

Aus der Abteilung für Röntgendiagnostik der Klinik für Strahlenheilkunde Campus Buch
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Optimierung der Nekrosevolumina für die Laserablation der Leber mit einem offenen Mikrokatheter

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dekan: Prof. Dr. Annette Grüters Kieslich

von

Lutz Kreißl

aus Frankfurt/Oder

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. C. Stroszczyński
 2. Prof. Dr. med. N. Hosten
 3. PD Dr. med. K.-T. Hoffmann

Datum der Promotion: 21.11.2008

Zusammenfassung

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war die Möglichkeit einer Optimierung der LITT durch Vergleich der Effizienz dreier zurzeit auf dem Markt befindlicher Laserapplikatoren.

Methode: Die LITT wurde experimentell in 157 Einzelversuchen an ex-vivo Rinderlebern durchgeführt. Als Kühlmedium diente 0,9% NaCl bei einem Kühlmittelfluss von 45 ml/h. Der Zugang erfolgte über ein offenes Mikrokathetersystem der Firma Trumpf. Es wurden die Laserfasern Somaflex Diffusor (Firma Somatex), Mikrodom Applikator Typ A13-0540 (früher Firma Hüttinger, inzwischen Trumpf) und Dornier Diffuser Tip H-6111-T3 (Firma Dornier MedizinLaser) bei Abstrahlleistungen von 3,5 W pro cm Applikatorlänge bis 8,5 W pro cm Applikatorlänge mit Steigerungen um jeweils 1 W im Intervall getestet. Die Dauer der LITT betrug je 15 Minuten.

Ergebnis:

Es konnte gezeigt werden, dass von den drei getesteten Applikatortypen mit der Somaflex Diffusor und der Hüttinger Mikrodom Faser im Bereich der maximalen Applikatorbelastbarkeit signifikant größere Nekrosen im Vergleich zur Dornier T3 Faser induziert werden können (14,8 ml bzw. 15,1 ml vs. 12,9 ml). Dies beruht für die Somatexfaser in erster Linie auf einer größeren axialen Nekroseausbreitung, für die Hüttingerfaser auf einer größeren radialen Nekroseausbreitung. Die Belastungsgrenze bei LITT mit offenem Kühlsystem (15 min., Flussrate 45ml/h) lag für die Somaflex-Diffusor bei 19,5 W, für die Dornier T3- und die Hüttinger Mikrodom Faser bei 21,25 W. Aus den gewählten Abstrahlleistungen ergibt sich für jeden Fasertyp ein eigener spezifischer Verlauf der Energie-Nekrosevolumen-Kurve.

Bewertung:

LITT-Fasern verschiedener Hersteller zeigen einen unterschiedlichen Verlauf der Energie-Nekrosevolumen-Kurven. Zur Optimierung der LITT in der menschlichen Leber könnten solche Diagramme für aktuelle Fasertypen an einer perfundierten Tierleber „entwickelt“ werden.

Abstract

Aim: Aim of the study was the possibility to optimize the LITT by comparing efficiency of three currently obtainable laser applicators.

Method: The LITT was experimentally used at 157 single trials in ex-vivo cow livers. As freezing agent we used 0,9% NaCl with a flow of 45 ml/h. For access we chose an open micro catheter system by Trumpf. We tested the laser applicators Somaflex-Diffusor (Somatex), Microdom-Applikator type A13-0540 (Hüttinger/Trumpf) and Dornier Diffuser Tip H-6111-T3 (Dornier MedizinLaser) with outgoing power from 3,5 W per cm applicator length until 8,5 W per cm applicator length by increase at 1 W. Duration of LITT was 15 minutes.

Result: We could show that usage of Somaflex Diffusor and Hüttinger Microdom fiber nearby breaking point induced significant larger necroses compared to Dornier T3 fiber (14,8 ml and 15,1 ml vs. 12,9 ml). For Somatex fiber this is based on a bigger axial necrosis spread, for the Hüttinger fiber this is based on a bigger radial necrosis spread, in first line. The breaking point for LITT with an open cooled system (15 min., flow 45ml/h) was for Somaflex Diffusor 19,5 W, for Dornier T3 and Hüttinger Microdom fiber 21,25 W. For the chosen radiation power results for every fiber type an own specific course of the energy - necrosis volume – curve.

Evaluation: LITT fibres of different producers show different courses of the energy – necrosis volume – curves. For optimizing of LITT in human livers it could be developed such diagrams for currently fiber types at perfused animal livers.

Schlagwörter:

LITT, Thermoablation, Lebermetastasen, Laserappikator

Keywords:

LITT, thermoablation, liver metastases, laser applicator

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Fragestellung	15
2	Material und Methode	16
2.1	Materialien	16
2.1.1	Nd:YAG-Laser	16
2.1.2	Lichtübertragungssystem (Applikationssystem)	16
2.1.3	Kühlsystem	19
2.1.4	Leistungsmessgerät	20
2.2	Methoden	21
2.2.1	Versuchsmedium	21
2.2.2	Versuchsaufbau	21
2.2.3	Versuchsdurchführung	21
2.2.4	Maximale Applikatorbelastbarkeit	22
2.2.5	Volumenbestimmung	23
2.2.6	Statistische Methoden	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Maximale Applikatorbelastbarkeit	24
3.1.1	Somatex-Diffusor-Faser (Somaflex)	24
3.1.2	Hüttinger-Mikrodom-Faser	24
3.1.3	Dornier T3 - Faser	24
3.2	Dosis-Wirkbeziehung	25
3.3	Dornier T3	27
3.3.1	Leistung vs. Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge	27
3.3.2	Leistung vs. Nekrosedurchmesser	29
3.3.3	Leistung vs. Nekroselänge	30
3.4	Somatex	31
3.4.1	Leistung vs. Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge	31
3.4.2	Leistung vs. Nekrosedurchmesser	33
3.4.3	Leistung vs. Nekroselänge	34
3.5	Mikrodomfaser von Hüttinger (heute Trumpf)	35
3.5.1	Leistung vs. Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge	35
3.5.2	Leistung vs. Nekrosedurchmesser	37
3.5.3	Leistung vs. Nekroselänge	38
3.6	Gesamtüberblick Faservergleich	39
3.6.1	Leistung vs. Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge	39
3.6.2	Leistung vs. Gesamtnekrosevolumen	42
3.6.3	Leistung vs. Nekrosedurchmesser	46
3.6.4	Leistung vs. Nekroselänge	48
4	Diskussion	51
4.1	Schlussfolgerungen	57
5	Literaturverzeichnis	58
6	Danksagung	71
7	Lebenslauf	72
8	Eidestattliche Erklärung	73

Widmung

Diese Arbeit ist meinen Kindern Ole Jari und Malin Anna sowie meiner Frau Jana gewidmet.

Abkürzungsverzeichnis

AL	Applikatorlänge
Cryo	Kryotherapie
LITT	Laser-induzierte Thermotherapie
LPS	Light guide protection system
Nd:YAG-Laser	Neodym dotierte Yttrium-Aluminium-Granat Laser
PEI	perkutane Ethanolinstillation
RFA	Radiofrequenzablation
TAE	transarterielle Embolisation
TACE	transarterielle Katheterembolisation
W	Watt

1 Einleitung

Im klinischen Alltag sind Lebermetastasen ein häufiger Befund. Sie sind nach der Zirrhose die zweithäufigste Lebererkrankung, die zum Tode führt. Des Weiteren sind sie die am häufigsten vorkommenden Tumore bei Patienten in Europa und Nordamerika mit einer 20-mal höheren Prävalenz als in Afrika oder Japan. In den USA ist die Häufigkeit von klinisch relevanten Lebermetastasen mindestens 20-mal größer als die des primären Karzinoms [36], dessen Inzidenz in Europa und in den USA 5/100000 beträgt. Weitere, aber wesentlich seltener vorkommende, maligne Lebertumoren sind das Cholangiokarzinom, das Hepatoblastom und das Hämangioendothelsarkom.

Lebermetastasen werden autoptisch bei 30-50% der Patienten gefunden, die an einem Malignom sterben [21]. Den bei weitem häufigsten Primärtumor stellt das kolorektale Karzinom dar. In Deutschland beträgt der Anteil der Kolonkarzinommortalität an der Gesamtkrebsmortalität bei Männern 12% und bei Frauen 14%. Geschätzte Zahlen für die jährliche Inzidenz in Deutschland betragen für die Kolonkarzinome 14000 bei Männern bzw. 19000 bei Frauen und für die Rektumkarzinome 8800 bzw. 8700. Damit steht das kolorektale Karzinom bei der männlichen Bevölkerung hinter dem Bronchialkarzinom an zweiter Stelle sowie bei den Frauen nach dem Brust- und Lungenkrebs an dritter Stelle der häufigsten Krebserkrankungen. Beide Geschlechter haben ca. ab dem 40. Lebensjahr ein deutlich erhöhtes Risiko, eine Darmkrebserkrankung zu entwickeln [56]. Patienten mit kolorektalen Karzinomen entwickeln in 60% der Fälle Lebermetastasen, Patienten mit Brustkrebs in 4% und Patienten mit Malignem Melanom in 24% [37]. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zeigen gar 60-80% der Kolonkarzinompatienten Lebermetastasen [93].

Die häufigsten Primärtumoren bei Lebermetastasen sind kolorektale Karzinome, Bronchialkarzinome, Mammakarzinome sowie maligne Melanome. Weniger häufig sind Metastasen von Tumoren der Schilddrüse und der Prostata [1]. Bei Überschreiten der Tumorlast in der Leber oder bei Befall wichtiger hepatischer Versorgungsstrukturen resultiert daraus meist ein Organversagen mit letalem Ausgang. Die therapeutische Strategie bei Lebermetastasen ist in der Regel von der Primärerkrankung abhängig. Nach kurativer Sanierung des Primärtumors beeinflusst dann oft der Leberbefall die weitere Überlebenszeit des betroffenen Patienten. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit unbehandelten Lebermetastasen liegt zwischen 3 und 24 Monaten [8, 9].

In Livraghis Veröffentlichung wurde sogar davon ausgegangen, dass Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms bei Beschränkung auf einen Lappen und mit einem Volumen kleiner 25% unbehandelt innerhalb von sechs Monaten zum Tod führen. Bei Infiltration von 25 bis 75% betrug das mittlere Überleben 5,5 Monate und bei Infiltration über 75% nur 3,4 Monate. Somit lag die mittlere Überlebensrate von unbehandelten Lebermetastasen kolorektaler Karzinome bei 5 Monaten. Im Vergleich dazu lag diese bei Lebermetastasen eines Magenkarzinoms bei 2 Monaten, bei denen eines Pankreaskarzinoms bei 3 Monaten [36].

Zur Behandlung von Lebermetastasen stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Diese umfassen Leberteilresektionen und totale Hepatektomie mit Lebertransplantation sowie Verfahren zur In-situ-Destruktion sekundärer Lebertumoren.

Bei Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms ohne extrahepatische Metastasierung bei einer geringen Metastasenzahl wird die chirurgische Resektion angestrebt. Bei fortgeschrittenem Lebermetastasenbefall ist zusätzlich eine systemische Chemotherapie indiziert. Die Wirksamkeit regionaler Chemotherapien wird derzeit noch geprüft. Die Anwendung der systemischen Chemotherapie ist sinnvoll, um Lebermetastasen temporär zu verkleinern bzw. kleinere Herde auch vollständig zu vernichten, doch bei größeren Metastasen ist es wahrscheinlich, dass keine vollständige Zerstörung gelingt, sodass zusätzlich ein lokales Ablationsverfahren indiziert ist.

Die systemische Chemotherapie hat Ansprechraten von 15-30% und erreicht ein medianes Überleben von 9 - 16 Monaten [37, 101]. Bisher gilt die chirurgische Resektion als einzige potentiell kurative Therapie [25].

Für eine Resektion kommen aber nur bis zu 30% der Patienten mit Lebermetastasen in Frage [9, 18, 55]. Dabei stellt sich eine durchschnittliche Operationsletalität von 3 – 5% und eine Fünfjahres-Überlebensrate zwischen 16 - 40 Prozent dar [10, 11, 37]. Selektionseffekte hinsichtlich Ausmaßes des Leberbefalls und des Primärtumors sowie unterschiedliche, zum Teil mehrere Jahrzehnte zurückreichende, Beobachtungszeiträume können für die relative Breite der angegebenen Überlebensraten ursächlich sein.

In der Literatur wird eine relativ hohe Rate an intrahepatischen Rezidiven nach chirurgischer Resektion angegeben: 55 bis 73 Prozent [54, 96]. Als problematisch nach erfolgter chirurgischer Resektion wird auch eine mögliche Potenzierung des

intrahepatischen Metastasenwachstums im Rahmen der Tumorstimulation durch freigesetzte Wachstumsstoffe angesehen.

Nicht resektable Metastasen werden minimal invasiv therapiert, wobei unterschieden wird zwischen vaskulären Therapien, zu denen die TAE bzw. die TACE gehören, und lokal ablativen Therapien wie RFA, Cryo, Mikrowellenablation, PEI und LITT. Auch Kombinationen dieser Verfahren sind Themen aktuellerer Studien [108, 109].

Die lokale minimal invasive Tumorbehandlung beruht auf drei Wirkungsweisen:

1. Induktion einer Tumorzellnekrose
(Kryo-, Hochfrequenzstrom-, Mikrowellen-, Ultraschall-, Laser- oder Radiotherapie)
2. Induktion einer Tumorzell-Apoptose
(Intraarterielle, intraportale, intratumorale Zytostatika-, Zytokin- oder Zellapplikation)
3. Störung der Tumervaskularisation
(Embolisation und Angiogenesehemmung)

Die perkutanen Verfahren zur Tumorablation an der Leber können in drei Kategorien eingeteilt werden:

- Injizierbare Substanzen
- Erhitzung
- Kälteanwendung

Die zurzeit am meisten eingesetzten Verfahren sind die intraarterielle Chemotherapie, die Laserinduzierte Thermoablation, die Radiofrequenzablation und die intratumorale Alkoholbehandlung.

Das Ziel der interventionellen Verfahren ist die Zerstörung der Lebertumoren ohne Limitierung der funktionellen Reservekapazität des gesunden Lebergewebes.

Der Vorteil gegenüber den bisherigen Methoden liegt in der minimalen Belastung für den Patienten, da die Eingriffe perkutan unter Lokalanästhesie stattfinden können.

Die LITT stellt ein palliativ adjuvantes und sicheres Verfahren dar, welches zur Behandlung von Lebermetastasen geeignet erscheint, und welches erstmals von Bown 1983 beschrieben wurde [24]. Dabei wird durch homogene thermische Energiezufuhr in ein Gewebe (Tumor) eine uniforme, reproduzierbare Koagulationsnekrose gesetzt, die im Sinne einer letalen Zellschädigung durch

temporäre Hyperthermie wirkt [13]. Die thermobiologische Grundlagenforschung zeigt, dass eine Temperaturerhöhung auf $\geq 42,5^{\circ}\text{C}$ einen zytotoxischen Effekt zur Folge hat [12, 100]. Dieser Effekt folgt einem Dosis-Wirkungsprinzip in Abhängigkeit von der Einwirktemperatur und der Einwirkdauer. Die Thermoempfindlichkeit von Zellen ist von bestimmten Milieufaktoren abhängig [14]. So weisen hypoxische Zellen oder Zellen mit erniedrigtem pH-Wert eine größere Empfindlichkeit gegenüber einer Wärmebehandlung auf. Tumorgewebe unterliegt in Abhängigkeit von Größe, Durchblutung und Wachstumsgeschwindigkeit einer relativen Hypoxie sowie eines erniedrigten pH-Wertes, wodurch es zu einer stärkeren Hitzeempfindlichkeit im Vergleich zu gesunden Zellen kommt [15, 97].

Zur LITT werden Laser des nahen Infrarot-Bereiches (NIR) aufgrund der vergleichsweise hohen Eindringtiefe der Photonen und der Möglichkeit der problemlosen Strahlungsübertragung durch Lichtleiter verwendet. Hierzu zählen insbesondere der Nd:YAG-Laser (1064 nm), der bereits klinisch weit verbreitet ist, bzw. der seit neuerem verwendete Halbleiterlaser (800-950 nm). Durch Absorption der Photonen in unterschiedlich tiefen Schichten des Gewebes kommt es zu einer Erwärmung eines Volumens. Die Größe dessen hängt dabei von den optischen und thermischen Gewebeeigenschaften, von der Laserleistung und von der Applikationszeit ab.

Germer et al. zeigten, dass die Eindringtiefe in nativem Gewebe mit steigender Wellenlänge von 850 nm bis 1064 nm ansteigt und dass sie in metastasiertem Gewebe bei jeder Wellenlänge größer war als in nativem Gewebe [40].

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass reproduzierbare thermische Schäden mit Nd: YAG-Lasern erzielt werden können [5]. Schulze et al. postulierten als benötigte Temperatur zur Erzeugung von irreversiblen Nekrosen etwa 55 bis 65°C [22]. Auch nach Germer et al. kann man ab einer Temperatur von 60°C und einer Einwirkdauer von 10 Minuten von einer vollständigen Abtötung der betroffenen Zellen ausgehen [91]. Möller et al. hingegen forderten zur effektiven lokalen Tumorkontrolle eine Zieltemperatur von $54-61^{\circ}\text{C}$ am peripheren Tumorrand über eine Zeitspanne von 30 Minuten [98, 99].

