtung des Wärmeabtransportes durch einen „Heat-sink-Effect“ [50].

Es erscheint somit sinnvoll, die RFA mit einer Unterbrechung der Leberdurchblutung zu kombinieren, um die onkologische Sicherheit des Verfahrens zu erhöhen. Chang et al. untersuchten den Einfluss eines Pringle-Manövers auf die Effektivität der monopolen RFA an der Schweineleber und fanden einen annähernd 6-fachen Anstieg des Läsionsvolumens von 4,9 auf 28,6 ccm [39]. Patterson wies einen 5-fachen Anstieg des Volumens bei RFA nach, wenn sowohl Pfortader als auch Arteria hepatica okkludiert waren [1748]. In einem ähnlichen Versuchsansatz untersuchte Burdio den Effekt des Pringle-Manövers in einem bipolaren Radiofrequenzsystem mit zwei separaten parallel eingebrachten Elektroden in der Schweineleber. Auch in dieser Studie konnte eine signifikante Steigerung des Läsionsvolumens von 52,5 auf 123,2 ccm belegt werden [34]. Alle genannten Studien beweisen damit den effektivitätssteigernden Effekt einer Kombination von RFA und kompletter Blutflussunterbrechung. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen unsere Studie, bei der durch die Kombination von bipolarer RFA mit einem Pringle-Manöver eine annähernde Verdoppelung des transversalen Läsionsdurchmessers von  $1,9 \pm 0,2$  cm auf  $3,6 \pm 0,3$  cm sowie eine Vergrößerung des Volumens um den Faktor 6 von  $7,4 \pm 2$  ccm auf  $42,6 \pm 7,3$  ccm zu erreichen war.

Die Verwendung eines Pringle-Manövers setzt in den meisten Fällen die Durchführung einer Laparotomie voraus, während die In-situ-Ablation bevorzugt als percutanes Verfahren eingesetzt wird, um so die Invasivität des Vorgehens zu minimieren. Eine Alternative zur Laparotomie bietet die laparoskopische Applikation [39, 44, 218]. Germer konnte zeigen, dass an der Schweineleber in-vivo unter laparoskopischer Kontrolle eine Anzügelung des hepatoduodenalen Bandes ohne Komplikationen möglich ist und erzielte dabei unter Einsatz minimal-invasiver Technik eine signifikante Vergrößerung der Läsionsdurchmesser und Läsionsvolumina bei der LITT [82]. Die Kombination einer Thermoablation mit einer Laparoskopie würde darüber hinaus den Vorteil mit sich bringen, dass eine komplette Exploration der Abdominalhöhle, einschließlich intraoperativen Ultraschalls durchgeführt werden kann, um zusätzliche Metastasen oder extrahepatische Tumormanifestationen auszuschließen. Andererseits ist dieser Zugangsweg zeit- und kostenintensiv, erfordert eine komplexe Technik und ist nur bedingt einsetzbar bei Patienten die abdominell voroperiert sind [50, 218].

Als Alternative zum Pringle-Manöver setzten wir in unserer Studie die Applikation von Stärkemikrosphären (*DSM= Degradable Starch Microspheres; Spherex®*) über die A.

hepatica zur selektiven arteriellen Mikroembolisation ein. Diese Substanz besteht aus Stärkepartikeln mit einem mittleren Durchmesser von 60  $\mu\text{m}$  und verursacht durch Okklusion der Endstrombahn eine Minderung des Blutflusses [133, 184]. Da die Stärkemikrosphären von der körpereigenen  $\alpha$ -Amylase mit einer Halbwertszeit von 25-30 Minuten vollständig abgebaut werden, ist die Mikroembolisation nach ca. 90 Minuten vollkommen reversibel [80]. Die Dauer einer In-situ-Ablation beträgt in den meisten Fällen maximal 10-30 Minuten, somit besteht mit diesem Verfahren eine suffiziente Möglichkeit zur Kombinationstherapie. Die Substanz kann interventionell über einen intraarteriellen Katheter lokoregionär in die A. hepatica appliziert werden. Bekannt ist dieses Verfahren aus der lokoregionären Chemotherapie von Lebermetastasen, in der DSM zur Wirkungsverstärkung in Kombination mit Chemotherapeutika eingesetzt werden [135, 184, 263]. Obwohl durch DSM lediglich die arterielle Strombahn okkludiert wird, kommt es zu einem Abfall des Blutflusses im Tumorgewebe um 96 %. Dies wird durch die überwiegend arteriell versorgte Peripherie der Metastasen erklärt. Um Mikrosphären zu applizieren, ist die Einführung eines intraarteriellen Katheters erforderlich. Studien, die den Einfluss der DSM-Applikation auf die induzierbare Läsionsgröße und den Temperaturverlauf bei der Radiofrequenztherapie untersuchen, fehlen bislang.

In unserer Studie konnten wir belegen, dass diese Kombinationstherapie ebenfalls zu einer Effektivitätssteigerung bei der bipolaren RFA führt. Verglichen mit der Monotherapie vergrößerte sich unter selektiver arterieller Mikroembolisation der transversale Läsionsdurchmesser um 70% von  $1,9 \pm 0,2$  cm auf  $3,2 \pm 0,6$  cm und steigerte sich das Volumen um den Faktor 4,6 von  $7,4 \pm 2$  ccm auf  $31,9 \pm 13$  ccm (s. 3.2.1.1.; S. 82 ff.). Es ist bemerkenswert, dass dieser Anstieg auftrat, obwohl die Menge an insgesamt applizierter Energie bei den Tieren mit kompletter und selektiver Blutflussunterbrechung um 20 % niedriger war als bei der normalen Perfusion ( $42,4 \pm 0,7$  kJ versus  $34,5 \pm 1,9$  kJ). Die Perfusionsunterbrechung resultierte in unseren Versuchen nicht nur in einer Reduktion des Wärmeabtransportes, sondern auch in einem rascheren Anstieg der Gewebetemperatur und der Gewebeimpedanz während RFA. Die Blutperfusion selbst könnte somit das Koagulationsausmaß limitieren, indem sie die elektrische Kopplung des Applikators zum Gewebe limitiert. Die sich hieraus ergebende Konsequenz ist die Erfordernis nach einer bedarfsgerechten Adaptation des Energieoutputs während der RFA mit Perfusionsunterbrechung. Damit konnten wir in unserer Versuchsreihe mit dem Einsatz des bipolaren Applikationssystems in Kombination mit hepatischer Perfusionsunterbrechung zeigen, dass sowohl die komplette als auch die selektive arterielle Mikroembolisation zu einer

Reduktion des „Heat-sink-Effects“ und damit zu einer signifikanten Steigerung des induzierbaren Läsionsvolumens führen. Durch den Einsatz von Stärkemikrosphären steht damit für die bipolare RFA eine Alternative zum Pringle-Manöver zur Verfügung, welche auf interventionellem minimal-invasivem Weg eine optimierte Therapie von Lebertumoren ermöglicht.

#### **4.2.2.2 Perfusionsunterbrechung bei laserinduzierter Thermotherapie**

Die genannten Vorteile der Kombination von bipolarer Radiofrequenztherapie und hepatischer Perfusionsunterbrechung legen es nahe, dass ähnliche Effekte auch bei einem Einsatz mit der laserinduzierten Thermotherapie zu erzielen sind, da die Art der Energiezufuhr – elektrische Energie oder Lichtenergie – die zugrundeliegenden physikalischen Prozesse des Wärmeabtransportes nicht maßgeblich beeinflusst. Gleichzeitig gelten für die laserinduzierte Thermotherapie dieselben Voraussetzungen für eine onkologisch sichere R-0-Ablation wie bei der RFA, damit das Verfahren im klinischen Alltag weitere Verbreitung findet und effektiv eingesetzt werden kann. Der Versuchsaufbau dieser Studie entsprach dabei weitgehend dem Vorgehen bei der bipolaren Radiofrequenztherapie und verfolgte das Ziel, den Einfluss der kompletten und selektiven hepatischen Perfusionsunterbrechung an der Schweineleber in-vivo zu evaluieren.

Die Effektivität des Einsatzes eines Pringle-Manövers in Kombination mit einer LITT konnte experimentell in mehreren Studien belegt werden. Heisterkamp et al. sowie Albrecht et al. konnten in-vivo an der Schweineleber einen 5-fachen beziehungsweise 4-fachen Anstieg des Läsionsvolumens von 6,4 auf 30,6 ccm und von 14,6 auf 50,3 ccm zeigen [9, 98]. Moller gelang eine Verdoppelung der Läsionsgröße von 10,8 auf 21,9 mm durch den Einsatz einer LITT-Monoapplikation mit Pringle-Manöver [155]. Dies stimmt mit den Ergebnissen unserer Studie überein, die eine Vergrößerung des transversalen Läsionsdurchmessers von  $1,9 \pm 0,3$  cm auf  $4,6 \pm 0,5$  cm und eine Vergrößerung des Läsionsvolumens um den Faktor 9 von  $6,3 \pm 1,8$  ccm auf  $58,8 \pm 16,8$  ccm unter Pringle-Manöver zeigten (s. 3.2.1.2.2; S. 88 ff.).

Analog zur vorbeschriebenen Problematik durch Einsatz eines Pringle-Manövers führten wir auch in dieser Studie zur LITT eine Perfusionsunterbrechung mit Stärkemikrosphären durch. Experimentelle Studien, die den Einfluss der Stärkemikrosphären-Applikation auf die induzierbare Läsionsgröße und den Temperaturverlauf bei der LITT untersuchen, liegen

bislang nicht vor. Die Ergebnisse unserer Versuchsreihe zeigten, dass der kombinierte Einsatz von LITT und Stärkemikrosphären die Effektivität der LITT wesentlich steigert. Im Vergleich zur LITT bei normaler Leberperfusion stieg der transversale Läsionsdurchmesser bei arterieller Mikroembolisation um 1,4 cm (75 %) von  $1,9 \pm 0,3$  cm auf  $3,3 \pm 0,4$  cm und das Läsionsvolumen um den Faktor 4 von  $6,3 \pm 1,8$  ccm auf  $27,1 \pm 7,8$  ccm an (s. 3.2.1.2.2; S. 87 ff.). Da diese positiven Effekte der Kombinationstherapie ohne Steigerung der Menge an applizierter Energie zu erzielen waren, ergab sich durch die Perfusionsunterbrechung eine Steigerung des pro definierter Energiemenge induzierbaren Läsionsvolumens um den Faktor 5-10 (2,3 ccm/10kJ bei regelrechter Perfusion, 10,1 ccm/10kJ bei Mikroembolisation, 21,7 ccm/10kJ bei Pringle-Manöver).

Bei Anwendung einer Blutflussunterbrechung resultierte eine höhere intrahepatische Temperatur am Ende der Laserapplikation als wenn eine LITT-Monotherapie angewendet wurde. Die maximale Temperatur im 10-mm-Abstand vom Applikator erreichte  $50,7 \pm 1,3$  °C bei normaler Perfusion und stieg auf ein Maximum von  $53,3 \pm 1,5$  °C nach selektiver und  $71,2 \pm 1,9$  °C nach kompletter Blutflussunterbrechung an. Stureson et al. ermittelten in einem Tumormodell der Ratte bei LITT und Pringle-Manöver ebenfalls einen signifikanten Temperaturanstieg im Abstand von 6 mm zum Applikator. Der Temperaturanstieg unter Stärkemikrosphären-Applikation fiel jedoch im Vergleich zur kompletten Blutflussunterbrechung deutlich geringer aus. Daher kann die Reduktion des Kühleffektes der Perfusion nicht als alleinige Erklärung für die Steigerung der Läsionsgröße unter LITT und Stärkemikrosphären-Applikation gelten. Möglicherweise führt die Okklusion der arteriellen Strombahn zusätzlich zu einem veränderten Stoffwechsel oder einer temporären Hypoxie der Zellen. Gerweck et al. konnten in ihren experimentellen Untersuchungen an einem Fibrosarkom der Maus zeigen, dass Hypoxie mit einem vermindertem zellulärem pH-Wert und Energiezustand assoziiert ist und damit zu einer verstärkten Thermosensitivität der Zelle führt [86].

In dieser Versuchsreihe haben wir den Einfluss der kompletten hepatischen Blutflussunterbrechung und selektiven arteriellen Mikroembolisation auf die Effektivität der LITT untersucht. Beide Kombinationstherapien führen zu einer Reduktion des „Heat-sink-Effects“ und zu einer deutlichen Steigerung des thermischen zerstörten Gewebeanteils. Durch die Applikation von intraarteriellen Stärkemikrosphären besteht auch für laserinduzierte



Thermotherapie eine interventionelle und weniger invasive Möglichkeit der Effektivitätssteigerung.

#### **4.2.2.3 Perfusionsunterbrechung am Tumormodell**

Die bisherigen Versuchsansätze dienten der Überprüfung der Effektivität einer Kombinationstherapie von In-situ-Ablation und Blutflussunterbrechung im Hinblick auf das induzierbare Läsionsvolumen und zeigten, dass diese Kombination eine sinnvolle Maßnahme zur Steigerung des Therapieeffektes darstellt. Die erzielten Ergebnisse werden wesentlich limitiert durch die Tatsache, dass sie an gesundem homogenen Lebergewebe unter idealisierten Laborbedingungen gewonnen wurden. Eine Aussage über den Nutzen der hepatischen Perfusionsunterbrechung am Tumorgewebe und vor allem über die onkologische Effektivität (intraläsionäre Vollständigkeit der Tumorzerstörung, lokale Tumorkontrolle, Rezidiventstehung) einer solchen Kombination ist mit den vorgenannten Modellen naturgemäß nicht zu erzielen. Konsequenterweise musste sich demnach eine Versuchsreihe in einem geeigneten Lebertumormodell mit dem Ziel anschließen, die Effizienz dieser Kombinationstherapie als lokales Therapieverfahren von Lebertumoren experimentell zu überprüfen.

Hierbei sollte den Fragen nachgegangen werden, welche Veränderungen in Wärmeausbreitung, Koagulationsvolumina und Tumoransprechraten durch die Modulation der Thermoablation mit einer selektiven oder kompletten Perfusionsunterbrechung auftreten. Es wurde daher ein Modell gewählt, welches über eine notwendige Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit verfügt sowie in seinen tumorbiologischen Eigenschaften humanen kolorektalen Lebermetastasen entspricht. Das in verschiedenen Vorversuchen der Arbeitsgruppe etablierte CC-531-Lebermetastasenmodell der Ratte ist ein Dimethylhydrazin-induziertes mäßig differenziertes Adenokarzinom, welches diese Bedingungen am besten erfüllt deshalb für diese Versuchsreihe ausgewählt wurde [168]. Das subkapsuläre Tumorzellsuspensionsverfahren wurde dem Tumorfragmentverfahren vorgezogen, da letzteres aufgrund der Transplantation großer Tumorfragmente (1 mm Durchmesser) immunologische Abwehrmechanismen induzieren kann [156]. Um eine mögliche Erhöhung des hyperthermischen Effekts der Thermoablation während der Modulation der Leberperfusion zu untersuchen, mussten Versuchsbedingungen gewählt werden, welche bei der Monotherapie einen vitalen Resttumor hinterließen. Nur so konnte eine mögliche

Effizienzsteigerung der Therapie durch die eingesetzten Kombinationsverfahren objektiv beurteilt werden. Diese Bedingungen wurden durch die Ermittlung einer suboptimalen Thermoerapie geschaffen, bei der nach erfolgter Ablation gerade noch ein Restsaum vitalen Tumorgewebes verbleibt. Hieraus resultierten die bei allen Versuchen der vorliegenden Studie gewählten technischen Parameter der Applikation. Da wir in den vorausgegangenen Versuchsreihen zeigen konnten, dass die Effekte der Perfusionsunterbrechung unabhängig von der Art der gewählten Energiezufuhr auftreten, wurden die Versuche am Tumormodell exemplarisch mit dem gut etablierten Versuchsaufbau zur laserinduzierten Thermoerapie durchgeführt.

Die Messungen der Temperaturverteilung während der LITT zeigten im Tumormodell qualitativ ähnliche Veränderungen wie in der gesunden Schweineleber. Zu Beginn der Messung lag die Ausgangstemperatur des Tumorgewebes mit durchschnittlich 26,2 °C etwa 10 °C unter der Körperkerntemperatur der Versuchstiere und ebenso 10°C niedriger als in der Versuchsreihe an der Schweineleber in-vivo. Mit Beginn der Laserapplikation stieg die Temperatur bei der Gruppe LITT-Monotherapie bis auf  $42,7 \pm 2,7$  °C an, was einer Temperaturerhöhung am Tumorrand von 15,8 °C entsprach. Analog zu den Versuchen an der Schweineleber zeigte sich bei einer vollständigen Unterbrechung der Blutversorgung (Gruppe LITT-Pringle) der höchste Anstieg der Temperatur bis auf  $49,8 \pm 2,7$  °C, entsprechend einer Temperaturerhöhung um 23,3 °C (s. 3.2.2.1; S. 92). Die quantitativen Unterschiede zu den Versuchsreihen an der Schweineleber sind dabei in erster Linie auf die geringere Ausgangstemperatur und die wesentlich niedrigere Applikationsenergie zurückzuführen. Durch die arterielle Mikroembolisation (LITT-DSM Gruppe IV) kam es in dieser Versuchsreihe zu einer Maximaltemperatur von  $43,9 \pm 2,8$  °C und zeigte im Vergleich zur LITT-Monotherapie nur eine geringe Steigerung um 1,2 °C. Dieses Phänomen zeigte sich schon in den Vorversuchen und belegt, dass der positive Effekt von Stärkemikrosphären nicht nur durch eine Reduktion des Wärmeabtransportes bedingt sein kann. Diese Ergebnisse werden auch von Shibasaki et al. bestätigt [219]. Die Autoren beobachteten nach i.a. Applikation von DSM eine vollständige Reversibilität der Perfusion im gesunden Lebergewebe nach 36 Minuten, im Tumorgewebe allerdings erst nach 70 Minuten. Insgesamt zeigte sich bei Betrachtung der Temperaturenbreitung, dass unter allen Bedingungen der Perfusionsunterbrechung ein signifikanter Anstieg der Temperatur am Tumor-Leber-Übergang auftrat, der proportional mit dem jeweiligen Anteil an der hepatischen Blutversorgung in Zusammenhang stand.