Die temperaturabhängigen Gewebewirkungen des Laserlichts sind definiert als Enzyminduktion, Ödemausbildung und Membranauflockerung in einem Temperaturbereich von 40 bis 45°C . Ab 60°C resultiert eine Proteindenaturierung, ab 89°C eine Kollagen-denaturierung bis hin zur Trocknung und einer Karbonisierung über 150°C .

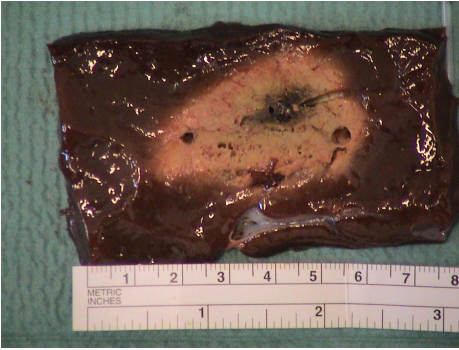


Abb. 1: Wirkung von Laserstrahlung: lehmfarbene Denaturierung, zentral schon beginnende Karbonisierung

Der Erfolg der Therapie hängt dabei im Wesentlichen von der Auswahl des geeigneten Laserapplikatorsystems, sowie von dessen korrekter Platzierung im Bereich der zu behandelnden Läsion ab [23].

Abhängig vom Lasertyp kann die Emission der Strahlung kontinuierlich als Dauerstrichlaser oder in kurzen, zeitlich definierten Energiestößen als Impulslaser erfolgen. Die Laserleistung wird in Watt oder Joule (Watt/s) angegeben. Die Laser werden hinsichtlich der Wellenlänge, ihrer Emission und der Impulsform unterschieden. Bei der laserinduzierten Thermochemotherapie nutzt man in der Regel kontinuierliche Laser.

Zur Fortleitung des Laserlichtes stehen verschiedene Lichtwellenleiter zur Verfügung, deren Ende mit einem speziellen Applikator versehen ist. Hier unterscheidet man die klassische bare fiber vom Ringmode-Applikator und dem Diffusor-Applikator.

Entscheidend ist neben der Eindringtiefe der Photonen (ca. 5-8 mm) auch der Effekt der Wärmeleitung, wodurch ein erwärmtes Volumen zusätzlich vergrößert wird. Der Einsatz von gekühlten Laserapplikationssystemen vergrößert die Koagulationsnekrose im Vergleich zum konventionellen Applikationssystem deutlich, da hierbei Verkohlungen vorgebeugt wird (welche die Gewebeerwärmung behindert) und eine höhere Energieleistung eingesetzt werden kann [29]. Dabei unterscheidet man zwischen offen und geschlossen gekühlten Systemen. Durch die offen gekühlten Systeme tritt das Kühlmedium in die Nekrose über und vergrößert durch seine Verteilung im Gewebe über verstärkte Wärmeleitung das erhitzte Volumen.

Im Falle der Laserablation wird eine Punktionskanüle in Seldinger-Technik oder als Monosystem (z.B. 9F Power Cooler System) perkutan unter Bildgebung in das

Gewebe eingeführt. Nach günstiger Positionierung des Hüllkatheters wird in diesem eine Laserfaser vorgeschoben bis der Applikator (Laserlichtstreckkörper) im Tumorgewebe zum Liegen kommt. Unter Kühlung des Applikators wird nun ein gewisses Volumen über eine bestimmte Zeit erhitzt. Dabei gibt es zur Applikationsdauer und –stärke keine einheitlichen Richtwerte. Ein perkutaner Gewebezugang mit Verwendung von offenen Kühlsystemen ist in der Regel weniger traumatisch als die Verwendung von geschlossenen Kühlsystemen, da diese einen größeren Durchmesser haben.

Neben Mono-Applikator-Anwendungen kommen auch Multi-Applikator-Anwendungen zum Einsatz, wobei bis zu vier Laserapplikatoren simultan in einer großen Metastase oder mehreren kleinen Metastasen eingesetzt werden.

Der erste Gebrauch von Nd:YAG-Lasern zur Behandlung von Patienten mit Lebertumoren und Lebermetastasen wurde von Hashimoto et al [6] und Steger et al [7, 74] publiziert.

Seit Anfang der 90er Jahre wird die LITT in der klinischen Routine erfolgreich angewendet [16,17]. Dabei sind sowohl minimal invasive Techniken unter Monitoring durch MRT, CT oder Sonographie als auch der intraoperative Einsatz etabliert [46, 47, 48, 49].

Diese Technik ist besonders interessant für Patienten, welche der konventionellen chirurgischen Therapie nicht zugänglich sind.

Komplikationen wie Blutungen, Infektionen und Leberversagen kommen nach der LITT in geringerer Frequenz als nach der chirurgischen Resektion vor.

Die Komplikationsrate bei der LITT-Behandlung von Lebermetastasen liegt bei etwa 4,7 bis 7,6%, davon $\frac{2}{3}$ klinisch nicht relevant, wobei reaktive Pleuraergüsse und subkapsuläre Hämatome die häufigsten Komplikationen waren [26,29,32,53,63,64,65,66,67,68,69,70,71]. Tod durch einen hepatischen Veneninfarkt sowie Infektion der koagulierten Metastasen sind in Einzelfällen beschrieben [69].

Verglichen mit alternativen Therapiestrategien wie Ethanolinjektion, Radiofrequenzablation oder Kryotherapie bietet die LITT den Vorteil MR-kompatibel zu sein und so ein gleichzeitiges Therapiemonitoring zu ermöglichen. Dies ist notwendig, da mit identischen Lasereinstellungen bei unterschiedlichen Patienten und Metastasen Nekrosevolumina erzielt werden, die sich um den Faktor 3 unterscheiden können [26].

Nach Vogl et al. stellt die MRT derzeit das diagnostische Verfahren der ersten Wahl zur Planung der LITT und zur echtzeitnahen Überwachung des

Therapieverlaufs dar. Dafür verantwortlich sind die dreidimensionale Abbildungsmöglichkeit, der hohe Weichteilkontrast und die Geschwindigkeit der Datenerstellung. Bei der klinischen Durchführung der LITT kommen T1- und T2-gewichtete Spinecho- und Gradientenechosequenzen zur Anwendung, zusätzlich sind kontrastmittelunterstützte T1-gewichtete Sequenzen möglich [26].

Vogl et al. (1998) bestätigen der LITT zuverlässige lokale Tumorkontrollraten von 98% bei Läsionen < 5 cm bei einer mittleren Überlebenszeit von 40,8 Monaten. Lokale Tumorkontrollrate bedeutet hierbei die komplette Abtragung des lokal behandelten Tumors, ohne Anzeichen auf weiter bestehende Tumoraktivität in den Kontrolluntersuchungen.

Indikationen für die minimal invasive LITT von Lebertumoren:

- Anzahl der Läsionen ≤ 5
- Durchmesser der Metastasen ≤ 5 cm
- Kein extrahepatischer Organbefall durch Metastasen
- Einverständnis zum Eingriff und zur Einhaltung der Nachkontrollen
- Keine Kontraindikationen zur kernspintomographischen Untersuchung
- Intaktes Gerinnungssystem [32]

Vorteile der LITT-Behandlung:

- Gute Verträglichkeit durch Lokalanästhesie und perkutaner Zugang
- Geringe Komplikationsrate
- Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität
- Ambulantes Therapiemanagement
- Geringere Kosten im Vergleich zur Leberteileresektion
- Nahezu beliebige Wiederholbarkeit [26]

Als Einschränkung der perkutanen LITT muss darauf hingewiesen werden, dass die Ergebnisse wesentlich von den Patienteneinschlusskriterien abhängig sind und keine abdominelle Inspektion wie bei der chirurgischen Resektion erfolgen kann, sodass beispielsweise ein Lymphknotenbefall dem Nachweis entgeht. Des Weiteren könnte es im Einstichkanal zur Verschleppung von Tumorzellen kommen, wobei noch keine Fälle bekannt geworden sind, aber die Möglichkeit wie bei Impfmetastasen bei perkutanen Biopsien (Inzidenz 1/10000 bis 1/33000) besteht.

Aus klinischer Erfahrung bestehen in der MRT- unterstützten LITT zwischen den handelsüblichen Laserapplikatoren erhebliche Divergenzen hinsichtlich der resultierenden thermischen Effekte. Um den Möglichkeiten einer hohen lokalen Tumorkontrolle gerecht zu werden ist ein Wissen um die Intensität und Ausbreitung des Lasereffekts von großer Wichtigkeit [50].

Ziel der vorliegenden Studie ist es, für drei zurzeit auf dem Markt befindlichen Laserapplikatoren Daten zur Ausbreitung des Lasereffekts bei verschiedenen Ausgangsleistungen zu erheben, sowie deren maximale Belastungsgrenze zu definieren.

1.1 Fragestellung

1. Wie verhalten sich Applikatoren und Nekrose bei Kühlung mittels eines offenen Kühlsystems?
2. Ermittlung der maximal tolerierbaren Leistung (Wattzahl) der Mikrokatheter ?
3. Vergleich der unterschiedlichen Lichtleiter im Hinblick auf die maximale Belastbarkeit und Größe der Koagulationsnekrosen.

2 Material und Methode

2.1 Materialien

2.1.1 Nd:YAG-Laser

Bei dem Nd:YAG-Laser handelt es sich um einen Festkörperlaser.

Dreiwertige Ionen des Neodymiums (Nd) sind in Yttrium-Aluminium-Granat eingebettet. Je nachdem ob die Pumpenenergie von Blitzlampen oder von einem Dauerstrahler resultiert, kann Laserstrahlung in gepulster oder in kontinuierlicher Form abgegeben werden.

Bei dieser Studie kam ein Medilas fibertom 5100 der Firma Dornier Medizintechnik, Germering, Deutschland zum Einsatz, ein Nd:YAG-Laser mit generiertem Licht der Wellenlänge 1064 nm. Er generiert eine maximale Laserleistung von 100 Watt.

Das Gerät ist mit einem LPS (light guide protection system) ausgerüstet, welches bei drohender Überhitzung des Laserapplikators eine weitere Energiezufuhr verhindert.

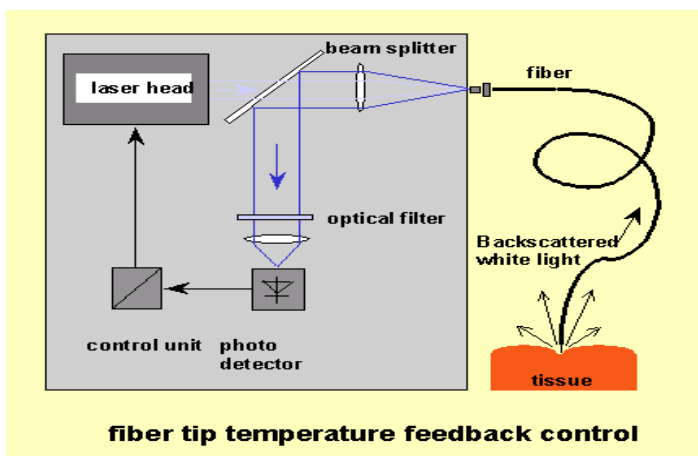


Abb. 2: Light guide protection system



Abb. 3: Medilas fibertom

2.1.2 Lichtübertragungssystem (Applikationssystem)

Das Applikationssystem (Applikator) besteht aus folgenden Komponenten: Einkopplung, Lichtwellenleiter und Streukörper.

2.1.2.1 Einkopplung

Die genaue Fokussierung des Laserstrahls auf das Zentrum der Laserfaser wird durch die Einkopplung gewährleistet. Eine Metallfassung auf dem proximalen Ende der Faser sichert die Fixierung des Lichtwellenleiters im optischen Strahlengang des Lasers und stellt so die Verbindung zwischen Laser und Laserfaser her. Bei den Einkopplungssystemen unterscheidet man axiale und nicht-axiale Einkopplungen. Als optische Einkopplungen wurden die Typen N/S4 (axial) und N/Hi6 (nicht-axial) von Dornier MedizinLaser, Germering verwendet.

2.1.2.1.1 Axiale Einkopplung

Der vom Laser generierte Lichtstrahl trifft in axialer Richtung auf die Eingangsfläche des Lichtwellenleiters.

2.1.2.1.2 Nicht-axiale Einkopplung

Die Eingangsfläche des Lichtwellenleiters steht in nicht axialer, schräger Achse zum Strahlengang des Lasers.

2.1.2.2 Lichtwellenleiter

Voraussetzung für die interstitielle Laserapplikation ist die Übertragung des Laserlichtes durch einen flexiblen Lichtleiter. Dieser hat einen charakteristischen Aufbau um die Transmission des Laserlichtes zu ermöglichen. Der Lichtwellenleiter besteht aus einem Kern und einem optischen Mantel.

Der Kern besteht aus einer Quarzfaser mit einem Durchmesser von 400 bis 600 μm . Diese Faser wird von einem Mantel (Cladding) umschlossen, der ebenfalls aus Quarz besteht. Er besitzt gegenüber dem Faserkern einen geringeren Brechungsindex, infolgedessen das Licht, welches genau auf den Kern zentriert auftrifft, ständig von der Mantelfaser zurück in den Kern reflektiert wird, wodurch es zu einer reflektionsbedingten Ausbreitung des Lichtes in der Faserlängsachse kommt.

Außen wird der Lichtwellenleiter von einem dünnen Kunststoffmantel (Coating) umschlossen, der im Falle eines Faserbruches das unkontrollierte Austreten des Lichtstrahls verhindert.

2.1.2.3 Streukörper

Für die LITT eignen sich verschiedene Laserapplikatoren. Neben der klassischen „bare fiber“ gibt es den Ringmode-Applikator sowie den Scattering-Dome-Applikator (auch Diffusor-Tip-Applikator). Die beiden letzteren realisieren die homogen gestreute Einbringung von Licht des nahen Infrarot-Bereiches in das zu therapierende Gewebevolumen.

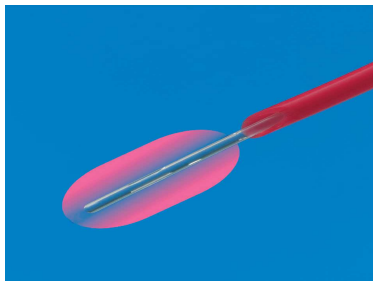


Abb. 4: Diffusor-Tip-Applikator

Es kamen Diffuser-Tip-Applikatoren mit einer aktiven Spitze von 25 bis 30 mm Länge zur Photonenabstrahlung zur Anwendung.

Getestete Laserapplikatoren waren:

1. Somaflex-Diffuser (Somatex, Berlin)

Aktive Länge:	30 mm
Domaußendurchmesser::	1,4 mm
Faserkerndurchmesser:	600 µm, Quarz
Lasereinkopplung:	N/S4

2. Mikrodom-Applikator Typ A13-0540 (Hüttinger Medizintechnik/ Trumpf Medizinsysteme Umkirch);

Aktive Länge:	25 mm
Domaußendurchmesser:	0,9 mm
Faserkerndurchmesser:	400 µm, Quarz
Lasereinkopplung:	N/S4

3. Dornier Diffuser Tip H-6111-T3 (Dornier MedizinLaser, Germering);

Aktive Länge:	25 mm
Domaußendurchmesser:	1,1 mm
Faserkerndurchmesser:	600 µm
Lasereinkopplung:	N/Hi6

2.1.3 Kühlsystem

Wir nutzten zur Platzierung des Laserapplikators das Microcath-System der Firma Trumpf-Medizinsysteme mit einem Außendurchmesser von 5,5 F. Dieses besteht aus einer Teflonkanüle mit Luer-Lock Anschluss, welche gleichzeitig als Hüllkatheter dient, einem vorn zugespitzten Titanmandrin mit Griffstück, einem an die Kanüle angeschlossenen Y-Stück [92], einem Infusionsschlauch für die Kühlflüssigkeitszufuhr (physiologische Natriumchloridlösung) und einer 50 ml Perfusorspritze von Braun, Melsungen, in einer IVAC P4000 Anästhesie-Spritzenpumpe (IVAC Medizintechnik GmbH, Gießen). Das Titanmandrin wird nach Applikation des Mikrokathetersystems entfernt. Die Teflonkanüle (12, 14 oder 18 cm lang) ist am Ende offen, wodurch das Kühlmedium in die Nekrosezone übertritt und über seine Verteilung die Wärmeleitung im Nekrosegebiet verstärkt, wodurch ein größeres Volumen erhitzt wird. Die Teflonkanüle ist durchlässig für Licht im von uns genutzten Wellenlängenbereich um 1064 nm und hitzeresistent bis 400°C .