In dieser Studie wurde das gesamte Tumor-/Läsionsvolumen als dasjenige Volumen bezeichnet, welches nicht dem gesunden Lebergewebe entsprach, da makroskopisch nur zwischen gesundem und pathologisch verändertem Lebergewebe nicht aber zwischen Ablationszone und vitalem Tumorgewebe zu differenzieren war. Da sowohl ein postinterventionelles Tumorwachstum als auch ein großes induziertes hyperthermisches Areal eine Größenzunahme im Bezug auf das präinterventionelle Ausgangsvolumen Läsionsvolumen bedeuten konnten wurde, konnte anhand der Größe der einzeln betrachteten Tumor-/Läsionsvolumen keine Aussage darüber getroffen werden, ob die verschiedenen Therapien zu einem Tumorregress geführt hatten oder nicht. Aus diesem Grund wurde folgender Anhalt zur Beurteilung eines Tumorprogresses oder -regresses festgelegt:

- Nahm das Läsionsvolumen im Beobachtungszeitraum von 21 Tagen **zu**, so sprach dies für einen Tumorprogress, da eine Vergrößerung der Läsionen über die Zeit nur durch eine Tumorpersistenz durch unvollständige Therapie der Tumorzellen zu erklären ist
- Nahm das Läsionsvolumen im Beobachtungszeitraum von 21 Tagen **ab** oder blieb es unverändert, so sprach dies für einen Tumorregress. Die Verkleinerung des thermischen Läsionsvolumens nach erfolgter In-situ-Ablation ist ein typisches Phänomen, welches vor allem in der klinisch-radiologischen Verlaufskontrolle als Kriterium für eine vollständige Ablation gewertet wird [16, 107]. Matthewson et al. beobachteten bei Ratten nach einer LITT in einer gesunden Leber nach 60 Tagen eine Größenabnahme der induzierten Läsion von maximal 16 mm auf 2 mm [145]. Isbert induzierte mittels LITT in gesunden Hasenlebern Läsionen und beschrieb, dass sich diese nach 28 Tagen um 41,25% verkleinerten. Die Verkleinerung beruht dabei auf den pathophysiologischen Gesetzen beim Abbau von nekrotisiertem Gewebe, die zu einer narbigen Schrumpfung des Gewebes führt [103].

Während des Beobachtungszeitraumes kam es erwartungsgemäß in den beiden Kontrollgruppen (Schein-OP, DSM-Mono), aber auch in der Gruppe III (LITT-mono) zu einer Vergrößerung der Läsion entsprechend einem Tumorprogress (Schein-OP:  $5005 \pm 481 \text{ mm}^3$ , DSM-Mono:  $2287 \pm 421 \text{ mm}^3$ , LITT-Mono:  $2366 \pm 291 \text{ mm}^3$ ). Aufgrund der gewählten technischen Voraussetzungen einer suboptimalen Therapie war die Größenzunahme der Gruppe III (LITT-Mono) zu erwarten, allerdings konnte vergleichend mit der Gruppe I eine signifikante Wachstumsreduktion beobachtet werden (s. 3.2.2.2; S. 92 ff.).

Möller et al. konnten zeigen, dass eine suboptimale laserinduzierte Thermotherapie (44°C über 30 Minuten) im Vergleich zur „Scheinbehandlung“ zu einer etwa 50%igen Reduzierung des Tumorwachstums führt [156]. Es wird dabei diskutiert, ob bei der LITT die verstärkte Expression von immunologisch relevanten Molekülen eine positive Wirkung gegen bestehende vitale Resttumore haben könnte [29, 64]. Auch durch die alleinige Applikation von Stärkemikrosphären (Gruppe II - DSM-Mono) war vergleichend mit der Gruppe I eine signifikante Wachstumsreduktion zu erkennen. Diese Ergebnisse können durch die Untersuchungen von Teder [245] erklärt werden. Die Autoren zeigten, dass die alleinige i.a. Applikation von DSM zu einer Senkung von energiereichen Phosphaten sowie der DNA-Synthese im Tumor führt, die Syntheseleistung und der Energiestatus der Leber dabei gleichzeitig unbeeinflusst bleibt.

Im Laufe von 21 Tagen kam es zu einer signifikanten Reduktion des durchschnittlichen Tumor-/Läsionsvolumens in allen Gruppen, bei denen die LITT mit einer Blutflussunterbrechung kombiniert wurde, was auf einen vollständigen Tumorregress hindeutete (LITT-Pringle:  $2439 \pm 126 \text{ mm}^3$ , LITT-Arterie:  $1067 \pm 150 \text{ mm}^3$ , LITT-Vene:  $1280 \pm 327 \text{ mm}^3$ ; s. 3.2.2.2; S. 92 ff.). Auffällig war jedoch, dass in den Versuchsgruppen V (LITT-Pringle), VI (LITT-Arterie) und VII (LITT-Vene) einzelne Läsionen der jeweiligen Gruppen eine Größenzunahme zeigten. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer histologischen Analyse der behandelten Tumoren zum sicheren Nachweis einer Tumorprogression oder -regression. In der daraufhin erfolgten histologischen Aufbearbeitung der Thermoläsionen zeigten sich bei den Tieren der o.g. Gruppen, die eine Größenprogredienz der Läsion aufwiesen, Areale mit vitalen Tumorzellen (s. 3.2.2.3; S. 94 ff.). In den Gruppen VI (LITT-Arterie) und VII (LITT-Vene) könnte dies durch die Tatsache erklärt werden, dass nur die A. hepatica respektive die V. portae verschlossen waren. In der Gruppe V (LITT-Pringle) waren jedoch beide Gefäße während der gesamten Intervention verschlossen, wodurch die höchsten Temperaturmaxima und die größten postinterventionellen Läsionsvolumina resultierten. Dennoch ließen sich auch in dieser Gruppe vereinzelt vitale Zellen nachweisen. Betrachtete man dagegen die Präparate der Tiere, die mit einer Kombinationstherapie mit LITT und Stärkemikrosphären therapiert wurden, ließen sich in keiner Läsion vitale Tumorzellen erkennen, obwohl in dieser Gruppe ein geringeres Temperaturmaximum und kleineres Läsionsvolumina zu beobachten war. Bei ansonsten gleichen Versuchsparametern, kommt als Erklärung für diese Beobachtung die Dauer der Perfusionsminderung in Betracht. Durch das Mikroembolisat wird eine Okklusion der

arteriellen Strombahn deutlich über die Phase der eigentlichen Thermoablation hinaus aufrecht erhalten, während die Unterbindung durch das komplette oder inkomplette Pringle-Manöver unmittelbar nach Abschluss der Energiezufuhr beendet wird.

Diese Theorie wird durch die Beobachtung bestärkt, dass auch nach der alleinigen intraarteriellen Applikation von Stärkemikrosphären eine deutliche Schädigung des Tumorgewebes erzielt werden konnte. Erklärt wird dieses Phänomen über die Dauer der Wirkung von Stärkemikrosphären, da bei der Kinetik des Zelltods während der Hyperthermie nicht nur die induzierbaren Temperaturmaxima eine Rolle spielen, sondern auch die Zeit, in welcher die Temperatur einwirken kann. So resümierte Bhuyan in seiner Übersichtsarbeit, dass in Abhängigkeit verschiedener Tumorzelltypen eine induzierte Temperatur von 43°C zwischen 30 und 150 Minuten einwirken muss, um 90 % der Tumorzellen irreversibel zu schädigen [25]. Bei einer Temperatur von 45°C sind es zwischen 13 und 85 Minuten. Diese Beobachtung machte auch Moller, der bei einer LITT an einem Rattentumormodell bei einer Temperatur von 43°C über 30 Minuten eine vollständige Zerstörung der Tumore, bei einer Temperatur von 46°C über 10 Minuten jedoch bei 2 von 8 Tieren ein Tumorrezidiv beobachtete [156]. Somit ist erklärbar, dass es in den eigenen Versuchen auch in der Gruppe V (LITT-Pringle) trotz maximal induzierbaren Temperaturen von mehr als 47°C zu Tumorrezidiven kam. Ob zusätzlich zum Ausschalten des Kühleffektes eine *hypoxiebedingte Steigerung der Thermosensitivität* der Tumorzellen durch die Unterbrechung der hepatischen Perfusion resultiert, ist derzeit spekulativ. Bekanntermaßen führt eine Hypoxie, verbunden mit einem Absinken des pH-Wertes und Energiestatus der Zelle, zu einer erhöhten Thermosensitivität [140]. Dabei nimmt die Thermosensitivität mit der Größe eines Tumors zu [126].