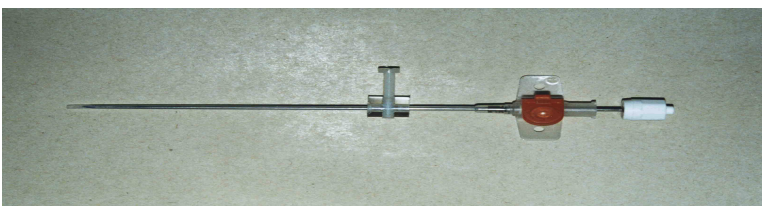


Abbildung 5: Mikrokathetersystem

2.1.4 Leistungsmessgerät

Vor der Applikation war die tatsächliche distale Ausgangsleistung zu bestimmen. Dazu ist ein Leistungsmessgerät mit räumlich integraler Messfunktion für diffus abstrahlende Laserapplikatoren zu verwenden. Die an Lasergeräten vorhandenen Kalibriereinrichtungen können dazu nicht benutzt werden. Die gemessene distale Laserleistung kann bis zu 20% vom voreingestellten Leistungswert abweichen, darf aber nicht die in Tabelle 1 angegebenen, maximalen Leistungswerte übersteigen [19]. Bei vorliegender Studie wurde das Leistungsmessgerät MY-TEST der Firma Hüttinger Medizintechnik, Umkirch verwendet. MY-TEST misst die Leistung von Laserstrahlung über den angegebenen Spektralbereich annähernd linear und ist nahezu richtungsunempfindlich bezüglich der Abgabe der Laserstrahlung. Das Messprinzip ist an das der Ulbrichtschen Kugel angenähert. Hierbei wird die zu messende Strahlung in einen Hohlraum mit gleichmäßigem, diffusem und hohem Reflexionsvermögen der Innenwandung abgegeben. Durch die Eigenschaft des Hohlraums entsteht in seinem Inneren ein homogenes Strahlungsfeld, aus dem an einer Stelle eine Messprobe durch einen Messempfänger entnommen wird. Der Messempfänger ist klein im Verhältnis zum Hohlraum und stört das Strahlungsfeld in erster Näherung nicht. Die so gewonnene Größe ist richtungsunabhängig und direkt proportional zur eingestrahelten Leistung. Dieses Messprinzip wird beim MY-TEST vereinfacht angewendet, um eine Messmöglichkeit für unterschiedliche Laserapplikatoren mit stark verschiedenen Abstrahlcharakteristika zu haben.

Die Messkugel ist eine Aluminiumhohlkugel mit einer speziellen Innenbeschichtung. Diese Beschichtung hat eine diffuse Abstrahlcharakteristik mit über einen großen Spektralbereich gleichmäßigem Reflexionsgrad. Das MY-TEST-Gerät ist geeignet zum Messen und Anzeigen von kontinuierlicher Laserleistung in den Bereichen von 0 – 10 W und von 0 -100 W. Es ist zu berücksichtigen, dass bei einer standardisierten Messung in einem wassergefüllten Reagenzglas am MY-TEST die Transmission aufgrund der vom Wasser absorbierten Strahlung um 30% reduziert wird, so dass der gemessene Wert mit dem Faktor 1,5 zu multiplizieren ist.



Abb. 6: MY-TEST Leistungsmessgerät

2.2 Methoden

2.2.1 Versuchsmedium

2.2.2 Versuchsaufbau

Für die Lasergeneration wurde ein continuous wave Nd:YAG Laser ($\lambda=1064$ nm, Medilas fibertom 5100, Dornier Medizintechnik, Germering, Germany) benutzt. Die Transmission des Lichtes erfolgte über 400 bzw. 600 μm messende Quarzfasern verschiedener Hersteller, welche in einer diffus streuenden Applikatorspitze endeten.

2.2.3 Versuchsdurchführung

Am Versuchstag wurde eine Rinderleber aus dem Kühlraum (7°C) einer Fleischerei erworben. Die Transportzeit zum Versuchsort betrug im Durchschnitt 40 Minuten. Der Versuchsraum hatte eine Zimmertemperatur von $20\pm 2^{\circ}\text{C}$, die Rinderleber hatte zu Versuchsbeginn eine Parenchymtemperatur von $9 - 10^{\circ}\text{C}$ in 3 cm Tiefe.

Montage des Systems:

Zuerst wurde das Y-Stück auf das Gewinde der Teflonkanüle geschraubt. Über den direkten Schenkel dieses Y-Stücks führte man die Laserfaser ein. Das Ende der Laserfaser sollte 4 mm vor dem Ende (innerhalb) der Teflonkanüle liegen. Die Faser ist mit einem Rändelrad am Y-Stück fixiert. Anschließend wurde die Teflonkanüle wieder vom Y-Stück gelöst und das Titanmandrin in der Kanüle fixiert. An den indirekten Schenkel war der Infusionsschlauch gekoppelt, der zur kühlflüssigkeitsgefüllten Injektionsspritze führte. Mit Hilfe der Perfusorspritze ist

der Infusionsschlauch vorher luftblasenfrei gefüllt, danach die Spritze in die Pumpe eingelegt worden.

In ausreichender Entfernung zu den großen Lebervenen wurde in einem ausreichend volumigen Areal der Leber das Applikatorsystem eingeführt. Nach der Sichtprüfung des LITT-Applikators und Ermittlung der distalen Ausgangsleistung im MY-TEST, welche vor jedem Versuch erneut durchgeführt wurde, wurde der LITT-Applikator in die Teflonkanüle eingeführt. Durch die vorherige Fixierung mittels Rändelrad ist sichergestellt, dass die Faser cirka 4 mm vor der distalen Kanülenöffnung endet, wodurch eine optimale Kühlung der Katheterspitze gewährleistet werden kann. Durch den nur sehr schmalen Raum zwischen Faser und Kanüle verteilt sich die Kühlflüssigkeit wie in einer Kapillare.

Als Kühlflüssigkeit wurde isotone Natriumchloridlösung verwendet, welche bei Raumtemperatur gelagert wurde. Das Kühlsystem war offen, so dass über ein nicht verschlossenes Katheterende Kühlflüssigkeit in das Lebergewebe abgegeben wurde. Das System wurde mit einem Fluss von 45 ml pro Stunde gekühlt. Die Energiezufuhr erfolgte über einen Zeitraum von 15 Minuten im continuous-wave-mode. Über einen LPS-Alarm war der Versuch abgesichert.

Es wurden jeweils 10 Messungen durchgeführt und Mittelwerte gebildet. Die Laserfasern wurden nach maximal fünf Versuchen, bei Beschädigung oder Abfall der distalen Ausgangsleistung um mehr als 0,10 W auch eher, durch ungebrauchte Fasern ersetzt.

Nach Abschluss der Laserung wurde das Präparat mit einem orthograd zum Laserapplikator verlaufenden Schnitt eröffnet. Mittels Zirkel und Lineal wurde der maximale Längs- und Querdurchmesser ermittelt.

2.2.4 Maximale Applikatorbelastbarkeit

Als Applikatorüberlastung wurde jene Leistung gewertet bei welcher drei der ersten fünf Applikatoren einer Versuchsreihe vor Ablauf der 15 min. Applikationsdauer zerstört wurden. Die Versuchsreihe wurde dann abgebrochen und die nächst niedrigere Leistung als maximale Applikatorbelastbarkeit deklariert.

2.2.5 Volumenbestimmung

Die Leberläsionen wurden vermessen und das Volumen nach der Formel für die Rotationsellipsoide berechnet, wobei a = b als horizontaler Nekrosedurchmesser und c als Nekroselänge entlang des Applikators gemessen wurden.

$$V=4/3*\pi*(a*b*c/8)$$

2.2.6 Statistische Methoden

Zur Signifikanzprüfung wurde der zweiseitige, unverbundene Students-T-Test verwendet und die Daten von je zwei Applikatoren miteinander verglichen. Für den T-Test wurden das arithmetische Mittel, die Standardabweichung und der Standardfehler des Mittelwertes berechnet. Als signifikant wurde im Test ein Wert von $p<0,05$ angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Maximale Applikatorbelastbarkeit

3.1.1 Somatex-Diffusor-Faser (Somaflex)

Bei distalen Ausgangsleistungen von 3,5 W/cm Applikatorlänge bis 6,5 W/cm Applikatorlänge über einen Zeitraum von 15 min. (Gesamtleistungen bis 19,5 Watt) trat kein Überlastungseffekt auf.

Bei einer Ausgangsleistung von 7,5 W/cm Applikatorlänge (Gesamtleistung 22,5 Watt) kam es bei den ersten drei Applikationen der Versuchsreihe zum Auslösen des LPS-Alarmes mit teilweiser Zerstörung des Applikators. Somit resultiert eine maximale Applikatorbelastbarkeit von 19,5 Watt Ausgangsleistung bzw. 6,5 W pro cm Applikatorlänge (aktive Länge 3,0 cm).

3.1.2 Hüttinger-Mikrodom-Faser

Bei distalen Ausgangsleistungen von 3,5 W/cm Applikatorlänge bis 8,5 W/cm Applikatorlänge über einen Zeitraum von 15 min. (Gesamtleistungen bis 21,25 Watt) trat kein Überlastungseffekt auf.

Bei einer Ausgangsleistung von 9,5 W/cm Applikatorlänge (Gesamtleistung 23,75 Watt) kam es gehäuft zum Auslösen des LPS-Alarmes mit teilweiser Zerstörung des Applikators (in drei von fünf Applikationen). Somit resultiert eine maximale Applikatorbelastbarkeit von 21,25 Watt Ausgangsleistung bzw. 8,5 Watt pro cm Applikatorlänge (aktive Länge 2,5 cm).

3.1.3 Dornier T3 - Faser

Bei distalen Ausgangsleistungen von 3,5 W/cm Applikatorlänge bis 8,5 W/cm Applikatorlänge über einen Zeitraum von 15 min. (Gesamtleistungen bis 21,25 Watt) trat kein Überlastungseffekt auf.

Bei einer Ausgangsleistung von 9,5 W/cm Applikatorlänge (Gesamtleistung 23,75 Watt) kam es bei drei von vier Applikationen der Versuchsreihe zum Auslösen des LPS-Alarmes, teils mit Zerstörung des Applikators. Somit resultiert eine maximale Applikatorbelastbarkeit von 21,25 Watt Ausgangsleistung bzw. 8,5 W/cm Applikatorlänge (aktive Länge 2,5 cm).

Die maximale Applikatorbelastbarkeit für die getesteten Fasern ist in Diagramm 1 dargestellt.

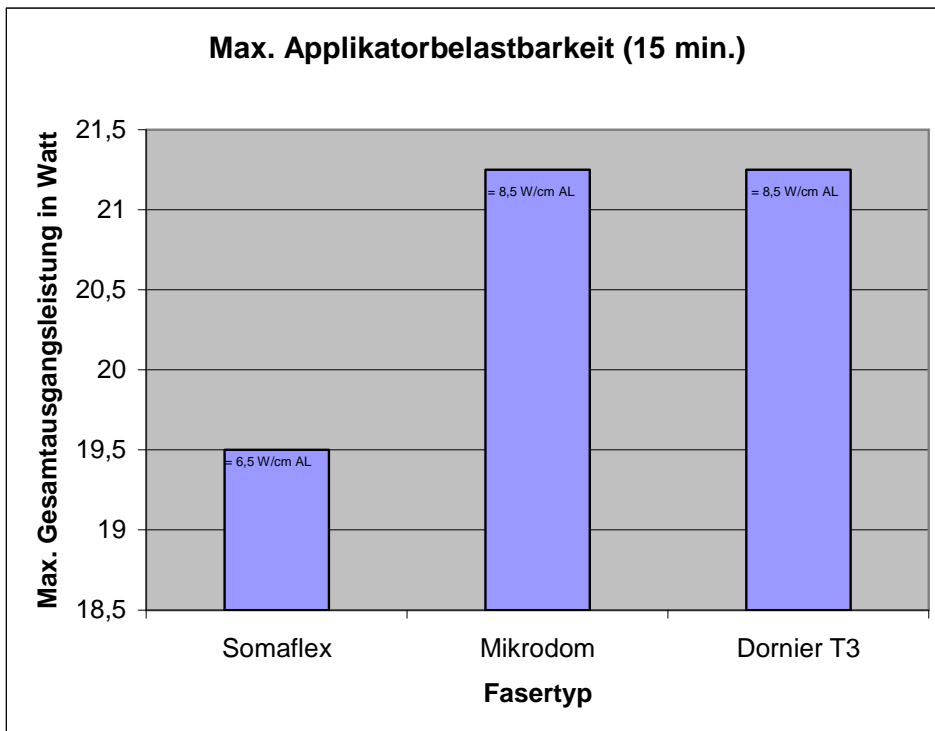
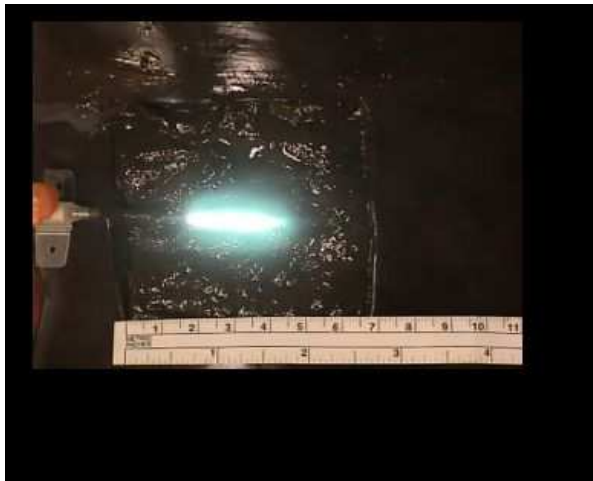


Diagramm 1: Maximale Applikatorbelastbarkeit in Watt für Dauer von 15 min.

3.2 Dosis-Wirkbeziehung

Zur Ermittlung der Dosis-Wirkbeziehung zwischen applizierter Laserenergie und Ausdehnung des thermischen Effektes im Lebergewebe bei Verwendung dreier unterschiedlicher Applikatorsysteme wurde eine Gesamtzahl von 165 Applikationen durchgeführt.

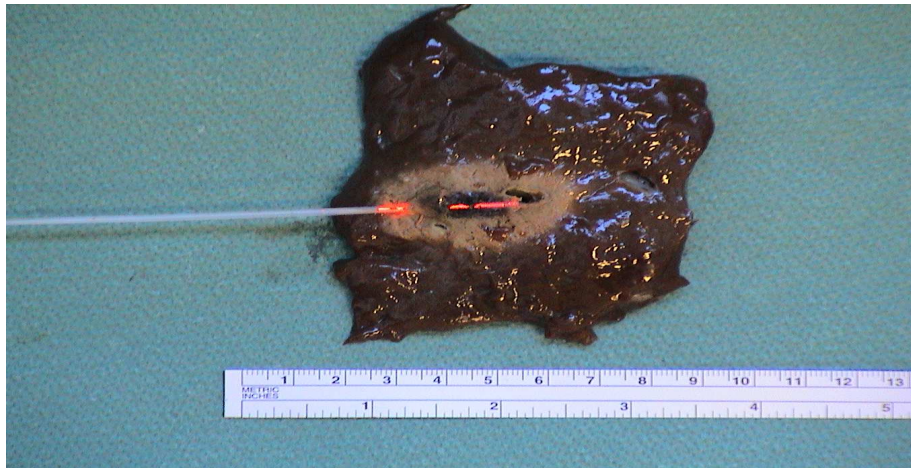
Die im Lebergewebe entstandenen lehm-gelben Läsionen waren makroskopisch gut sichtbar und demarkierten sich scharf vom umgebenden Lebergewebe, so dass eine exakte Vermessung erfolgen konnte (Abb. 7).



a)



b)



c)

Abbildung 7: a) aktiver Laserapplikator b) Präparateschnitt entlang der Laserfaser
c) Laserinduzierte hyperthermische Gewebeläsion (Laserleistung 5,5 W/cm Applikatorlänge, Applikationszeit 15 min., Mikrodom-Faser).

3.3 Dornier T3

3.3.1 Leistung vs. Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge

Bei einer Leistung von 3,4 W/cm Applikatorlänge über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 7650 Joule wurden mittlere Nekrosevolumen von 1,1 cm³/cm Applikatorlänge erzielt. Bei Erhöhung der Leistung auf 4,5 W/cm Applikatorlänge (+32%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 10125 Joule erhöhte sich das Nekrosevolumen auf 1,83 cm³/cm Applikatorlänge (+66%). Eine weitere Steigerung der Leistung von 4,5 W/cm Applikatorlänge auf 5,46 W/cm Applikatorlänge (+21%) erzielte bei einer Gesamtenergie von 12285 Joule über 15 min. ein mittleres Nekrosevolumen von 3,22 cm³/cm Applikatorlänge (+73%). Bei 6,6 W/cm Applikatorlänge (+21% gegenüber 5,46 W/cm Applikatorlänge) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 14850 Joule steigerte sich das mittlere Läsionsvolumen auf 3,51 cm³/cm Applikatorlänge (+12%). Erhöhte man die Leistung von 6,6 W/cm Applikatorlänge auf 7,56 W/cm Applikatorlänge (+15%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 17010 Joule wurde ein mittleres Läsionsvolumen von 3,97 cm³/cm Applikatorlänge (+13%) erzielt. Bei der im Versuch letzten Steigerung der Leistung von 7,56 W/cm Applikatorlänge auf 8,46 W/cm Applikatorlänge (+12%) über 15 min. bei einer Gesamtleistung von 19035 Joule resultierte ein mittleres Nekrosevolumen von 5,1 cm³/cm Applikatorlänge (+28%).

Eine weitere Leistungssteigerung wurde von der Dornier T3-Faser nicht toleriert.