Insgesamt können die eigenen Daten nicht ohne weiteres mit den Daten der Literatur verglichen werden, da bei den genannten Autoren die LITT während der Perfusionsminderung nur in der gesunden Leber erforscht wurde. Die Perfusionsverhältnisse im gesunden Lebergewebe und im Tumorgewebe unterscheiden sich jedoch wesentlich, so dass diese Studie erstmals die Steigerung der onkologischen Effektivität der laserinduzierten Thermochemotherapie während der Reduktion der Leber- und Tumorperfusion im Lebermetastasenmodell aufzeigt.

#### 4.2.2.4 Perfusionsunterbrechung bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

Durch die vorherigen experimentellen Versuchsreihen wurde belegt, dass die komplette und selektive Unterbrechung der hepatischen Perfusion zu einer Effektivitätssteigerung der thermischen In-Situ-Ablationsverfahren im Hinblick auf das induzierbare Läsionsvolumen, die onkologische Effektivität, die vollständige intraläsionäre Tumorzerstörung und die lokale Tumorkontrolle führt. Diese Untersuchungen bildeten die Grundlage für die Anwendung dieser Kombinationstherapie im Rahmen einer klinischen Pilotstudie. Dabei war es das Ziel, die laserinduzierte Thermoerapie in Kombination mit einer kompletten oder selektiven Blutflussunterbrechung hinsichtlich ihrer Effektivität, Komplikationsrate, Durchführbarkeit und prognostischer Relevanz bei Patienten mit irresektablen hepatischen Metastasen zu überprüfen. Insbesondere sollte dabei der Frage nachgegangen werden, ob die experimentell beobachteten positiven Effekte auch unter klinischen Aspekten nachvollziehbar sind, in welcher Größenordnung sich die mit Hilfe der Laserbehandlung erzielten Läsionsvolumina bewegen, welche Komplikationen auftreten und welchen Verlauf das Tumorleiden der Patienten in den ersten 6 Monaten nach der Ablation einnimmt. Als therapeutisches Verfahren für diese Studie wurde die laserinduzierte Thermoerapie gewählt, da mit diesem Verfahren langjährige experimentelle Erfahrungen vorlagen und die Grundlagen für eine klinische Anwendung der bipolaren Radiofrequenztherapie zum Zeitpunkt des Beginns der klinischen Studie noch nicht gegeben waren.

Im Hinblick auf die Beurteilung der Effektivität der Blutflussunterbrechung bestätigte diese Studie die Ergebnisse der vorausgegangenen experimentellen Untersuchungen. Bei der Berechnung der postinterventionellen thermischen Läsionsvolumina zeigte sich in allen drei Gruppen ein signifikant höheres Volumen als das Ausgangsvolumen an der Metastase. Die thermischen Läsionsvolumina betragen nach LITT ohne Gefäßunterbrechung  $25,3 \pm 14 \text{ cm}^3$ , nach Kombination mit Stärkemikrosphären  $65,4 \pm 19 \text{ cm}^3$  und nach Kombination mit einem Pringle-Manöver  $76,5 \pm 28 \text{ cm}^3$ . Der mittlere Volumenzuwachs stieg bei erhaltener Perfusion um den Faktor 1,5 und bei Anwendung einer Perfusionsunterbrechung um den Faktor 6,8 (DSM) beziehungsweise 5,9 (Pringle) im Vergleich zum Volumen der Metastase, ohne dass eine größere Menge an thermischer Energie appliziert wurde (s. 3.2.3.2; S. 103 ff.). Der hieraus berechnete Effektivitätsindex (induziertes Läsionsvolumen/ definierte applizierte Energiemenge) war in den Gruppen mit Perfusionsunterbrechung signifikant höher als ohne

Gefäßunterbrechung (Perfusion: 7,69 ccm/10kJ, Stärkemikrosphären: 17,3 ccm/10kJ, Pringle: 25,1 ccm/10kJ; s. S. 107). Yamasaki et al. untersuchten den Einfluss einer Ballonokklusion der Arteria hepatica während der RFA von Patienten mit hepatozellulären Karzinomen auf die Größe der Thermoläsion. Sie fanden durch die Okklusion eine signifikante Steigerung des größten Läsionsdurchmessers von 35,3 mm auf 47,6 mm [273]. Miyamoto beschrieb nach kompletter Blutflussunterbrechung durch einen arteriellen und venösen Ballonkatheter bei 4 Patienten einen maximalen Läsionsdurchmesser von 56,5 mm [154]. Reither fand in seiner Studie zur LITT einen Volumenzuwachs nach DSM-Applikation von 21,2 cm<sup>3</sup> gegenüber einer Gruppe mit erhaltener Leberperfusion [188]. Diese Effektivitätssteigerung bietet die Chance mit einer geringeren Anzahl von Applikationen pro Metastase den gleichen Therapieerfolg zu erzielen. Vogl benötigte in seiner Studie an Patienten mit irresektablen kolorektalen Lebermetastasen pro Metastase 3,4 konventionelle Laserapplikationen, um eine vollständige Ablation mit einem Koagulationsvolumen zwischen 4,2 cm<sup>3</sup> und 22,4 cm<sup>3</sup> zu induzieren [257]. Bei den Patienten unserer Studie, konnte dagegen durch die Okklusion des Blutflusses mit durchschnittlich 1,5 Applikationen/ Metastase ein Koagulationsvolumen zwischen 65 und 76 cm<sup>3</sup> erreicht werden. Diese Daten machen deutlich, dass eine Perfusionsunterbrechung während der LITT eine enorme Effizienzsteigerung zur Folge hat.

Hinsichtlich ihrer Komplikationsrate können In-situ-Ablationsverfahren als sicher eingestuft werden. Dies gilt besonders für die zumeist in Lokalanästhesie vorgenommene percutane Ablation. In einer Übersichtsarbeit von über 3800 mittels RFA behandelten Patienten beschrieb Mulier eine Major-Morbidität von 9 % (0-35) und eine Letalität von 0,5% (0-3) [158]. Bei bislang etwa 1500 in der Literatur beschriebenen Patienten, die durch eine LITT behandelt wurden, fanden sich ähnliche Ergebnisse mit einer Minor-Morbidität von 15-20% (0-40), einer Major-Morbidität von unter 2% (0-35) und einer Letalität von 0,3% (0-2) [259, 72]. Typische Minor-Komplikationen sind dabei reaktive Pleuraergüsse und subkapsuläre Hämatome, die in bis zu 34% aller Patienten auftreten. Schwerwiegende Komplikationen betreffen Leberabszesse, die thermische Schädigung benachbarter Abdominalorgane oder der Haut, Blutungskomplikationen und Gallengangstrikturen oder Gallefisteln. Die offene Ablation bringt zusätzlich die Risiken jeder Laparotomie mit sich [157, 209, 72]. Diese Daten spiegeln sich in den Ergebnissen unserer Pilotstudie wider, in der wir eine Gesamt-Komplikationsrate von 21,4% zu verzeichnen hatten. Patienten nach offener LITT wiesen mit 26,1% eine höhere Morbidität auf, als die Patienten nach percutaner Ablation mit Applikation von Stärkemikrosphären mit 15,7%. Die niedrige Invasivität der interventionellen Applikation

spiegelte sich auch in der stationären Liegedauer unserer Patienten wider. Während Patienten, die einer LITT mit Pringle-Manöver unterzogen wurden durchschnittlich 12,8 Tage stationär lagen, wurden die Patienten mit einer LITT und DSM-Applikation im Durchschnitt bereits nach 5,7 Tagen entlassen (s. 3.2.3.3; S. 104).