Die Nekrosevolumen der Einzelversuche (gelbe Balken), sowie deren statistisches Mittel (blaue Balken) und die Standardabweichungen für die verschiedenen Ausgangsleistungen sind graphisch in Diagramm 2 abgebildet.

Nekrosevolumen vs. Leistung für Dornier T3; Flow 45 ml/h mit NaCl0.9%; 15 min.

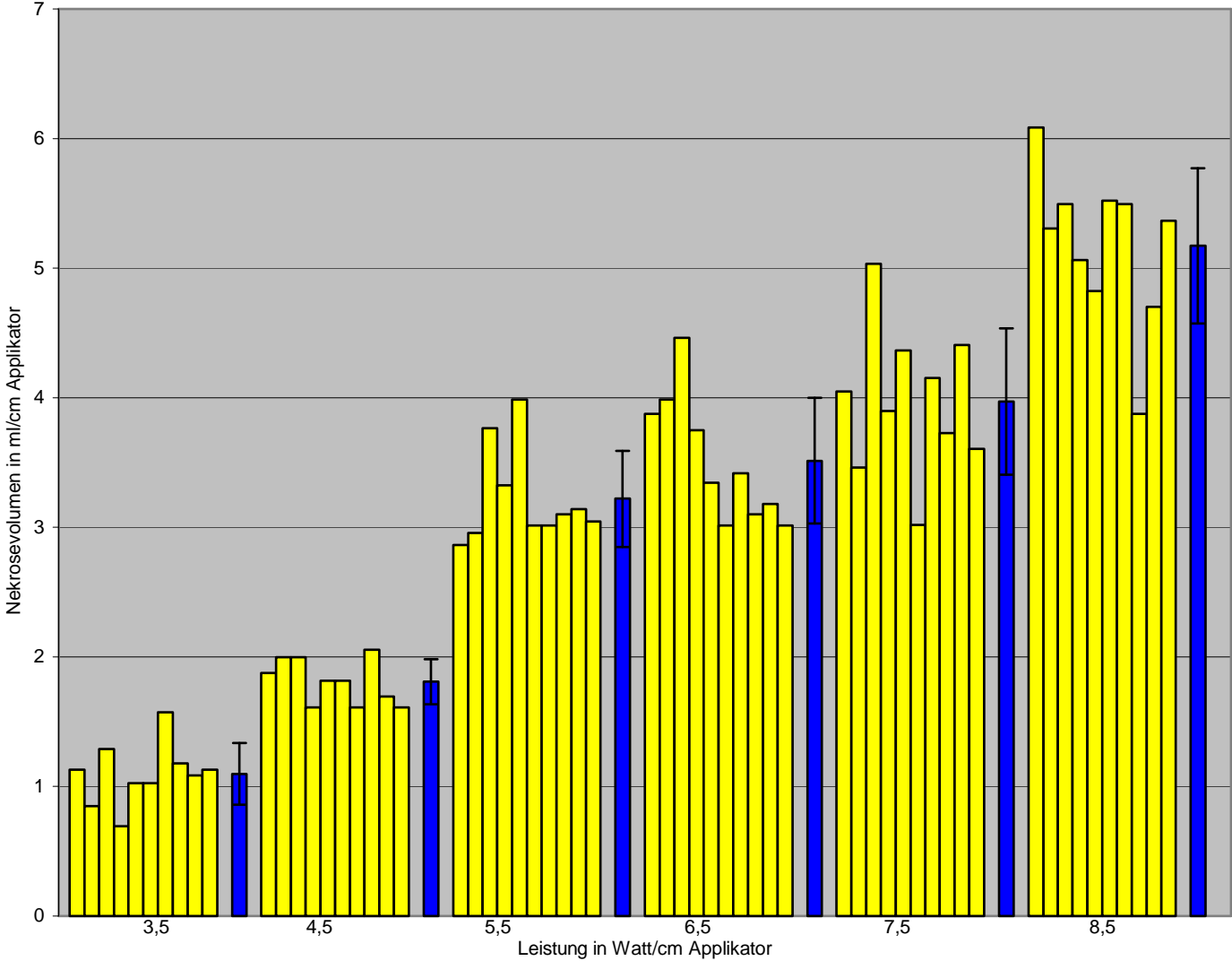


Diagramm 2: Nekrosevolumenvergleich für Dornier T3 bei steigender Leistung

3.3.2 Leistung vs. Nekrosedurchmesser

Bei einer Leistung von 3,4 W/cm Applikatorlänge über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 7650 Joule wurde ein maximaler Nekrosedurchmesser von 1,46 cm erzielt. Bei Erhöhung der Leistung auf 4,5 W/cm Applikatorlänge (+32%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 10125 Joule erhöhte sich der maximale Nekrosedurchmesser auf 1,67 cm (+14%). Eine weitere Steigerung der Leistung von 4,5 W/cm Applikatorlänge auf 5,46 W/cm Applikatorlänge (+21%) erzielte bei einer Gesamtenergie von 12285 Joule über 15 min. einen maximalen Läsionsdurchmesser von 2,11 cm (+26%). Bei 6,6 W/cm Applikatorlänge (+21% gegenüber 5,46 W/cm Applikatorlänge) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 14850 Joule steigerte sich der maximale Läsionsdurchmesser auf 2,2 cm (+4%). Erhöhte man die Leistung von 6,6 W/cm Applikatorlänge auf 7,56 W/cm Applikatorlänge (+15%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 17010 Joule wurde ein maximaler Läsionsdurchmesser von 2,2 cm (+0%) erzielt. Bei der im Versuch letzten Steigerung der Leistung von 7,56 W/cm Applikatorlänge auf 8,46 W/cm Applikatorlänge (+12%) über 15 min. bei einer Gesamtenergie von 19035 Joule resultierte ein maximaler Nekrosedurchmesser von 2,5 cm (+13%).

Eine weitere Leistungssteigerung tolerierte die Dornier T3-Faser nicht. Die maximalen Nekrosedurchmesser der Einzelversuche, sowie deren statistisches Mittel sind graphisch in Diagramm 3 abgebildet.

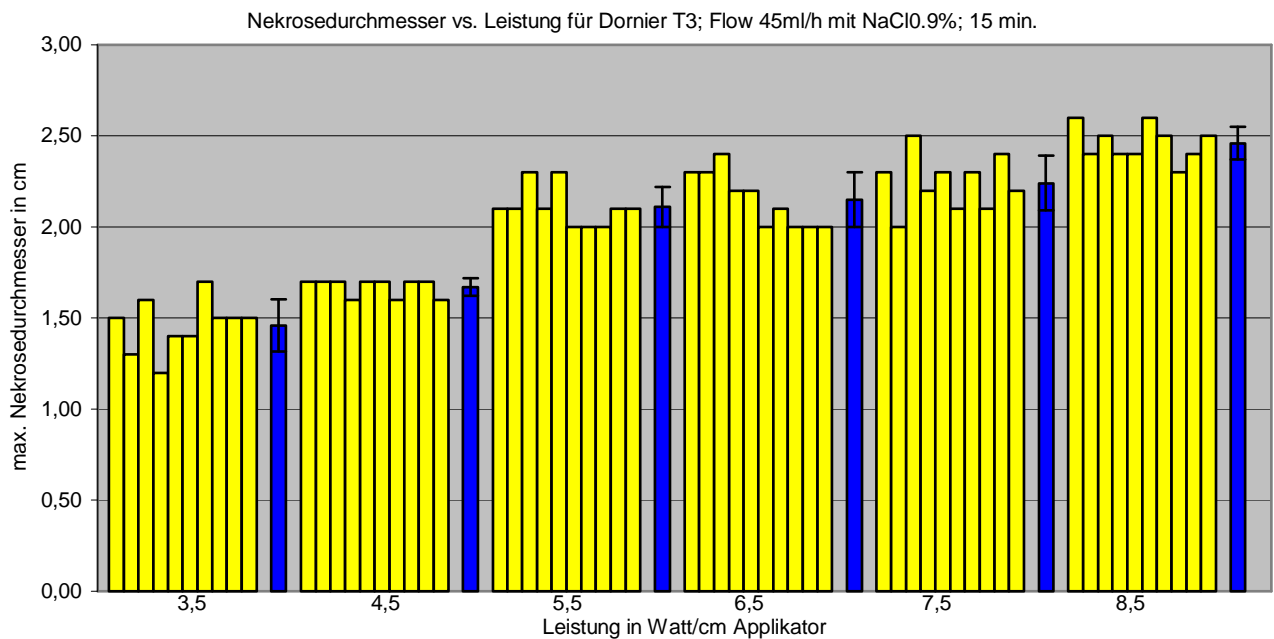


Diagramm 3: Max. Läsionsdurchmesser bei verschiedenen Ausgangsleistungen

3.3.3 Leistung vs. Nekroselänge

Bei einer Leistung von 3,4 W/cm Applikatorlänge über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 7650 Joule wurde eine maximale Nekroselänge von 2,4 cm erzielt. Bei Erhöhung der Leistung auf 4,5 W/cm Applikatorlänge (+32%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 10125 Joule erhöhte sich die maximale Nekroselänge auf 3,1 cm (+29%). Eine weitere Steigerung der Leistung von 4,5 W/cm Applikatorlänge auf 5,46 W/cm Applikatorlänge (+21%) erzielte bei einer Gesamtenergie von 12285 Joule über 15 min. eine maximale Läsionslänge von 3,5 cm (+13%). Bei 6,6 W/cm Applikatorlänge (+21% gegenüber 5,46 W/cm Applikatorlänge) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 14850 Joule steigerte sich die maximale Läsionslänge auf 3,6 cm (+3%). Erhöhte man die Leistung von 6,6 W/cm Applikatorlänge auf 7,56 W/cm Applikatorlänge (+15%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 17010 Joule wurde eine maximale Läsionslänge von 3,9 cm (+8%) erzielt. Bei der im Versuch letzten Steigerung der Leistung von 7,56 W/cm Applikatorlänge auf 8,46 W/cm Applikatorlänge (+12%) über 15 min. bei einer Gesamtleistung von 19035 Joule resultierte eine maximale Nekroselänge von 4,1 cm(+5%). Eine weitere Leistungssteigerung tolerierte die Dornier T3 Faser nicht. Die maximalen Nekroselängen der Einzelversuche, sowie deren statistisches Mittel sind graphisch in Diagramm 4 abgebildet.

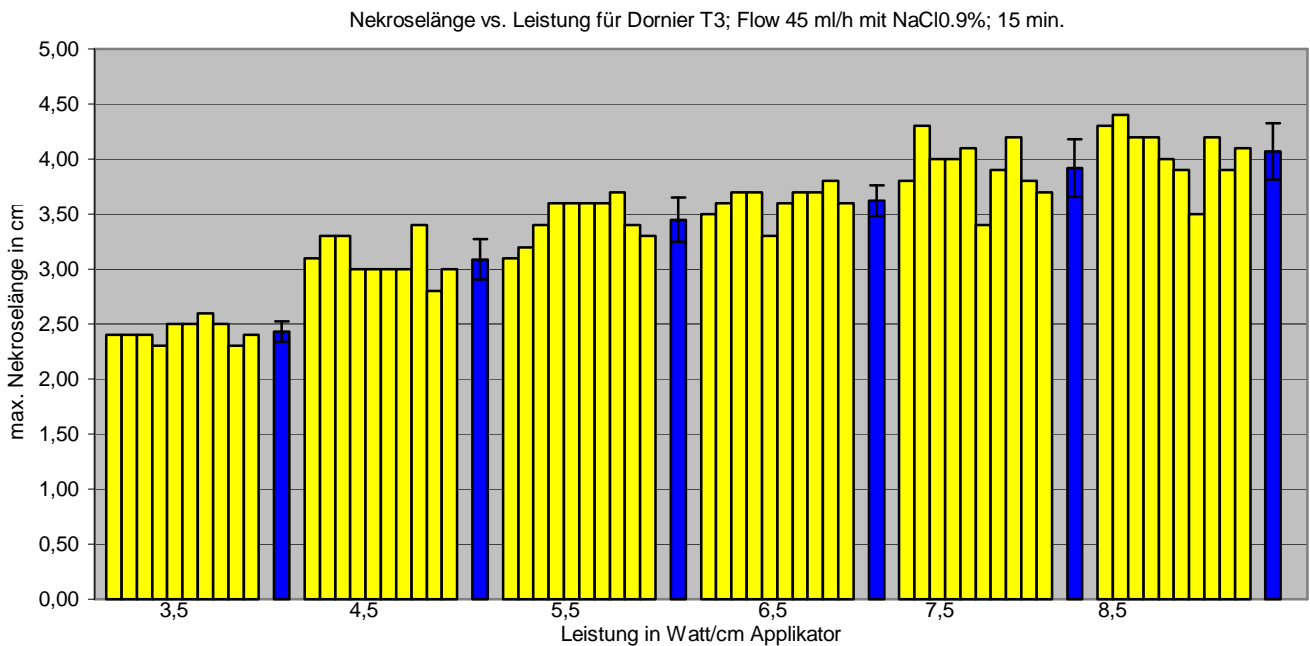


Diagramm 4: Max. Läsionslänge bei verschiedenen Ausgangsleistungen für T3-Faser

3.4 Somatex

3.4.1 Leistung vs. Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge

Bei einer Leistung von 3,4 W/cm Applikatorlänge über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 9180 Joule wurde ein mittleres Nekrosevolumen von 2,14 ml/cm Applikatorlänge erzielt. Bei Erhöhung der Leistung auf 4,5 W/cm Applikatorlänge (+28,5%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 12150 Joule erhöhte sich das Nekrosevolumen auf 2,38 ml/cm Applikatorlänge (+11%). Eine weitere Steigerung der Leistung von 4,5 W/cm Applikatorlänge auf 5,5 W/cm Applikatorlänge (+22%) erzielte bei einer Gesamtenergie von 14850 Joule über 15 min. ein mittleres Nekrosevolumen von 2,80 ml/cm Applikatorlänge (+18%). Bei 6,5 W/cm Applikatorlänge (+18% gegenüber 5,5 W/cm Applikatorlänge) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 17550 Joule steigerte sich das mittlere Läsionsvolumen auf 4,95 ml/cm Applikatorlänge (+76%).

Eine weitere Leistungssteigerung wurde von der Somatex-Faser nicht toleriert.

Die Nekrosevolumen der Einzelversuche (gelbe Balken), sowie deren statistisches Mittel (blaue Balken) und die Standardabweichungen für die verschiedenen Ausgangsleistungen sind graphisch in Diagramm 5 abgebildet.

Nekrosevolumen vs. Leistung pro cm Applikatorlänge für Somatex; Flow 45ml/h, NaCl 0.9%;15 min.

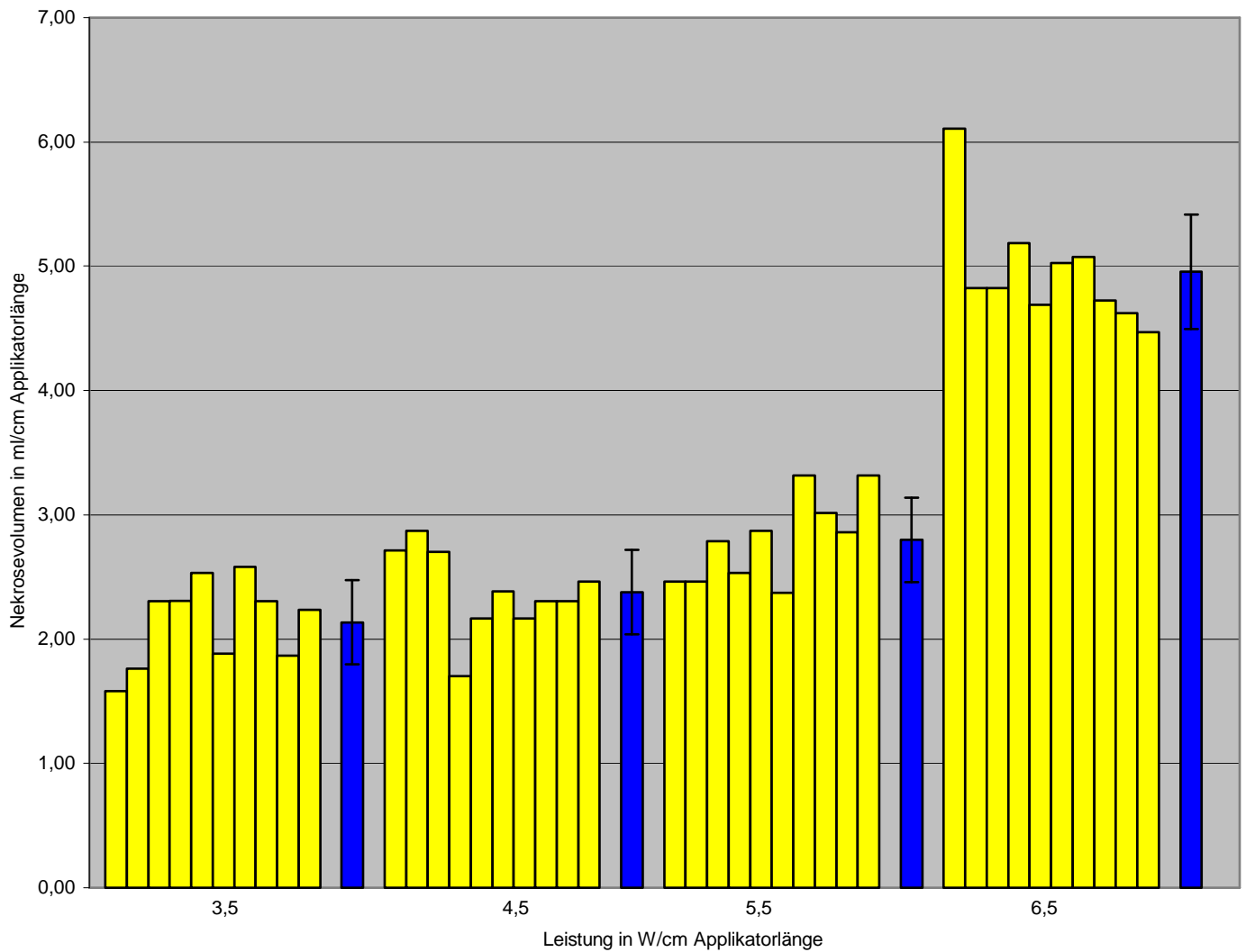


Diagramm 5: Nekrosevolumenvergleich bei verschiedenen Ausgangsleistungen für Somatexfaser (Einzelversuche gelb, statist. Mittel blau sowie Standardabweichung)

3.4.2 Leistung vs. Nekrosedurchmesser

Bei einer Leistung von 3,4 W/cm Applikatorlänge über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 9180 Joule wurde ein maximaler Nekrosedurchmesser von 2,0 cm erzielt. Bei Erhöhung der Leistung auf 4,5 W/cm Applikatorlänge (+28,5%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 12150 Joule erhöhte sich der maximale Nekrosedurchmesser auf 2,1 cm (+5%). Eine weitere Steigerung der Leistung von 4,5 W/cm Applikatorlänge auf 5,5 W/cm Applikatorlänge (+22%) erzielte bei einer Gesamtenergie von 14850 Joule über 15 min. einen maximalen Läsionsdurchmesser von 2,23 cm (+6%). Bei 6,5 W/cm Applikatorlänge (+18% gegenüber 5,5 w/cm Applikatorlänge) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 17550 Joule steigerte sich der maximale Läsionsdurchmesser auf 2,44cm (+9%).