Die Kombination der LITT mit einer selektiven Perfusionsunterbrechung durch DSM hat in der von uns durchgeführten Studie zu keiner Erhöhung der Komplikationsrate geführt. Die interventionelle Platzierung eines Therapiekatheters in die Arteria hepatica und die Applikation der Stärkemikrosphären verlief für die Patienten technisch einwandfrei und ohne nachweisbare Probleme. Der Verschluss der Leberarterien ist bei einigen Patienten mit einem dumpfen Druckgefühl im Oberbauch assoziiert, ein irreversibler Schaden des Lebergewebes ist bisher nicht beschrieben worden. [121, 133, 136]. Durch die komplette Unterbrechung der Blutzufuhr im Rahmen des Pringle-Manövers ist ein erhöhtes Schädigungsrisiko für thermosensitive Strukturen wie Blutgefäße und größere Gallengänge denkbar. Weder in unseren Ergebnissen noch in den anderen bisher vorliegenden klinischen Studien kann dieses Risiko allerdings sicher belegt werden. In seiner Studie an 110 Patienten mit hepatozellulären Karzinomen wies Curley nach, dass die RFA mit hepatischer Perfusionsunterbrechung durch ein Pringle-Manöver mit einer geringen Komplikationsrate von 2,4 % behaftet war [50]. In weiteren Untersuchungen von Rossi et al., Miyamoto et al. und Yamasaki et al. wurden 62, 4 und 28 Patienten durch eine RFA mit Blutflussunterbrechung therapiert, ohne dass Major-Komplikationen beschrieben wurden [154, 199, 273]. Reither berichtete über 25 Patienten mit insgesamt 41 Metastasen, an denen eine LITT mit Applikation von Stärkemikrosphären ohne relevante Komplikationen durchgeführt wurde [188].

Da das Auftreten von Rezidiven ein wesentliches Kriterium für die Qualität der In-situ-Ablation darstellt, erfolgte in dieser Studie eine Überprüfung des Therapieerfolges nach 3 und 6 Monaten. Wie bereits erwähnt, belegt das ausreichende Ausmaß der thermischen Läsion alleine noch keine vollständige Zerstörung aller Tumorzellen innerhalb einer Metastase. Das Risiko einer fehlenden Überlappung von Tumor- und Thermoläsion und die Gefahr persistierender Tumorzellen in der Nähe großer Gefäße, lässt sich zur Zeit mit Hilfe der postinterventionellen Bildgebung nicht sicher ausschließen. Daher muss bei der Beurteilung des längerfristigen Therapieerfolges die Rezidiventwicklung mit einbezogen werden. Hierbei wird zwischen einem sogenannten extraläsionären Rezidiv außerhalb der Thermoläsion und einem intraläsionären Rezidiv in bzw. unmittelbar an der Thermoläsion unterschieden. Das



intralesionäre Rezidiv weist – analog zum Rezidiv an der Resektionsfläche bei der chirurgischen Therapie - immer auf ein Versagen der initialen Therapie hin, da hier vermutet werden muss, dass keine vollständige Ablation aller Zellen erfolgt war. Das Auftreten der intralesionären Rezidive ist typischerweise innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapie zu beobachten und wird nach übereinstimmender Definitionen in der Literatur durch eine Größenprogression im Bereich der Ablationsläsion definiert [93, 159, 209, 259]. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie eine Follow-up-Untersuchung nach 6 Monaten festgesetzt. Hierbei wurde bei zwei Patienten nach einer LITT ohne Gefäßunterbrechung ein intralesionäres Tumorrezidiv im Bereich der Thermoläsion nachgewiesen. Die Patienten mit selektiver oder kompletter Gefäßunterbrechung wiesen keine Zeichen eines intralesionären Rezidivs auf. Insgesamt zeigte sich bei weiteren 4 Patienten ein extralesionäres Tumorrezidiv in der Restleber.

Das Auftreten eines extralesionären Rezidivs außerhalb der behandelten Metastase wird dagegen nicht unmittelbar von der In-situ-Ablation beeinflusst. Nach chirurgischer Resektion treten diese intrahepatischen Rezidive mit einer Häufigkeit von 40-50% aller Patienten auf [85]. Inwieweit es sich bei diesen Rezidiven um echte De-novo-Tumoren handelt oder ob die lokale Therapie selbst zum Beispiel durch Ausschüttung von Wachstumsfaktoren einen Promotor für das Wachstum von sogenannten „dormant-cells“ darstellt, wird gegenwärtig in der Literatur kontrovers diskutiert. Eigene Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnten am Tumormodell der Rattenleber zeigen, dass residuale Tumoren in der Restleber nach chirurgischer Resektion einen massiven Tumorprogress aufweisen, während es nach einer LITT zu einer Wachstumsverzögerung dieser Tumoren kommt [83]. Diese Ergebnisse werden durch die Arbeit von Ivarsson et al. untermauert, der in einem diffusen Metastasenmodell der Ratte ebenfalls ein verzögertes Wachstum von Tumorzellen nach LITT nachwies [110]. Als eine mögliche Erklärung für diesen positiven Effekt der In-situ-Ablation wird gegenwärtig eine immunologische Vakzinierung durch die in situ verbliebenen abgetöteten Tumorzellen diskutiert [108]. Im Gegensatz zur Resektion unterliegt das Lebergewebe damit keinem Wachstumsreiz, muss sich aber mit einem großem Volumen an nekrotischen Tumormaterial immunologisch auseinandersetzen. Diese experimentellen Befunde unterstützen den Ansatz einer lokalen Tumorerstörung durch die In-situ-Ablation.

Inwieweit die Perfusionsunterbrechung die Langzeitergebnisse nach einer In-situ-Ablation beeinflusst lässt sich gegenwärtig nicht beantworten. Hierzu müssen die Ergebnisse im

weiteren Follow-up aus unserer Studie und den Arbeiten anderer Gruppen abgewartet werden. Um die LITT und die RFA in das Gesamtkonzept der Therapie von Lebermetastasen abschließend einordnen zu können, müssen zusätzlich vergleichende prospektive und möglichst randomisierte Studien durchgeführt werden. Dabei sollten diese Verfahren sowohl mit der bestmöglichen palliativen Therapie (d.h. moderne Chemotherapiekonzepte) als auch mit der bestmöglichen kurativen Therapie (d.h. chirurgische Resektion) verglichen werden. Die Schwierigkeiten, solche Studien tatsächlich zu einem positiven Abschluss zu bringen sind jedoch erheblich. Eine von unserer Arbeitsgruppe inaugurierte BMBF-geförderte randomisierte Multizenterstudie zum Vergleich der LITT mit der chirurgischen Resektion musste nach 1,5 Jahren wegen mangelnder Patientenrekrutierung im chirurgischen Arm eingestellt werden [84]. Ähnliches zeichnet sich zur Zeit für eine EORTC-geförderte randomisierte Multicenterstudie zum Vergleich der RFA mit der bestmöglichen Chemotherapie (CLOCC-Trial 40004) ab, die bislang ebenfalls erst knapp 50% der geplanten Patienten einschleusen konnte [202].

### 4.2.3 Dosimetrie in der In-Situ-Ablation von Lebermetastasen

Ein grundsätzliches Problem aller thermischen Ablationsverfahren stellt die fehlende Möglichkeit einer direkten Therapiekontrolle **während** des Eingriffs dar, da sich der im Gewebe platzierte Applikator einer visuellen Kontrolle entzieht und eine histologische Sicherung des Therapieerfolges entfällt [98, 250]. Die bei der Ablation eingesetzten bildgebenden Verfahren wie Ultraschall, CT oder MRT erlauben zumeist erst **nach** Abschluss des Eingriffs eine exakte Kontrolle der Gewebeschädigung/ Tumordestruktion. Für den optimalen und sicheren Einsatz der Ablation ist daher eine präinterventionelle Dosimetrie wünschenswert, wie sie analog zur Bestrahlungsplanung in der Strahlentherapie eingesetzt wird, um vor der Behandlung mit Kenntnis der Licht- und Temperaturlausbreitung im Gewebe die günstigsten Applikationsparameter für jede einzelne Therapie festlegen zu können.

Voraussetzung zur Erstellung einer Dosimetrie ist bei der laserinduzierten Thermotherapie eine möglichst präzise Kenntnis der dreidimensionalen räumlichen Verteilung der Photonen,. Dies erfordert die Kenntnis der sogenannten optischen Gewebeparameter für das Zielgewebe. Insgesamt werden dabei 4 Parameter unterschieden: Der Absorptionskoeffizient ( $\mu_a$ ) stellt den physikalischen Parameter für die durch gewebeeigene Chromophore verursachte Absorption von Photonen dar. Die Parameter für die Streuung sind der Streukoeffizient ( $\mu_s$ : Anzahl der Streueignisse pro Wegelänge) und der Anisotropiefaktor ( $g$ : Winkelverteilung der Streueignisse) [76, 82, 111, 190]. Aus Kenntnis dieser Parameter lässt sich schließlich die optische Eindringtiefe ( $d$ ) des Lichtes in das Gewebe rechnerisch bestimmen [18, 41, 111, 196]. Ausreichende Daten über analoge Parameter für die Ausbreitung der Elektronen bei der Radiofrequenztherapie liegen in der Literatur nicht vor, da diese Parameter gegenwärtig nur mit eingeschränkter Reliabilität und Validität zu bestimmen [61, 224]. Aus diesem Grund haben wir uns in der hier durchgeführten Studie auf die Bestimmung der für die Dosimetrie der laserinduzierten Thermotherapie relevanten optischen Parameter beschränkt.

Optische Gewebeparameter unterliegen in Abhängigkeit von der Wellenlänge des verwendeten Lichtes, mit dem das Gewebe durchstrahlt wird, einer erheblichen Varianz [41]. Darüber hinaus stehen in der Literatur für humanes Lebermetastasengewebe bzw. für kolorektale Primärtumore nur unzureichende Daten über die optischen Parameter zur Verfügung [275]. In der hier durchgeführten Versuchsreihe erfolgte die Bestimmung der

optischen Parameter von Lebermetastasengewebe und Gewebe kolorektaler Karzinome bei drei ausgewählten Wellenlängen, die für die laserinduzierte Thermotherapie relevant sind (850, 980, 1064 nm, Dioden-Laser, Neodym:YAG-Laser). Um die Möglichkeiten zur Bestimmung von optischen Parametern zu vereinfachen, sollten in einem weiteren Versuchsansatz die Unterschiede bzw. Übereinstimmungen von Lebermetastasen und deren kolorektalen Primärtumoren verglichen werden. Die Probengewinnung wäre hier durch die in jedem Fall stattfindende Kolonoskopie gewährleistet und würde eine direkte Probengewinnung aus der Metastase unnötig machen.

Da aus der Literatur bekannt ist, dass durch eine Thermokoagulation selbst Veränderungen der optischen Parameter entstehen [31, 60, 147, 274], wurden darüber hinaus im gleichen experimentellen Ansatz die Veränderungen der optischen Parameter vor und nach vollständiger Thermokoagulation des Zielgewebes untersucht.

Die optischen Parameter wurden unter Anwendung eines Messplatzes nach dem *Prinzip* des "Doppel-Ulbrichtkugel-Systems" bestimmt. Der Messplatz besteht aus einer monochromatischen Lichtquelle und *einer* mit hochreflektierendem Material beschichteten Ulbrichtkugel, die mit Photodetektoren versehen ist. Das Doppel-Ulbrichtkugel-System kann als Messverfahren mit der höchsten Präzision angesehen werden [41, 246]. Berücksichtigt werden muss bei diesem methodischen Ansatz, dass die optischen Parameter *in-vitro* bestimmt werden. Dabei sind vor allem Unterschiede zur *in-vivo* Situation durch die Absorptionseigenschaften und Oxygenierung des Blutes zu erwarten [41, 197]. Mit diesem System wurden eine Reihe von Untersuchungen zur Messung der optischen Eigenschaften von biologischem Gewebe durchgeführt [21, 41, 111, 142, 165, 197, 222]. Der Vorteil der auch in dieser Studie verwendeten Single-Kugel besteht in der Tatsache, dass es nicht zu einem Lichtverlust durch sogenannte laterale Diffusion aus dem Probenhalter kommt.

Die Präparation der Proben spielt eine weitere bedeutende Rolle in der Bestimmung der optischen Eigenschaften. Kommt es in einer Probe zu Rissen, Inhomogenitäten oder Luftblasen werden die optischen Eigenschaften in erheblichen Maßen verändert [94]. Durch die Homogenisierung des Gewebes war es möglich, das Gewebe blasenfrei in die Küvetten (Stärke 200  $\mu\text{m}$  und 500  $\mu\text{m}$ ) zu füllen. Peters beschrieb eine Abweichung der optischen Parameter von maximal 3 % zwischen geschnittenen und homogenisierten Gewebeproben [181]. Auch Roggan et al. beschreiben keine für die klinische Praxis relevanten Unterschiede

des homogenisierten im Vergleich mit geschnittenem Gewebe [197]. Entsprechend zeigten histologische Untersuchungen einen Erhalt der Zellmorphologie auch nach Homogenisation [190]. Die Gewebekoagulation erfolgte in einem Wasserbad, da die thermische Proteindenaturierung nicht von der Art der Wärmequelle abhängt [5].

#### 4.2.3.1 Optische Parameter

Bei der Bestimmung der optischen Parameter von Metastasengewebe der Leber im nicht koaguliertem Gewebezustand, zeigten sich zwischen 850 nm und 1064 nm die folgenden Ergebnisse: mit zunehmender Wellenlänge kam es zu einem signifikanten Abfall des Absorptionskoeffizienten (in  $\text{mm}^{-1}$ : 850nm:  $0,062 \pm 0,02$ , 980nm:  $0,064 \pm 0,022$ , 1064nm:  $0,028 \pm 0,02$ ) und des Streukoeffizienten (in  $\text{mm}^{-1}$ : 850nm:  $10,18 \pm 0,88$ , 980nm:  $9,7 \pm 0,86$ , 1064nm:  $9,28 \pm 1,04$ ) bei nur geringer Veränderung des Anisotropiefaktors (850nm:  $0,875 \pm 0,04$ , 980nm:  $0,883 \pm 0,03$ , 1064nm:  $0,885 \pm 0,04$ ). Hieraus resultierte eine Zunahme der optischen Eindringtiefe bis zu einem Maximum von  $4,08 \pm 1,73$  mm bei 1064 nm (in mm: 850nm:  $2,21 \pm 0,61$ , 980nm:  $2,24 \pm 0,54$ ), entsprechend der Emissionswellenlänge des Nd:YAG-Lasers (s. 3.3.1.2.1; S. 108 ff.). Der Bereich der geringsten Absorption und der höchsten Eindringtiefe korrelieren direkt miteinander und lagen damit in dem von Parrish 1981 als „optisches Fenster von biologischem Gewebe“ bezeichneten Wellenlängenbereich [172].

Eine mögliche Ursache für die Unterschiede zwischen den Wellenlängen kann der hohe Wassergehalt des Lebergewebes darstellen [165]. Dieser beeinflusst im Wellenlängenbereich oberhalb von 900 nm besonders den Absorptionskoeffizienten. So lagen die in dieser Studie bestimmten Absorptionskoeffizienten des Metastasengewebes bei 980 und 1064 nm mit 0,06 und  $0,03 \text{ mm}^{-1}$  nur geringfügig über den von Dowlatshahi et al. angegebenen Werten der Wasserabsorption von  $0,05 \text{ mm}^{-1}$  [66].

Betrachtet man die Werte der hier gemessenen optischen Parameter von Metastasengewebe mit Werten von gesundem Lebergewebe aus Vorversuchen der eigenen Arbeitsgruppe [191], zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen benignem und malignem Gewebe. Für den klinischen Einsatz ist der Vergleich der optischen Eindringtiefe von Bedeutung. Diese war bei allen drei untersuchten Wellenlängen im Tumorgewebe um durchschnittlich 33% größer als

im gesunden Gewebe. Bei 850 nm resultierte eine um 0,51 mm, bei 980 nm eine um 0,52 mm und bei 1064 nm sogar eine um 1,24 mm höhere optische Eindringtiefe (s. 3.3.1.2.1; S. 108 ff.). Van Hillegersberg berichtete beim Vergleich der optischen Parameter von gesundem und tumorbösen Rattenlebergewebe bei 633 nm gleichfalls über erhöhte Absorption im gesunden Gewebe. Der Absorptionskoeffizient betrug in seiner Studie  $0,38 \text{ mm}^{-1}$  im gesunden und  $0,14 \text{ mm}^{-1}$  im Tumorgewebe. Ebenso fand van Hillegersberg eine um 60% erhöhte Eindringtiefe in tumorösem Rattenlebergewebe [250, 251]. Die gleichen Unterschiede fand Peters beim Vergleich von gesundem und tumorösem Brustgewebe bei 900 nm mit einem Absorptionskoeffizienten von  $0,075 \text{ mm}^{-1}$  im gesunden und  $0,05 \text{ mm}^{-1}$  im Mammakarzinomgewebe. Er beschrieb weiterhin für das Mammakarzinomgewebe eine um 25% höhere Eindringtiefe [181]. Als vergleichbare Untersuchung steht weiterhin die Studie von Nakamura zur Verfügung, in der die optische Eindringtiefe von gesunder und metastatisch veränderter humaner Leber bei 410, 630 und 670 nm bestimmt wurde [164]. Hier war eine um durchschnittlich 1,3 mm höhere Eindringtiefe in das Tumorgewebe nachweisbar.

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse kann im unterschiedlichen Gehalt an Wasser, Hämoglobin, Zellbestandteilen, Chromophoren, Mitochondrien und der unterschiedlichen Gewebezusammensetzung gesehen werden. Schon vom makroskopischen Aspekt erscheint das Gewebe kolorektaler Lebermetastasen weißlich-blass, was auf einen niedrigeren Anteil an Chromophoren als im gesunden Lebergewebe hinweist. Beauvoit fand in Tumorgewebe einen signifikant geringeren Anteil an Hämoglobin, mitochondrialer Cytochromoxidase, Mitochondrien und DNA-Gehalt. Gleichzeitig konnte er aufzeigen, dass Absorption, Streuung und die hieraus resultierende optische Eindringtiefe im Gewebe wesentlich durch den Anteil an diesen Faktoren beeinflusst wird [18,19]. Die höhere optische Eindringtiefe in Tumorgewebe spricht für eine Tumorselektivität interstitieller Laseranwendungen. Hierdurch können im Tumorgewebe größere Mengen an Lichtenergie in das Gewebe eingebracht und somit größere Behandlungsvolumina erzielt werden. Frühere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe bestätigten dieses Phänomen, da beim Vergleich von gesundem und tumorös verändertem Kolongewebe eine zwischen 1,2 und 3,3 mm höhere Eindringtiefe in das maligne Gewebe nachweisbar war, entsprechend einem Anstieg zwischen 58 und 80%.