Eine weitere Leistungssteigerung wurde von der Somatex-Faser nicht toleriert.

Die maximalen Nekrosedurchmesser der Einzelversuche, sowie deren statistisches Mittel für die verschiedenen Ausgangsleistungen sind graphisch in Diagramm 6 abgebildet

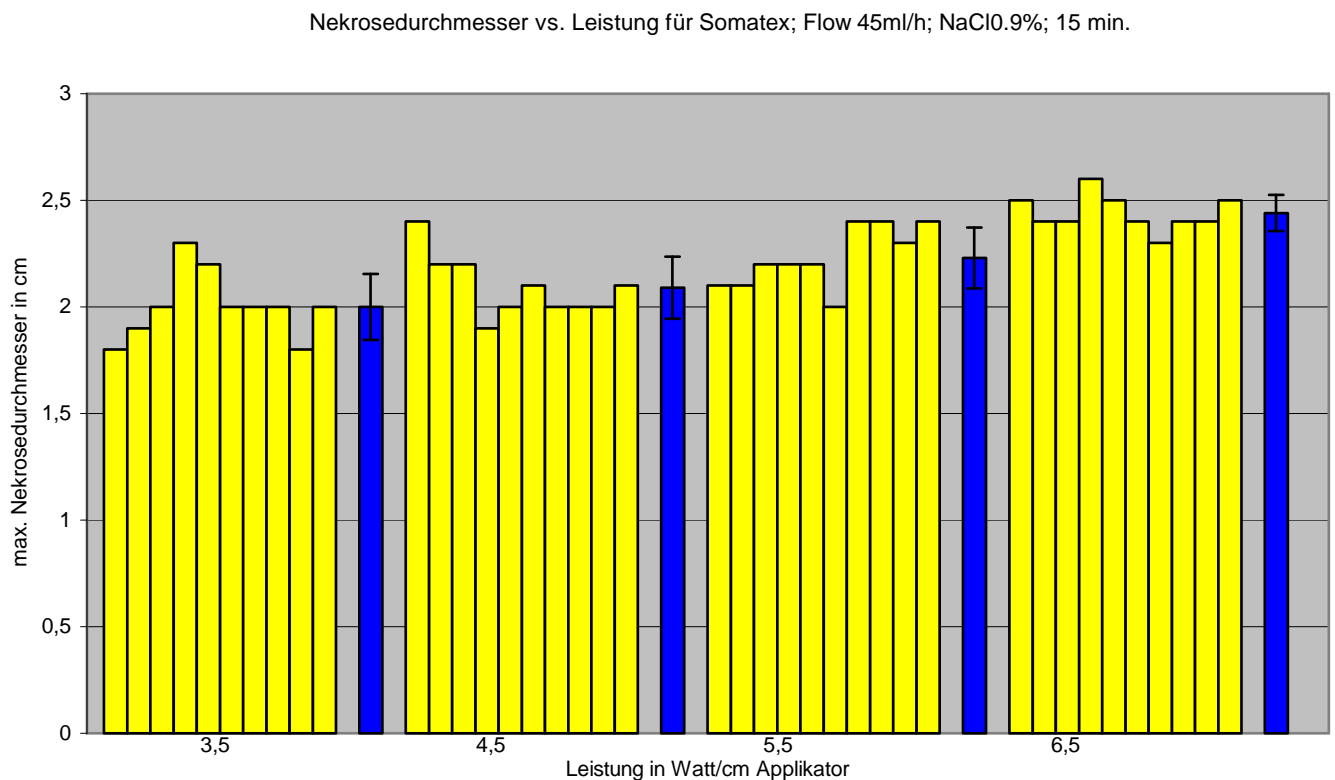


Diagramm 6: Max. Läsionsdurchmesser bei verschiedenen Ausgangsleistungen für die Somatexfaser

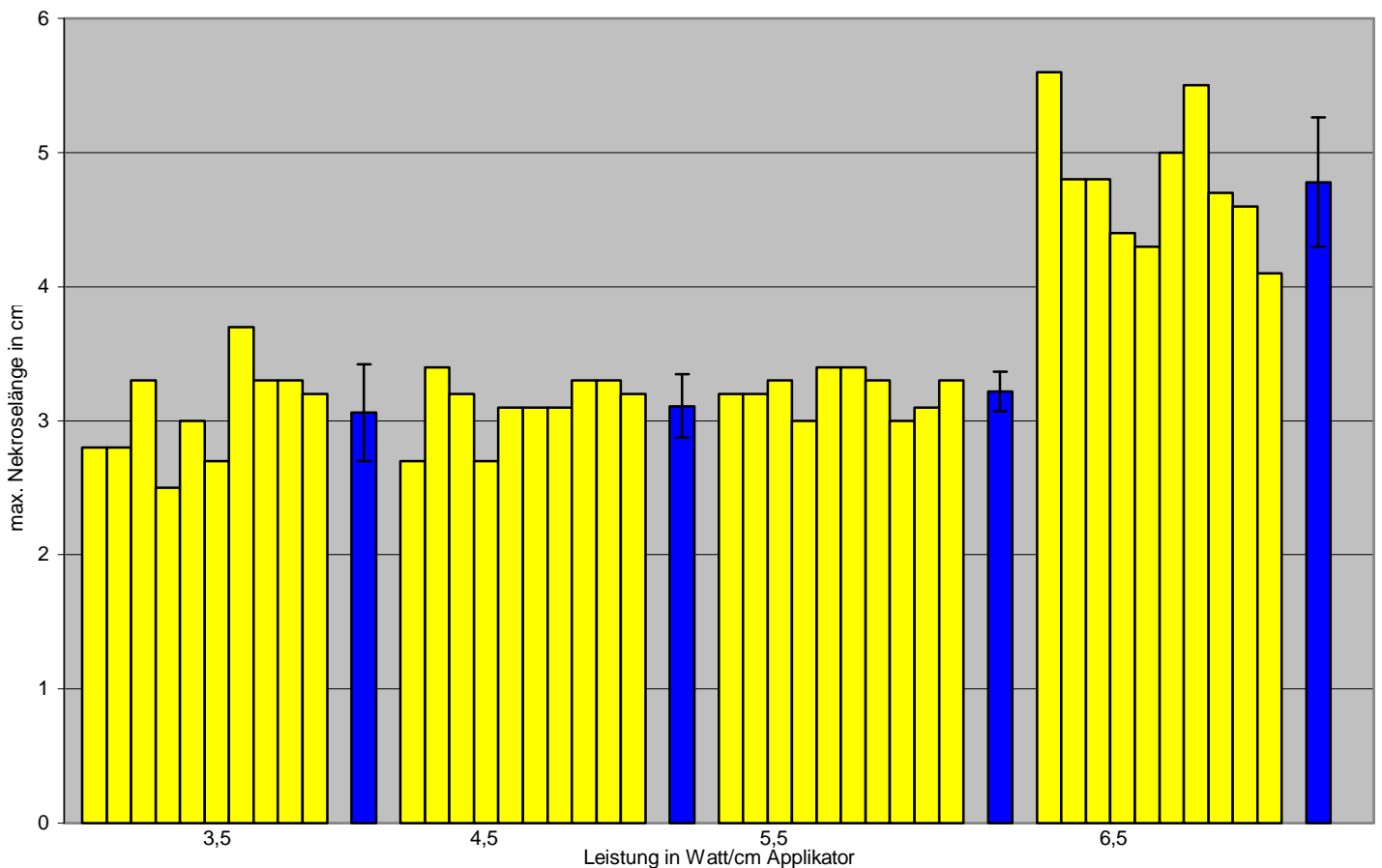
3.4.3 Leistung vs. Nekroselänge

Bei einer Leistung von 3,4 W/cm Applikatorlänge über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 9180 Joule wurde eine maximale Nekroselänge von 3,06 cm erzielt. Bei Erhöhung der Leistung auf 4,5 W/cm (+28,5%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 12150 Joule erhöhte sich die maximale Nekroselänge auf 3,11 cm (+2%). Eine weitere Steigerung der Leistung von 4,5 W/cm Applikatorlänge auf 5,5 W/cm Applikatorlänge (+22%) erzielte bei einer Gesamtenergie von 14850 Joule über 15 min. eine maximale Läsionslänge von 3,22 cm (+3,5%). Bei 6,5 W/cm Applikatorlänge (+18% gegenüber 5,5 W/cm Applikatorlänge) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 17550 Joule steigerte sich die maximale Läsionslänge auf 4,78 cm (+48%).

Eine weitere Leistungssteigerung wurde von der Somatexfaser nicht toleriert.

Die maximalen Nekroselängen der Einzelversuche, sowie deren statistisches Mittel für die verschiedenen Ausgangsleistungen sind graphisch in Diagramm 7 abgebildet.

Nekroselänge vs. Leistung für Somatex; Flow 45ml/h; NaCl0.9%; 15 min.



Diagr. 7: Max. Läsionslänge bei verschiedenen Ausgangsleistungen für Somatex

3.5 Mikrodomfaser von Hüttinger (heute Trumpf)

3.5.1 Leistung vs. Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge

Bei einer Leistung von 3,42 W/cm Applikatorlänge war keine eindeutige Nekrosezone differenzierbar.

Bei einer Leistung von 4,6 W/cm Applikatorlänge über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 10350 Joule wurden mittlere Nekrosevolumen von 2,0 ml/cm Applikatorlänge erzielt. Eine Steigerung der Leistung von 4,6 W/cm Applikatorlänge auf 5,4 W/cm Applikatorlänge (+17%) erzielte bei einer Gesamtenergie von 12150 Joule über 15 min. ein mittleres Nekrosevolumen von 2,25 ml/cm Applikatorlänge (+12%). Bei 6,48 W/cm Applikatorlänge (+20% gegenüber 5,4 W/cm Applikatorlänge) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 14580 Joule steigerte sich das mittlere Läsionsvolumen auf 4,1 ml/cm Applikatorlänge (+82%). Erhöhte man die Leistung von 6,48 W/cm Applikatorlänge auf 7,6 W/cm Applikatorlänge (+18%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 17145 Joule wurde ein mittleres Läsionsvolumen von 5,0 ml/cm Applikatorlänge (+22%) erzielt. Bei der im Versuch letzten Steigerung der Leistung von 7,6 W/cm Applikatorlänge auf 8,52 W/cm Applikatorlänge (+12%) über 15 min. bei einer Gesamtleistung von 19170 Joule resultierte ein mittleres Nekrosevolumen von 6,0 ml/cm Applikatorlänge (+20%).

Eine weitere Leistungssteigerung wurde von der Hüttingerfaser nicht toleriert.

Die Nekrosevolumen der Einzelversuche, sowie deren statistisches Mittel für die verschiedenen Ausgangsleistungen sind graphisch in Diagramm 8 abgebildet.

Nekrosevolumen vs. Leistung für Hüttinger starr; Flow 45ml/h; NaCl 0.9%; 15 min.

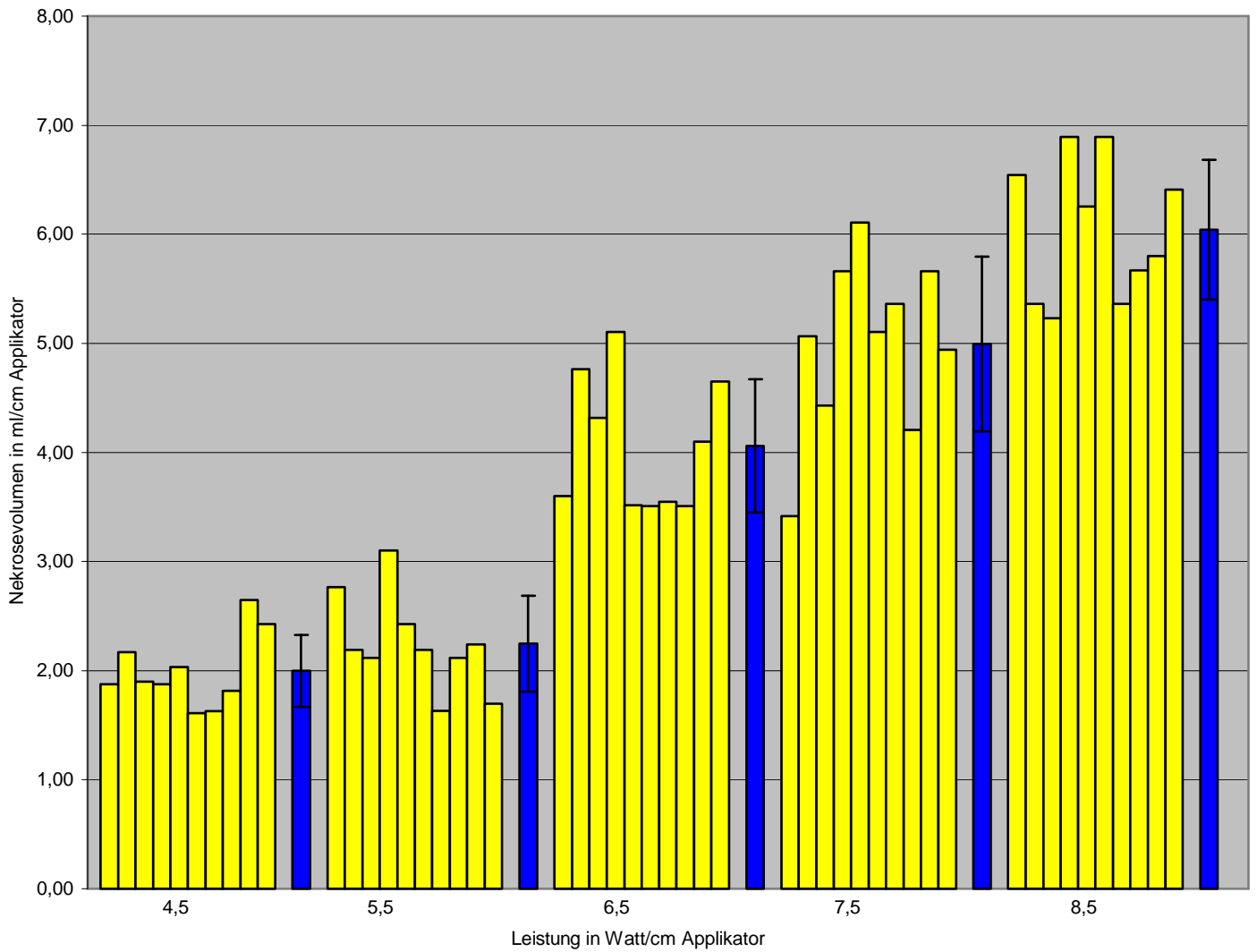


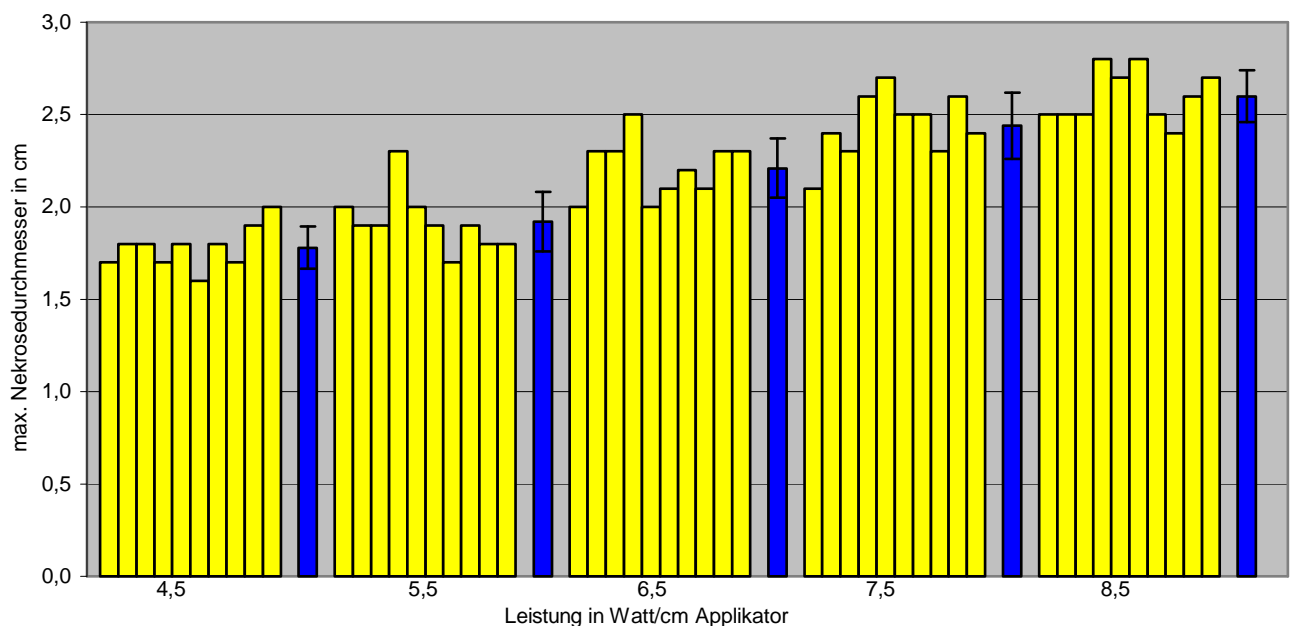
Diagramm 8: Nekrosevolumenvergleich bei verschiedenen Ausgangsleistungen für Hüttingerfaser (Einzelversuche gelb, statist. Mittel blau sowie Standardabweichung)

3.5.2 Leistung vs. Nekrosedurchmesser

Eine Leistung von 3,42 W/cm Applikatorlänge hinterließ keine sichtbare Nekrose. Bei einer Leistung von 4,6 W/cm Applikatorlänge über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 10350 Joule wurde ein maximaler Nekrosedurchmesser von 1,8 cm erzielt. Eine Steigerung der Leistung von 4,6 W/cm Applikatorlänge auf 5,4 W/cm Applikatorlänge (+17%) erzielte bei einer Gesamtenergie von 12150 Joule über 15 min. einen maximalen Läsionsdurchmesser von 1,9 cm (+5,5%). Bei 6,48 W/cm Applikatorlänge (+20% gegenüber 5,4 W/cm Applikatorlänge) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 14580 Joule steigerte sich der maximale Läsionsdurchmesser auf 2,2 cm (+16%). Erhöhte man die Leistung von 6,48 W/cm Applikator auf 7,6 W/cm Applikatorlänge (+18%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 17145 Joule wurde ein maximaler Läsionsdurchmesser von 2,44 cm (+11%) erzielt. Bei der im Versuch letzten Steigerung der Leistung von 7,6 W/cm Applikatorlänge auf 8,52 W/cm Applikatorlänge (+12%) über 15 min. bei einer Gesamtleistung von 19170 Joule resultierte ein maximaler Nekrosedurchmesser von 2,6 cm(+6,5%).

Eine weitere Leistungssteigerung wurde von der Hüttinger Faser nicht toleriert. Die Nekrosedurchmesser der Einzelversuche, sowie deren statistisches Mittel für die verschiedenen Ausgangsleistungen sind in Diagramm 9 abgebildet.

Nekrosedurchmesser vs. Leistung für Hüttinger starr; Flow 45ml/h; NaCl 0.9%; 15 min.



Diagr. 9: Max. Läsionsdurchmesser bei verschiedenen Ausgangsleistungen für Hüttinger

3.5.3 Leistung vs. Nekroselänge

Eine Leistung von 3,42 W/cm Applikatorlänge hinterließ keine sichtbare Nekrose. Bei einer Leistung von 4,6 W/cm Applikatorlänge über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 10350 Joule wurde eine maximale Nekroselänge von 3 cm erzielt. Eine Steigerung der Leistung von 4,6 W/cm Applikatorlänge auf 5,4 W/cm Applikatorlänge (+17%) erzielte bei einer Gesamtenergie von 12150 Joule über 15 min. eine maximale Läsionslänge von 2,9 cm (-3%). Bei 6,48 W/cm Applikatorlänge (+20% gegenüber 5,4 W/cm Applikatorlänge) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 14580 Joule steigerte sich die maximale Läsionslänge auf 4 cm (+38%). Erhöhte man die Leistung von 6,48 W/cm Applikatorlänge auf 7,6 W/cm Applikatorlänge (+18%) über 15 min. mit einer Gesamtenergie von 17145 Joule wurde eine maximale Läsionslänge von 4 cm (+0%) erzielt. Bei der im Versuch letzten Steigerung der Leistung von 7,6 W/cm Applikatorlänge auf 8,52 W/cm Applikatorlänge (+12%) über 15 min. bei einer Gesamtleistung von 19170 Joule resultierte eine maximale Nekroselänge von 4,27 cm(+7,5%). Eine weitere Leistungssteigerung wurde von der Hüttingerfaser nicht toleriert. Die maximalen Nekroselängen der Einzelversuche, sowie deren statistisches Mittel für die verschiedenen Ausgangsleistungen sind in Diagramm 10 abgebildet.

Nekroselänge vs. Leistung für Hüttinger starr; Flow 45ml/h; NaCl 0.9%, 15 min.

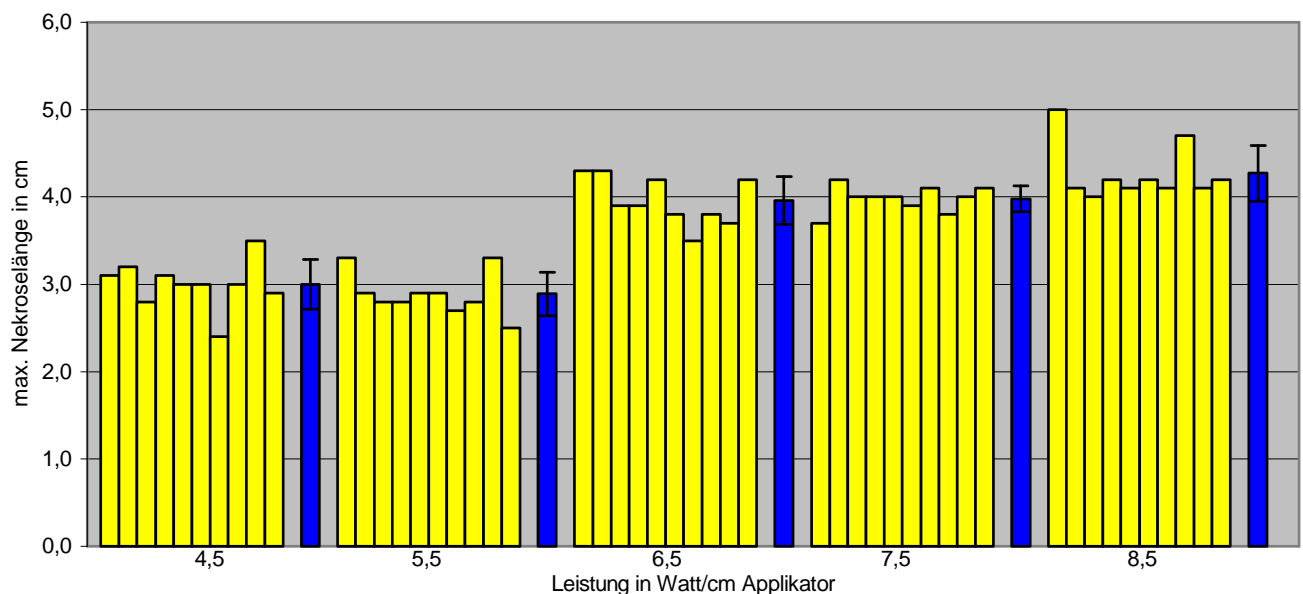


Diagramm 10: Max. Läsionslänge bei verschiedenen Ausgangsleistungen für Hüttinger

3.6 Gesamtüberblick Faservergleich

3.6.1 Leistung vs. Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge

Bei einer Ausgangsleistung von 3,5 W/cm Applikatorlänge konnten nur durch die Fasern Dornier T3 und Somatex abgrenzbare Nekrosen induziert werden. Dabei war die durch die Somatex gesetzte Läsion um 93% größer (2,13 ml/cm Applikatorlänge bei Somatexfaser vs. 1,1 ml/cm Applikatorlänge bei Dornier T3).

Bei einer Ausgangsleistung von 4,5 W/cm Applikatorlänge betrug das Volumen der durch die Somatexfaser induzierten Läsion 2,37 ml/cm Applikatorlänge.

Dies war im Vergleich zur Dornier T3 – Faser (1,8 ml/cm Applikatorlänge) ein Größenplus von 31% und im Vergleich zur Hüttingerfaser (2,0 ml/cm Applikatorlänge) von 18%. Die durch die Dornier T3– und Hüttingerfaser erzielten Läsionen waren nahezu gleich groß.

Bei einer Ausgangsleistung von 5,5 W/cm Applikatorlänge konnte die Somatexfaser Läsionen von 2,8 ml/cm Applikatorlänge erzielen. Diese waren im Vergleich zur Dornier T3 – Faser (3,13 ml/cm Applikatorlänge) um 15% kleiner und im Vergleich zur Hüttingerfaser (2,25 ml/cm Applikatorlänge) um 24% größer. Die durch die Dornier T3 – Faser erzielten Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge waren gegenüber der Hüttingerfaser um 39% größer.

Bei einer Ausgangsleistung von 6,5 W/cm Applikatorlänge erreichte man mit der Somatexfaser Nekrosevolumen von 4,95 ml/cm Applikatorlänge. Gegenüber der durch die Hüttingerfaser induzierten Läsionen (4,1 ml/cm Applikatorlänge) bedeutete dies ein Größenplus von 20% und gegenüber der Dornier T3 – Faser (3,5 ml/cm Applikatorlänge) von 41%. Die durch die Hüttingerfaser gesetzten Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge waren im Vergleich zur Dornier T3 – Faser um 17% größer.

Ab einer Ausgangsleistung von 7,5 W/cm Applikatorlänge wurde durch die Somatexfaser der LPS – Alarm ausgelöst, so dass keine reguläre Nekroseinduktion mehr gewährleistet war. Die durch die Hüttingerfaser erzielten Läsionen hatten eine Größe von 5,0 ml/cm Applikatorlänge, was im Vergleich zur Dornier T3 – Faser (3,97 ml/cm Applikatorlänge) ein Plus von 26% bedeutete.

Bei einer Ausgangsleistung von 8,5 W/cm Applikatorlänge wurden mit der Hüttingerfaser Läsionen von 6,1 ml/cm Applikatorlänge erzielt für die Dornier T3-Faser von 5,39 ml/cm Applikatorlänge. Höhere Ausgangsleistungen wurden von keiner Faser toleriert.

Die für die verschiedenen Ausgangsleistungen erzielten Nekrosevolumen der zu vergleichenden Fasern sind graphisch in Diagramm 11 dargestellt.

Faservergleich bzgl. Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge

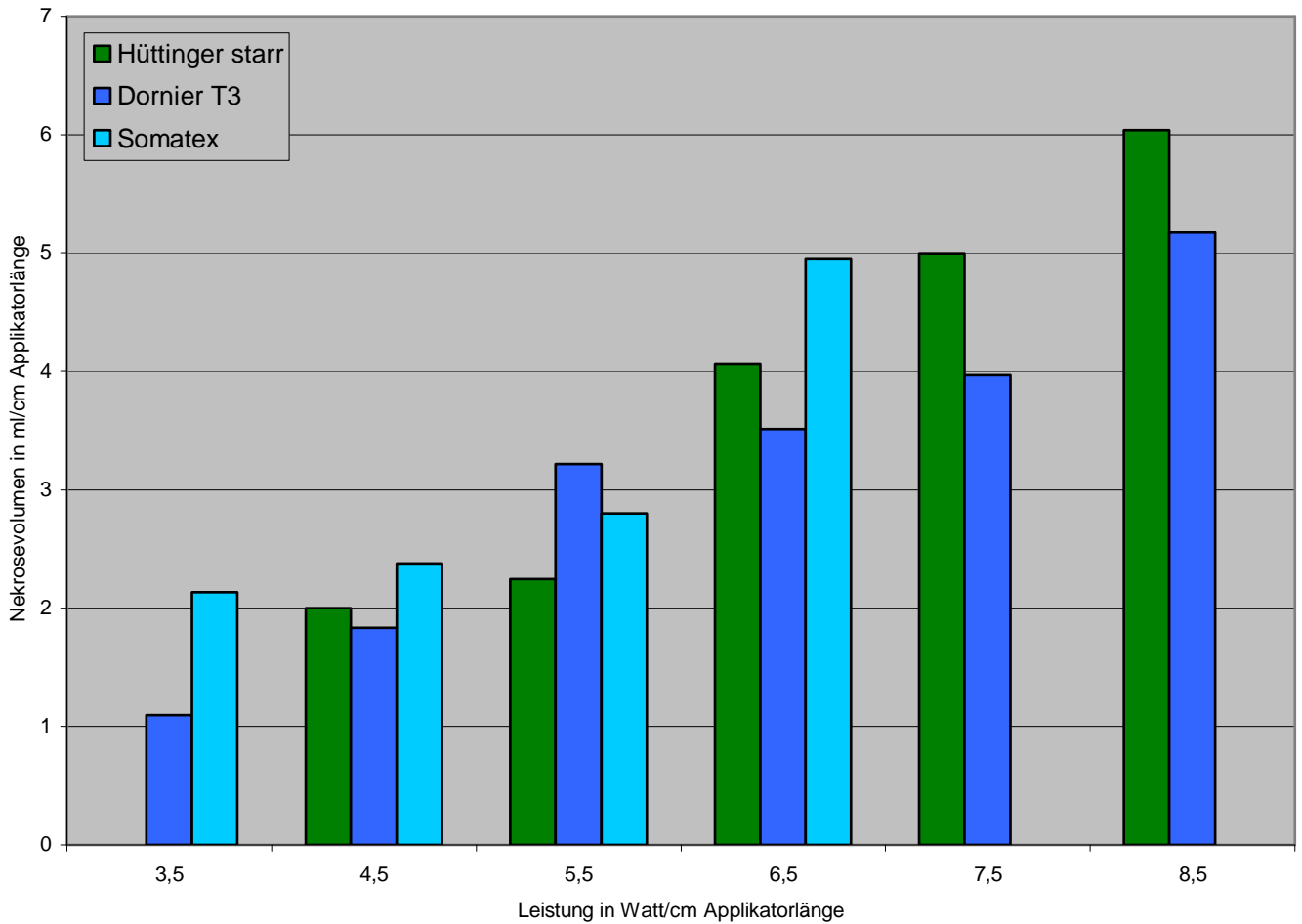


Diagramm 11: Vergleich der resultierenden Läsionsvolumen bei unterschiedlichen Laserleistungsstufen für die drei getesteten Fasern

Tabelle 1: Signifikanztestung der Differenz im Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge

Vergleich Nekrosevolumen/ cm Applikatorlänge bei 3,5 W/cm AL Somatex vs. Dornier	Students-T-Test p<0,001
Vergleich Nekrosevolumen/ cm Applikatorlänge bei 4,5 W/cm AL Somatex vs. Dornier	Students-T-Test p<0,001
Somatex vs. Hüttinger	p=0,021
Dornier vs. Hüttinger	p=0,12
Vergleich Nekrosevolumen/ cm Applikatorlänge bei 5,5 W/cm AL Somatex vs. Dornier	Students-T-Test p=0,0017
Somatex vs. Hüttinger	p=0,006
Dornier vs. Hüttinger	p<0,001
Vergleich Nekrosevolumen/ cm Applikatorlänge bei 6,5 W/cm AL Somatex vs. Dornier	Students-T-Test p<0,001
Somatex vs. Hüttinger	p=0,0017
Dornier vs. Hüttinger	p=0,04
Vergleich Nekrosevolumen/ cm Applikatorlänge bei 7,5 W/cm AL Dornier vs. Hüttinger	Students-T-Test p=0,0038
Vergleich Nekrosevolumen/ cm Applikatorlänge bei 8,5 W/cm AL Hüttinger vs. Dornier	Students-T-Test p=0,0057

Der T-Test zeigt signifikant größere Nekrosevolumina pro cm Applikatorlänge für die Somatexfaser gegenüber der Dornierfaser bei einer Abstrahlleistung von 3,5 W/cm AL, bei 4,5 W/cm AL und bei 6,5 W/cm AL. Gegenüber der Hüttingerfaser zeigt die Somatexfaser bei 5,5 W und 6,5 W/cm AL signifikant größere Nekrosevolumina/cm AL. Bei höheren Ausgangsleistungen von 6,5 W und 7,5 W sowie 8,5 W cm AL zeigt die Hüttinger- gegenüber der Dornierfaser signifikant größere Nekrosevolumina/cm AL.