Um zu vergleichen, welche Unterschiede in den optischen Parametern zwischen Lebermetastasen und kolorektalen Primärtumoren bestehen, erfolgte die Bestimmung beider Parameter bei Patienten mit synchron hepatisch metastasierten Kolonkarzinomen. Dabei

zeigte sich, dass es mit ansteigender Wellenlänge sowohl bei Kolonkarzinom- als auch bei Lebermetastasengewebe zur Abnahme des Absorptionskoeffizienten und Streukoeffizienten kam. Der Anisotropiefaktor und die optische Eindringtiefe nahmen hingegen mit steigender Wellenlänge bei beiden Gewebearten signifikant zu. Die höchste Eindringtiefe (7,45 mm) und niedrigste Absorption fanden sich im Kolonkarzinomgewebe wiederum bei 1064 nm. Quantitativ zeigten die optischen Eigenschaften des Primärtumors und der Lebermetastasen somit ein analoges Verhalten mit zunehmender Wellenlänge (s. 3.3.1.3.1; S. 113 ff.). Beim Vergleich der absoluten Werte zwischen *nativem* Primärtumor- und Lebermetastasengewebe traten dagegen signifikante Unterschiede auf. Der Absorptionskoeffizient (in  $\text{mm}^{-1}$ : 850nm:  $0,049 \pm 0,083$ , 980nm:  $0,048 \pm 0,007$ , 1064nm:  $0,018 \pm 0,006$ ) und der Streukoeffizient (in  $\text{mm}^{-1}$ : 850nm:  $7,14 \pm 0,45$ , 980nm:  $6,32 \pm 0,48$ , 1064nm:  $5,97 \pm 0,57$ ) waren im Kolonkarzinom stets niedriger, der Anisotropiefaktor (850nm:  $0,923 \pm 0,005$ , 980nm:  $0,920 \pm 0,004$ , 1064nm:  $0,921 \pm 0,006$ ) und die optische Eindringtiefe (in mm: 850nm:  $3,79 \pm 0,45$ , 980nm:  $3,61 \pm 0,33$ , 1064nm:  $7,47 \pm 2,89$ ) waren stets höher als im Lebermetastasengewebe. Wir haben mit diesen Untersuchungen erstmalig nachweisen können, dass die optischen Parameter im Laufe des Metastasierungsprozesses verändert werden. Die Unterschiede werden offenbar vorwiegend durch streuende Faktoren verursacht und können daher in einem unterschiedlichen Gehalt an Gefäßen, Zellzahl und brechenden Zellbestandteilen eine mögliche Erklärung finden, wie sie Nakamura in seinen Untersuchungen nachgewiesen hat [164].

Für die Erstellung einer Dosimetrie war es weiterhin von Bedeutung, Informationen über den Einfluss der thermischen Koagulation auf die optischen Parameter zu gewinnen. Daher erfolgte nach der Vermessung der optischen Parameter im nativen Zustand eine weitere Messung des Gewebes nach vollständiger thermischer Koagulation. Die Gewebekoagulation erfolgte in einem Wasserbad, da die thermische Proteindenaturierung nicht von der Art der Wärmequelle abhängt [5, 246]. Sowohl für das Lebermetastasengewebe als auch für das Gewebe der kolorektalen Primärtumore traten qualitativ vergleichbare Veränderungen durch die Thermokoagulation auf. Der Absorptionskoeffizient wurde durch den Einfluss der Koagulation nicht beeinflusst (Leber [in  $\text{mm}^{-1}$ ]: 850nm:  $0,066 \pm 0,026$ , 980nm:  $0,068 \pm 0,022$ , 1064nm:  $0,036 \pm 0,021$ ; Kolon: 850nm:  $0,046 \pm 0,007$ , 980nm:  $0,054 \pm 0,007$ , 1064nm:  $0,025 \pm 0,006$ ). Pickering fand bei der Koagulation von Rattenleber eine Reduktion um 30% [182]. Splinter beschrieb für Myocardgewebe eine koagulationsbedingte Abnahme von  $\mu a$  um 19% [227]. Der Streukoeffizient  $\mu s$  wies in unseren Versuchen durch die Koagulation der Gewebeproben eine Zunahme von 4% für das Lebergewebe und 36 % für das Kolongewebe

auf (Leber [in  $\text{mm}^{-1}$ ]: 850nm:  $10,03 \pm 1,11$ , 980nm:  $9,81 \pm 0,99$ , 1064nm:  $9,64 \pm 0,94$ ; Kolon: 850nm:  $9,75 \pm 0,55$ , 980nm:  $9,50 \pm 0,47$ , 1064nm:  $9,39 \pm 0,54$ ; s. 3.3.1.3.2; S. 117). Essenpreis und Pickering berichteten in ihren tierexperimentellen Untersuchungen über Zunahmen um 25%, beziehungsweise 100% [73, 182]. Eine wesentliche Ursache für die Veränderung des Streukoeffizienten kann im thermisch induzierten Aufbrechen von Disulfidbindungen und damit in der Veränderung der Protein-Tertiärstruktur gesehen werden, wie sie von Mirza et al. beschrieben wurde [152]. Hieraus resultiert eine Erhöhung der Streuzentrendichte und somit eine Veränderung des Streuverhaltens. Die Untersuchungen von Mirza und Johnson [116, 152] wiesen gleichzeitig Variationen in der Streuzentrendichte bei verschiedenen Spezies nach, wodurch die in den Literaturangaben beschriebenen Abweichungen von  $\mu\text{s}$  erklärt werden können.

Das Verhalten des Anisotropiefaktors  $g$  nach Koagulation zeigte eine signifikante Abnahme (Leber: 850nm:  $0,782 \pm 0,04$ , 980nm:  $0,810 \pm 0,04$ , 1064nm:  $0,826 \pm 0,04$ ; Kolon: 850nm:  $0,829 \pm 0,01$ , 980nm:  $0,854 \pm 0,01$ , 1064nm:  $0,868 \pm 0,01$ ; s. 3.3.1.3.3; S. 118). Dieses Verhalten wird in der Literatur widersprüchlich beschrieben. Essenpreis fand bei 1064 nm einen  $g$ -Anstieg von 0,870 auf 0,885, Pickering dagegen eine Abnahme von 0,920 auf 0,893 [73, 182]. Nach Roggan ist diese Veränderung wellenlängenabhängig. In seinen Untersuchungen verringerte sich der Anisotropiefaktor durch Koagulation unterhalb einer Wellenlänge von 1400 nm, während oberhalb von 1400 nm eine leichte Zunahme zu verzeichnen war [196]. Diese thermisch induzierten Unterschiede des Anisotropiefaktors sind ebenso wie die Veränderungen des Streukoeffizienten durch Strukturveränderungen von Proteinen und den daraus resultierenden Veränderungen des wellenlängenabhängigen Brechungsindex erklärbar.

Die Untersuchung des Koagulationseinflusses auf die optische Eindringtiefe zeigte insgesamt eine signifikante Abnahme nach Koagulation von bis zu 51% im Kolongewebe und 33% im Lebergewebe (Leber [in mm]: 850nm:  $1,63 \pm 0,47$ , 980nm:  $1,68 \pm 0,39$ , 1064nm:  $2,72 \pm 1,1$ ; Kolon: 850nm:  $2,17 \pm 0,23$ , 980nm:  $2,15 \pm 0,21$ , 1064nm:  $2,15 \pm 0,85$ ; s. 3.3.1.3.4; S. 119). Verfügbare Angaben zur optischen Eindringtiefe bei gesundem Lebergewebe finden sich lediglich bei Essenpreis, der über eine Abnahme nach Koagulation von 2,13 mm auf 1,57 mm (26%) berichtete [73]. Splinter berichtete über eine Abnahme der Eindringtiefe in Myocardgewebe von 3,86 mm auf 2,86 mm (26%) nach Koagulation [227]. Diese Abnahme der optischen Eindringtiefe muss im wesentlichen auf die starke Veränderung des Streuverhaltens zurückgeführt werden, da die geringe Veränderung der Absorption durch die Koagulation diesem entgegenwirkt und zu einer Zunahme der Eindringtiefe führen würde.