3.6.2 Leistung vs. Gesamtnekrosevolumen

Bei einer Ausgangsleistung von 3,5 W/cm Applikatorlänge konnten nur durch die Fasern Dornier T3 und Somatex abgrenzbare Nekrosen induziert werden. Dabei war die durch die Somatex gesetzte Läsion um 132% größer (6,4 ml bei Somatexfaser vs. 2,75 ml bei Dornier T3).

Bei einer Ausgangsleistung von 4,5 W/cm Applikatorlänge betrug das Volumen der durch die Somatexfaser induzierten Läsion 7,13 ml. Dies war im Vergleich zur Dornier T3 – Faser (4,3 ml) ein Größenplus von 65% und im Vergleich zur Hüttingerfaser (5,0 ml) von 42%. Die durch die Hüttingerfaser erzielte Läsion war 16% größer als die der Dornier T3.

Bei einer Ausgangsleistung von 5,5 W/cm Applikatorlänge konnte die Somatexfaser Läsionen von 8,4 ml erzielen. Diese waren im Vergleich zur Dornier T3 – Faser (8,05 ml) um 5% und im Vergleich zur Hüttingerfaser (5,6 ml) um 50% größer. Die durch die Dornier T3 – Faser erzielten Nekrosevolumen pro cm Applikatorlänge waren gegenüber der Hüttingerfaser um 39% größer.

Bei einer Ausgangsleistung von 6,5 W/cm Applikatorlänge erreichte man mit der Somatexfaser Nekrosevolumen von 14,8 ml. Gegenüber der durch die Hüttingerfaser induzierten Läsionen von 10,1 ml bedeutete dies ein Größenplus von 33% und gegenüber der Dornier T3 – Faser (3,5 ml/cm Applikatorlänge) von 46%. Die durch die Hüttingerfaser gesetzten Nekrosevolumen waren im Vergleich zur Dornier T3 – Faser (8,8 ml) um 13% größer.

Ab einer Ausgangsleistung von 7,5 W/cm Applikatorlänge wurde durch die Somatexfaser der LPS – Alarm ausgelöst, so dass keine reguläre Nekroseinduktion mehr gewährleistet war. Die durch die Hüttingerfaser erzielten Läsionen hatten eine Größe von 12,5 ml, was im Vergleich zur Dornier T3 – Faser mit 10,3 ml ein Plus von 21% bedeutete.

Bei einer Ausgangsleistung von 8,5 W/cm Applikatorlänge wurden mit der Hüttingerfaser Läsionen von 15,1 ml und mit der Dornier T3-Faser von 12,9 ml erzielt (+17%).

Höhere Ausgangsleistungen wurden von keiner Faser toleriert.

Faservergleich bzgl. Gesamtnekrosevolumen

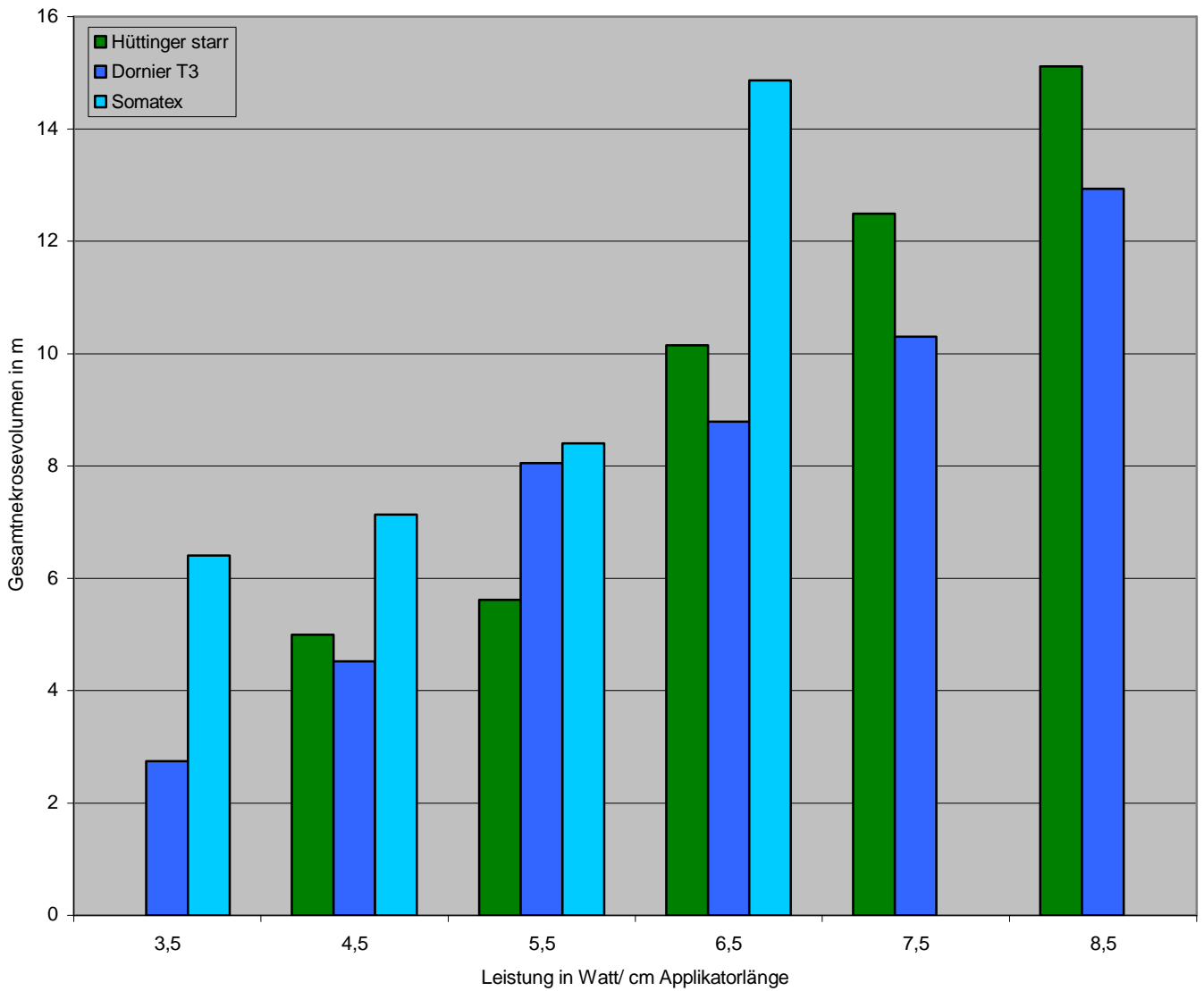


Diagramm 12: Vergleich der resultierenden Gesamtnekrosevolumen bei verschiedenen Ausgangsleistungen für die drei getesteten Fasertypen

Faservergleich bzgl. Gesamtnekrosevolumen

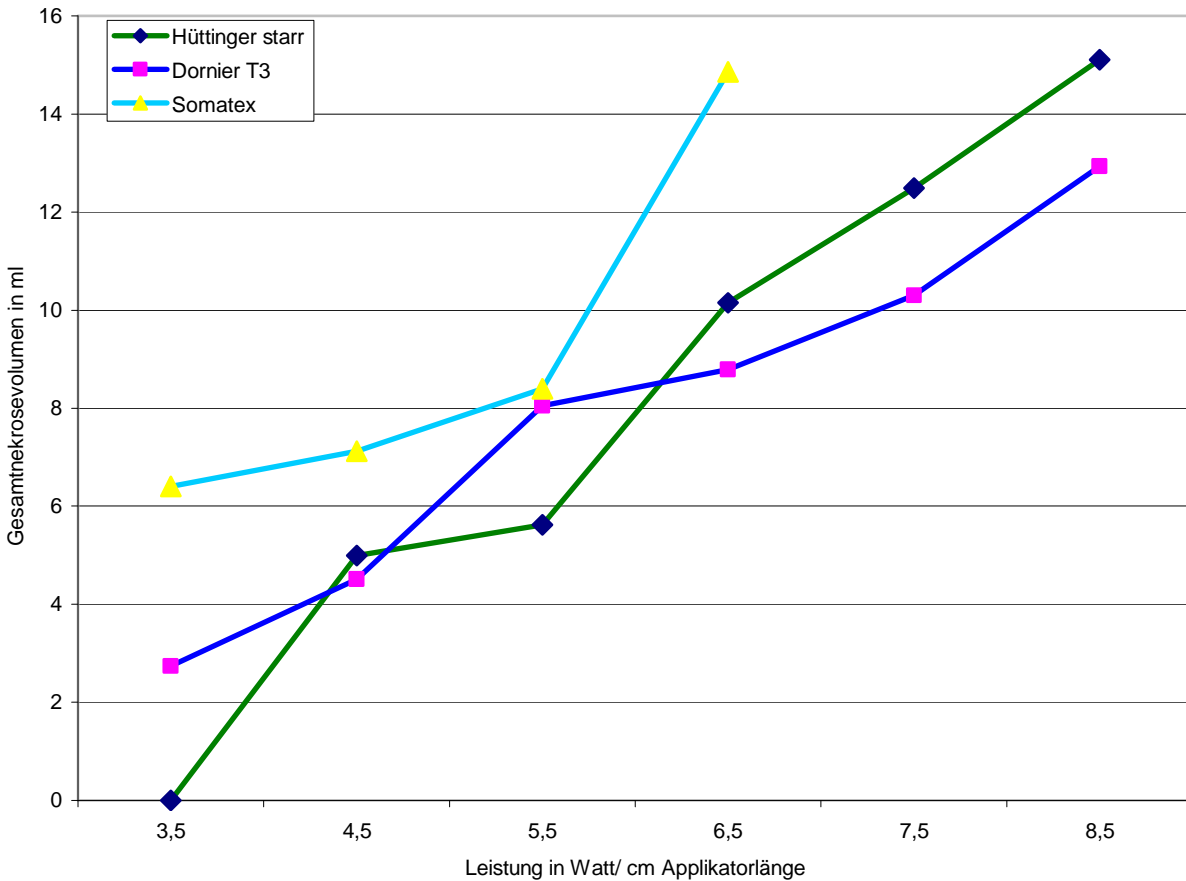


Diagramm 13: Ebenfalls Vergleich der Gesamtnekrosevolumen, hier in anderer Grafik, um „Energie-Läsionsvolumen-Kurven“ besser zu visualisieren

Tabelle 2: Signifikanztestung der Differenz im Gesamtnekrosevolumen bei verschiedenen Ausgangsleistungen

Vergleich Gesamtnekrosevolumen bei 3,5 W/cm Applikatorlänge	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p<0,001
Vergleich Gesamtnekrosevolumen bei 4,5 W/cm Applikatorlänge	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p<0,001
Somatex vs. Hüttinger	p<0,001
Dornier vs. Hüttinger	p=0,124
Vergleich Gesamtnekrosevolumen bei 5,5 W/cm Applikatorlänge	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p=0,279
Somatex vs. Hüttinger	p<0,001
Dornier vs. Hüttinger	p<0,001

Vergleich Gesamtnekrosevolumen bei 6,5 W/cm Applikatorlänge	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p<0,001
Somatex vs. Hüttinger	p<0,001
Dornier vs. Hüttinger	0,04
Vergleich Gesamtnekrosevolumen bei 7,5 W/cm Applikatorlänge	Students-T-Test
Dornier vs. Hüttinger	p=0,012
Vergleich Gesamtnekrosevolumen bei 8,5 W/cm Applikatorlänge	Students-T-Test
Hüttinger vs. Dornier	p=0,0057

Der T-Test zeigt signifikant größere Gesamtnekrosevolumina für die Somatexfaser gegenüber der Dornierfaser bei 3,5 W und 4,5 W sowie 6,5 W/cm AL, der Somatexfaser gegenüber der Hüttingerfaser bei 4,5 W und 5,5 W sowie 6,5 W/cm AL und der Hüttingerfaser gegenüber der Dornierfaser bei 6,5 bis 8,5 W/cm AL.

3.6.3 Leistung vs. Nekrosedurchmesser

Bei einer Ausgangsleistung von 3,5 W/cm Applikatorlänge konnten nur durch die Fasern Dornier T3 und Somatex abgrenzbare Nekrosen induziert werden. Dabei hatte die durch die Somatex gesetzte Läsion einen maximalen Nekrosedurchmesser von 2,0 cm, 37% größer als bei der Dornier T3 – Faser (1,46 cm).

Bei einer Ausgangsleistung von 4,5 W/cm Applikatorlänge betrug der maximale Durchmesser der durch die Somatexfaser induzierten Läsion 2,1 cm. Dies war im Vergleich zur Dornier T3 – Faser (1,67 cm) ein Größenplus von 26% und im Vergleich zur Hüttingerfaser (1,8 cm) von 17%. Die durch die Hüttingerfaser erzielte Läsion hatte einen 0,13 cm (+7%) größeren max. Durchmesser als die Dornier T3 - Faser.

Bei einer Ausgangsleistung von 5,5 W/cm Applikatorlänge konnte die Somatexfaser einen max. Läsionsdurchmesser von 2,23 cm erzielen. Dieser war im Vergleich zur Dornier T3 – Faser (2,11 cm) um 6% und im Vergleich zur Hüttingerfaser (1,92 cm) um 16% größer. Der durch die Dornier T3 – Faser erzielte max. Nekrosedurchmesser war gegenüber der Hüttingerfaser um 10% größer.

Bei einer Ausgangsleistung von 6,5 W/cm Applikatorlänge erreichte man mit der Somatexfaser max. Nekrosedurchmesser von 2,4 cm. Gegenüber der durch die Hüttinger- und Dornier T3 - Faser induzierten max. Durchmesser (je 2,2 cm) bedeutete dies ein Größenplus von 9%

Ab einer Ausgangsleistung von 7,5 W/cm Applikatorlänge wurde durch die Somatexfaser der LPS – Alarm ausgelöst, so dass keine reguläre Nekroseinduktion mehr gewährleistet war. Die durch die Hüttingerfaser erzielten Läsionen hatten einen max. Durchmesser von 2,44 cm, was im Vergleich zur Dornier T3 – Faser (2,24 cm) ein Plus von 9% bedeutete.

Bei einer Ausgangsleistung von 8,5 W/cm Applikatorlänge wurden mit der Hüttingerfaser max. Durchmesser von 2,6 cm und mit der Dornier T3 – Faser von 2,46 cm erzielt (+6%).

Höhere Ausgangsleistungen wurden von keiner Faser toleriert.

Die maximalen Nekrosedurchmesser bei verschiedenen Ausgangsleistungen für die getesteten Applikatoren sind in Diagramm 14 graphisch dargestellt.