Während im nativen Gewebe noch signifikante Unterschiede beim direkten Vergleich zwischen Primärtumor und Lebermetastase zu finden waren, konnten in unserem Versuchsansatz für das koagulierte Gewebe dieser beiden Entitäten keine Unterschiede mehr für  $\mu_a$ ,  $\mu_s$  und  $d$  nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass durch die thermische Gewebekoagulation die Proteine denaturiert und der spezifische Aufbau des Gewebes soweit zerstört wird, dass die Unterschiede der optischen Gewebeparameter nivelliert werden. Vergleichbare Literaturangaben zum Verhalten der optischen Parameter von Primärtumor und Metastasengewebe nach Koagulation liegen nicht vor, da diese Untersuchungen erstmalig im Rahmen dieses Projekts erfolgten.

Aus den erhobenen Ergebnissen stellt sich die Forderung, dass die Applikationsparameter nicht mehr, wie bisher gehandhabt, während einer LITT konstant gehalten werden sollten, sondern einer kontinuierlichen oder schrittweisen Adaptation der Bestrahlungsdaten *während* der Therapie bedürfen. Dies würde es ermöglichen, ein Maximum an optischer Eindringtiefe während der gesamten Applikation und damit ein Maximum an therapierbarem Läsionsvolumen zu erzielen. Diese Adaptation erfordert eine erhöhte Laserleistung am Beginn der LITT, da zu diesem Zeitpunkt noch eine hohe optische Eindringtiefe vorhanden ist und sich durch die vermehrte Leistung ein höheres Behandlungsvolumen optisch und somit thermisch erreichen lässt. Mit zunehmender Therapiedauer nimmt die optische Eindringtiefe ab und die Laserleistung sollte konsekutiv reduziert werden, da eine anhaltend hohe Leistung jetzt lediglich zu einer Überwärmung des geringer gewordenen Behandlungsvolumens mit Carbonisation und Gefahr der Applikatorzerstörung führen würde.

#### 4.2.3.2 3-D-Dosimetriemodell

Die Bestimmung der optischen Parameter und deren Veränderung durch die Thermokoagulation im vorausgegangenen Versuchsansatz war eine wesentliche Grundlage für die Entwicklung eines dreidimensionalen Dosimetriemodells mit dessen Hilfe es möglich wird, präinterventionell ein räumliches Bild der entstehenden Thermoläsion zu erstellen. Ein solches Modell würde die Überprüfung der geeigneten Applikationsparameter wie Anzahl der Applikatoren, Lage der Applikatoren in Bezug zum Tumor, Applikationsdauer – und Laserenergie erlauben, die nötig sind, um einen Tumor vollständig einschließlich eines Sicherheitssaumes zu zerstören. Für die Untersuchungen zur Modellentwicklung für die Dosimetrie wurde für die Berechnung des Strahlentransport eine Monte-Carlo-Simulation und für die Ermittlung des Wärmetransports eine numerische Methode eingesetzt. Die Untersuchungen haben gezeigt, dass Monte-Carlo-Rechnungen zur Lichtverteilung in streuenden und absorbierenden Medien in Kombination mit numerischen Methoden zur Lösung des Wärmetransportproblems geeignet sind, den räumlichen und zeitlichen Verlauf der Temperaturverteilung in biologischen Geweben mit hoher Genauigkeit zu berechnen [191, 196]. Obwohl der Einsatz der Radiofrequenztherapie und der laserinduzierten Thermoablation mittlerweile in einer Vielzahl von klinischen Studien durchgeführt wurde, existieren bislang nur in wenigen Studien vergleichbare Ansätze zur Dosimetrie der Thermoablation. Verhey et al. [253] und Eichler [70] ersetzten in ihren Arbeiten die Monte-Carlo-Simulation durch die Lösung der Photonen-Diffusionsgleichung, um die Simulation zu beschleunigen. Diese partielle Differentialgleichung ist eine Diffusionsgleichung über dem Lichtfluss  $\phi$  [ $\text{W}/\text{m}^2$ ]. Sie ist eine Approximation der allgemeinen Strahlungstransportgleichung, die zur Klasse der Integralgleichungen gehört. Leider wurde in der Arbeit kein Vergleich des Modells mit Messdaten vorgenommen, so dass der Realismus des Modells schwer einzuschätzen ist. Beide Gruppen benutzten die sog. Bioheat-Equation [177] ohne patienten-individuelle Planung, und konnten dadurch die Kühleffekte größerer Gefäße nicht berücksichtigen. Ein Planungssystem für die RF-Ablation wurde am Institut IRCAD in Straßburg entwickelt [255]. Dieses System besitzt jedoch keine biophysikalisch realistische Modellierung und Simulation des RF-Ablationsvorgangs.

Die in unserem Versuchsansatz durchgeführten exemplarischen Anwendungen zeigen das Potenzial des entwickelten Simulationsmodells, bei bekannter Metastasenkonfiguration die optimalen Applikatorpositionen sowie das Leistungs- und Zeitregime mit hoher Genauigkeit

zu erproben und für das operative Vorgehen Planungshilfen zu liefern. Die Ortsauflösung von 1 mm sollte unter klinischen Gesichtspunkten ausreichend sein, da die Auflösungsgrenze der meisten bildgebenden Verfahren in der gleichen Größenordnung liegt. Unabhängig davon ist auf Kosten des Speicherbedarfs und der Rechenzeit eine beliebige Steigerung der Auflösung möglich. Als besonders bedeutend für die klinische Anwendbarkeit hat sich die volle 3D-Tauglichkeit herausgestellt, die erst die Berücksichtigung der Mehrfachapplikation und individueller Applikatorcharakteristik ermöglichte. Ebenso war aber auch die Integration gekühlter Applikatoren unabdingbar, die heute bereits als klinischer Standard betrachtet werden müssen.

Die implementierten physikalischen Methoden sind geeignet, die Photonen- und Temperaturverteilung mit höchster Präzision vorherzusagen, weshalb diese auch von anderen Autoren in unterschiedlichen Kombinationen erfolgreich eingesetzt wurden [109, 215]. Die von uns gefundene Genauigkeit mit einer Abweichung von 7 % bezüglich des Destruktionsvolumens in der In-vitro-Situation konnte mit Blick auf die klinische Anwendung nur unter optimalen Randbedingungen erreicht werden. Es muss daher sichergestellt werden, dass die verwendeten optischen und thermischen Gewebeparameter mit hoher Genauigkeit bestimmt werden und Abweichungen durch die Präparationstechnik bzw. autolytische Vorgänge ausgeschlossen werden können [197]. Darüber hinaus wurden die Untersuchungen in diesem Versuchsansatz an gesundem Lebergewebe durchgeführt, die in einem Tumor existierenden Variationen der Gewebezusammensetzung, der Verteilung von Nekrose- und Proliferationszonen und der tumorspezifischen optischen und thermischen Parameter sind in diesem Modell bislang unberücksichtigt. Ein weiterer Unsicherheitsfaktor bleibt die Blutperfusion von Tumor und Wirtsgewebe sowie deren dynamische Reaktion auf die Temperaturerhöhung. Klinische Messverfahren (Ultraschall-Doppler, MRT) können bei kapillarer Verteilung in der Regel nur relative Perfusionsraten bestimmen, so dass auf dokumentierte Daten zurückgegriffen werden muss, die zwangsläufig individuelle Besonderheiten vernachlässigen. Weiterer Forschungsbedarf lässt sich auch in Bezug auf die Ratenparameter der thermischen Gewebedestruktion feststellen, die bisher nur für wenige Gewebe bekannt sind. Hier muss zukünftig insbesondere das Verhalten von Tumorgeweben im Temperaturbereich oberhalb von 50°C untersucht werden. Beachtung sollte bei der Beurteilung der Genauigkeit auch die klinische Umsetzung der Simulationsvorgaben finden. Insbesondere die geplanten Applikatorpositionen lassen sich bei perkutanem Vorgehen in einigen Fällen nur näherungsweise realisieren, weil bei verhärteten Tumoren ein Ausweichen

der Punktionsnadel nicht ganz verhindert werden kann. Hier könnten zukunftsweisende Technologien wie das 'Nadeltracking' im offenen MRT bis hin zur kraft-moment-gesteuerten Roboterunterstützung deutliche Verbesserungen bringen.

Daraus kann gefolgert werden, dass mit dem entwickelten Modell dem Arzt ein flexibles Hilfsmittel an die Hand gegeben ist, das geeignet scheint, alle therapierlevanten Parameter zu variieren und so deren Einfluss auf das Koagulationsgeschehen zu analysieren. Die Erarbeitung einer optimalen Therapiestrategie kann im Einzelfall den Behandlungserfolg in signifikanter Weise erhöhen. Um die Zuverlässigkeit des Systems zu steigern sind jedoch weiterführende Arbeiten erforderlich, welche in einen Real-Time-Modus mit Online-Informationen arbeiten und die Perfusionsbedingungen in einem tumortragenden Organ sowie die Lage und Größe des zu behandelnden Tumors innerhalb der Leberanatomie durch eine Fusionierung von radiologischer Bildgebung und Dosimetrieergebnis berücksichtigen.