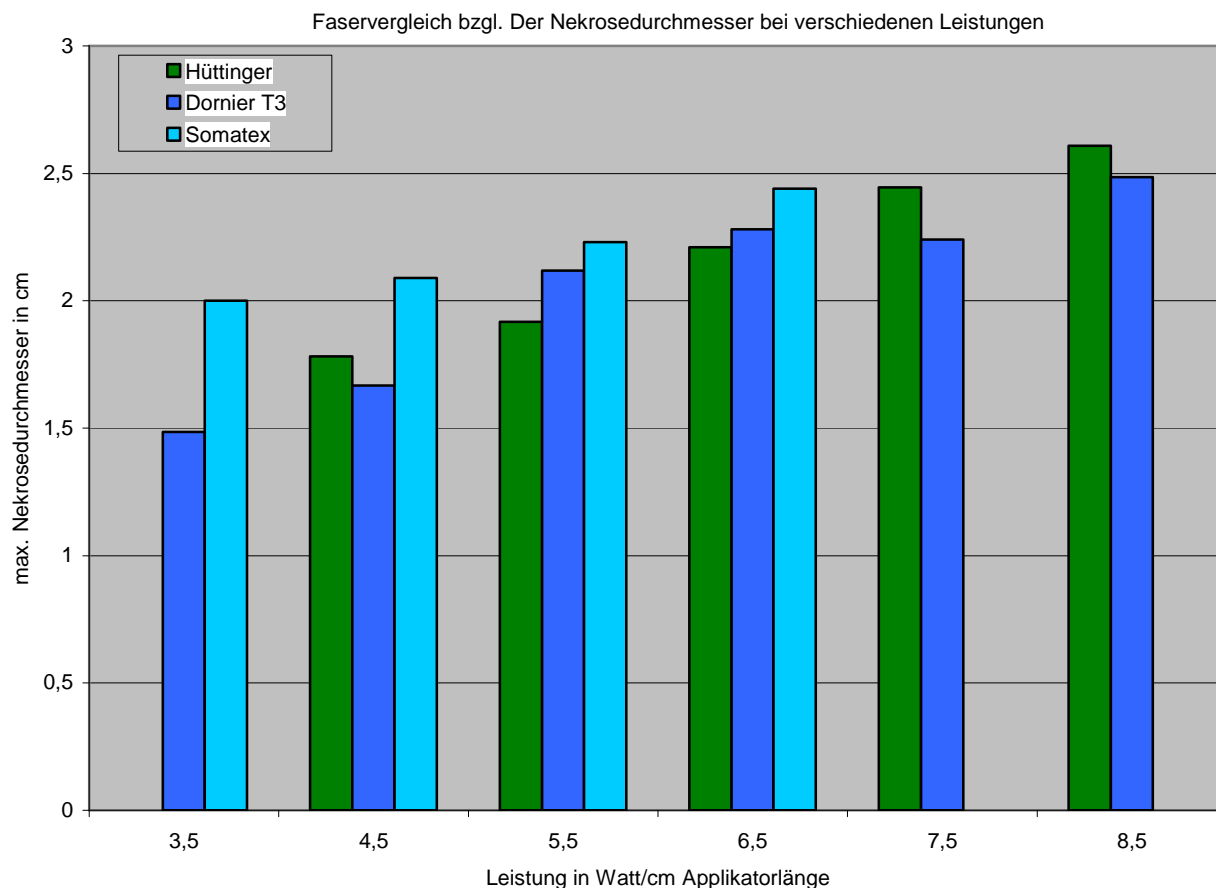


Diagramm 14: Vergleich der maximalen Nekrosedurchmesser bei verschiedenen Laserleistungen

Tabelle 3 : Signifikanztestung der Differenzen beim Nekrosedurchmesser

Vergleich Nekrosedurchmesser bei 3,5 W/cm AL	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p<0,001
Vergleich Nekrosedurchmesser bei 4,5 W/cm AL	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p<0,001
Somatex vs. Hüttinger	p<0,001
Dornier vs. Hüttinger	p=0,011
Vergleich Nekrosedurchmesser bei 5,5 W/cm AL	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p=0,049
Somatex vs. Hüttinger	p=0,035
Dornier vs. Hüttinger	p=0,058

Vergleich Nekrosedurchmesser bei 6,5 W/cm AL	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p<0,001
Somatex vs. Hüttinger	p<0,001
Dornier vs. Hüttinger	p=0,39

Vergleich Nekrosedurchmesser bei 7,5 W/cm AL	Students-T-Test
Dornier vs. Hüttinger	p=0,014

Vergleich Nekrosedurchmesser bei 8,5 W/cm AL	Students-T-Test
Hüttinger vs. Dornier	p=0,019

Der Test zeigt, dass die Somatexfaser von 3,5 W bis 6,5 W/cm AL gegenüber den Konkurrenzfasern signifikant größere radiale Nekrosedurchmesser induziert. Bei 7,5 W und 8,5 W/cm AL sind die Nekrosedurchmesser der Hüttingerfaser gegenüber der Dornierfaser signifikant größer.

3.6.4 Leistung vs. Nekroselänge

Bei einer Ausgangsleistung von 3,5 W/cm Applikatorlänge konnten nur durch die Fasern Dornier T3 und Somatex abgrenzbare Nekrosen induziert werden. Dabei hatte die durch die Somatex gesetzte Läsion eine maximale Nekroselänge von 3,06 cm, 26% länger als bei der Dornier T3 – Faser (2,43 cm).

Bei einer Ausgangsleistung von 4,5 W/cm Applikatorlänge betrug die maximale Länge der durch die Somatexfaser induzierten Läsion 3,11 cm. Dies war im Vergleich zur Dornier T3 – Faser (3,09 cm) ein Größenplus von 0,5% und im Vergleich zur Hüttingerfaser (3,02 cm) von 3%. Die durch die Dornier T3 - Faser erzielte max. Länge war im Vergleich mit der Hüttingerfaser um 2% größer.

Bei einer Ausgangsleistung von 5,5 W/cm Applikatorlänge konnte die Dornier T3 – Faser eine max. Läsionslänge von 3,45 cm erzielen. Diese war im Vergleich zur Somatexfaser (3,22 cm) um 7% und im Vergleich zur Hüttingerfaser (2,89 cm) um 19% größer. Die durch die Somatexfaser erzielte maximale Nekroselänge war gegenüber der Hüttingerfaser um 11% größer.

Bei einer Ausgangsleistung von 6,5 W/cm Applikatorlänge erreichte man mit der Somatexfaser eine maximale Nekroselänge von 4,8 cm. Gegenüber der Hüttingerfaser (4 cm) bedeutete dies ein Längenplus von 20% und gegenüber der Dornier T3 – Faser (3,6 cm) von 33%. Die maximale Läsionslänge durch die Hüttingerfaser war im Vergleich zur Dornier T3 -Faser 11% größer.

Ab einer Ausgangsleistung von 7,5 W/cm Applikatorlänge wurde durch die Somatexfaser der LPS – Alarm ausgelöst, so dass keine reguläre Nekroseinduktion mehr gewährleistet war. Die durch die Hüttingerfaser erzielten Läsionen hatten eine maximale Länge von 3,98 cm, was im Vergleich zur Dornier T3 – Faser (3,92 cm) ein Plus von 1,5% bedeutete.

Bei einer Ausgangsleistung von 8,5 W/cm Applikatorlänge wurden mit der Hüttingerfaser maximale Längen von 4,27 cm und mit der Dornier T3 – Faser von 4,07 cm erzielt (+5%).

Höhere Ausgangsleistungen wurden von keiner Faser toleriert.

Die maximalen Nekroselängen bei verschiedenen Ausgangsleistungen für die getesteten Applikatoren sind in Diagramm 15 graphisch dargestellt.

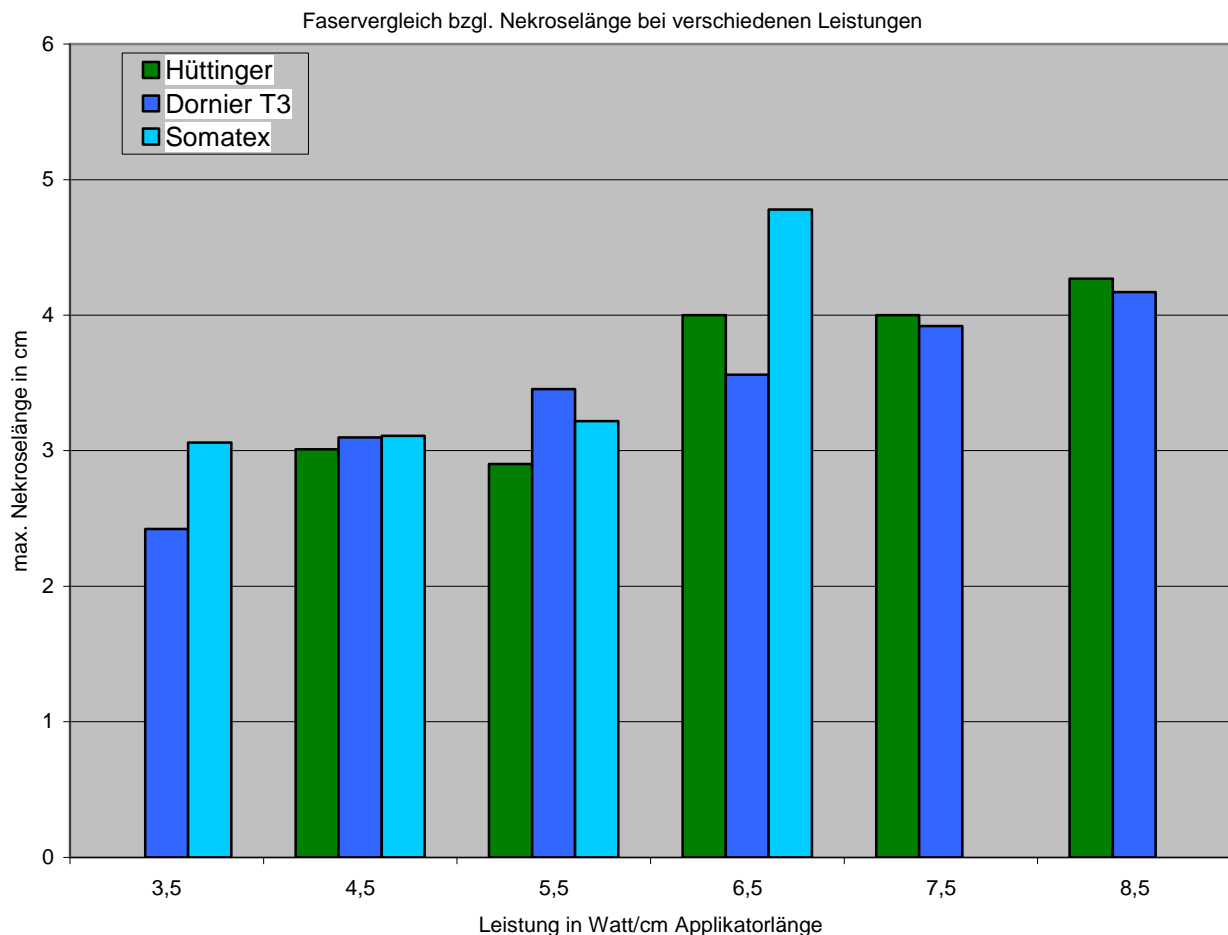


Diagramm 15: Vergleich der maximalen Nekroselänge bei verschiedenen Laserleistungen

Tabelle 4: Signifikanztestung der Differenzen bei der Nekroselänge bei verschiedenen Ausgangsleistungen

Vergleich Nekroselänge bei 3,5 W/cm AL	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p<0,001
Vergleich Nekroselänge bei 4,5 W/cm AL	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p=0,83
Somatex vs. Hüttinger	p=0,35
Dornier vs. Hüttinger	p=0,41
Vergleich Nekroselänge bei 5,5 W/cm AL	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p=0,009
Somatex vs. Hüttinger	p=0,0019
Dornier vs. Hüttinger	p<0,001
Vergleich Nekroselänge bei 6,5 W/cm AL	Students-T-Test
Somatex vs. Dornier	p<0,001
Somatex vs. Hüttinger	p=0,0002
Dornier vs. Hüttinger	p=0,003
Vergleich Nekroselänge bei 7,5 W/cm AL	Students-T-Test
Dornier vs. Hüttinger	p=0,54
Vergleich Nekroselänge bei 8,5 W/cm AL	Students-T-Test
Hüttinger vs. Dornier	p=0,14

Der Test zeigt eine signifikant größere Längsausdehnung der Nekrose bei der Somatexfaser gegenüber der Dornierfaser bei 3,5W und 6,5 W/cm AL sowie der Somatexfaser gegenüber der Hüttingerfaser bei 6,5 W/cm AL. Dornierfaser und Hüttingerfaser zeigen bzgl. der Nekroselängsausdehnung bei 7,5 W und 8,5 W/cm AL keine signifikanten Differenzen.

4 Diskussion

Bei der Entwicklung neuer interventionell - onkologischer Therapieformen wurde insbesondere auf lokale Therapien gesetzt, wie z.B. thermische oder chemische Tumorablation. Deren Charakteristik ist die hohe Zuverlässigkeit bei vollständiger Destruktion lokaler Tumoren. Da viele Tumoren in vorgeschädigtem Leberparenchym mit reduzierter Leberfunktion entstehen, dürfen alle Therapieverfahren mit dem Ziel einer Tumorzellzerstörung die funktionelle Reservekapazität der Leber nicht limitieren, um ein terminales Organversagen möglichst lange hinauszuzögern.

Die LITT ist eine minimal invasive Technik der Tumorbehandlung. Sie ist besonders für Patienten von Interesse, die der chirurgischen Intervention nicht zugänglich sind. Im Fall von Lebermetastasen, besonders bei Befall mit multiplen Metastasen in beiden Leberlappen, wo eine Leberteileresektion nicht möglich ist, stellt diese Behandlungsmöglichkeit eine gute Therapieoption dar.

Ergebnisse zahlreicher Studien zeigen, dass minimal invasive Behandlungstechniken, insbesondere die Laserablation, sehr effektive Ergebnisse in der Behandlung primärer und sekundärer Lebertumoren erzielen. Dabei werden bei Metastasen bis 2 cm Durchmesser in 64 – 100 % der Fälle Nekrosen ohne Residualtumorgewebe dokumentiert, bei Metastasen zwischen 2 und 3 cm Durchmesser in 28% (mit ungekühlten Applikatoren) – 71% (mit gekühlten Applikatoren) der Fälle [4, 20, 27, 28, 32, 33, 42, 44, 53, 65, 66, 68, 72].

Die mittlere kumulative Überlebensrate der Patienten mit Lebermetastasen nach LITT liegt zwischen 26,7 und 48 Monaten, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensdaten bei Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms und anderen Primärtumoren dokumentiert werden konnte. [26, 27, 32, 42, 53, 68, 69, 72, 73].

Die in den Veröffentlichungen beschriebenen Techniken der Laseranwendung lassen keinen einheitlichen Standard erkennen.

Vogl beschrieb in einer Übersichtsarbeit zur LITT im Deutschen Ärzteblatt, dass neben Mono-Applikator-Anwendungen auch Multi-Applikator-Anwendungen zum Einsatz kommen, wobei bis zu vier Laserapplikatoren simultan in eine große oder mehrere kleine Metastasen eingebracht werden. Auch hinsichtlich der angewandten Expositionszeiten (15 bis 25 Minuten) und der eingesetzten Laserleistung gibt es keine Standards. Generell konnte mit der Einführung

gekühlter Applikationssysteme die Größe der Nekrosen signifikant erhöht werden [28,29].

Ziel der LITT sollte es sein in möglichst kurzer Expositionszeit ausreichend große Nekrosen zu induzieren, dabei vitales umliegendes Gewebe zu schonen sowie maximale Sicherheit für den Patienten zu gewährleisten. Die Richtlinie eines tumorfreien Randes von mindestens 1 cm, laut Cady et al. [95], haben Scheele et al. [94] zumindest für die Resektion von Metastasen in Frage gestellt. In ihren Arbeiten zeigten sich im Langzeitverlauf keine unterschiedlichen Überlebensraten bei Patienten mit tumorfreien Resektionsrändern von unter 4 mm, 5-9 mm und mehr als 10 mm.

Die Kenntnis über die Ausdehnung der Nekrose in axialer und radialer Richtung für den jeweils genutzten Laserapplikator spielt unabhängig von der Frage der Größe des tumorfreien Ablationsrandes die wesentliche Rolle für den Erfolg der LITT. Durch anatomisch ungünstige Lage eines Lebermalignoms, z. B. kapselnah, zwerchfellnah oder an großen Lebergefäßen, kann es zu Erschwernissen oder gar Komplikationen während der Intervention kommen. Besonders hier ist die Kenntnis über die Geometrie der durch die jeweilige Laserfaser induzierten Nekrose notwendig.

In der Nähe großer Gefäße können Teile von Tumorgewebe den Hitzeprozess überleben, obwohl die Gesamtenergiemenge suffizient für eine totale Tumorzerstörung gewesen wäre [28, 29]. Die Einstellung der LITT-Parameter ist daher abhängig von der Lage des Applikators in Bezug auf die Metastase, der Nachbarschaft zu portalen und venösen Gefäßen, die zu Wärmeverlust durch Konduktion führen und abhängig von der Nähe zu Nachbarorganen wie Magen und Niere.

In Analogie zu den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen über LITT im gesunden Lebergewebe zeigte sich in unseren Versuchsreihen, dass eine Steigerung der applizierten Energie zu einer Zunahme der Läsionsvolumina bei allen getesteten Laserfasern führte.

Im Gegensatz zu den Arbeiten von Matthewson et al. [5] und Germer et al. [91] zeigte sich bei uns bis zur Materialbelastungsgrenze kein Plateaueffekt in den Energie-Läsionsvolumen-Kurven der einzelnen Fasern, was möglicherweise daran lag, dass die Differenz zwischen den jeweiligen Ausgangsleistungen mit 1 Watt/ cm Applikatorlänge zu groß gewählt war.

Im Rahmen der von uns applizierten Ausgangsleistungen konnten die Läsionsvolumina um bis zu 480% gesteigert werden (für Dornier T3 von 2,7 ml

bei 3,5 W/cm Applikatorlänge auf 13 ml für 8,5 W/ cm Applikatorlänge). Mit der Hüttingerfaser konnte die Läsion im Schnitt um 300% vergrößert werden (von 5 ml auf 15 ml), mit der Somatexfaser um 235% (von 6,4 ml auf 15 ml). Das zeigt, dass die Energie-Läsionsvolumen-Kurven für die einzelnen Fasertypen sehr different sind und nur ein „online monitoring“ eine sichere LITT gewährleisten kann.

Pech et al. postulierten in ihrer Arbeit über Systemkonstanz und Energieverteilung bei LITT eine Laserung mit 25 Watt Gesamtabstrahlleistung über 20 min. in der Rinderleber (in vitro) [35]. Die Kühlung erfolgte mittels geschlossenem 9F Power-Laser-Set von Somatex. Derart hohe Gesamtabstrahlleistungen konnten wir mit dem offenen Mikrokathetersystem nicht erreichen. Nach Pech betragen die Leistungen für Dornier T3 und Hüttinger Mikrodom 10 Watt pro cm Applikatorlänge, während die Faserbelastungsgrenze in unseren Versuchen bei 8,5 Watt/ cm Applikatorlänge für beide Fasertypen lag. Für die Somatexfaser errechnet sich eine Leistung von 8,3 Watt/cm Applikatorlänge (Faserbelastungsgrenze in unserer Arbeit 6,5 W/ cm Applikatorlänge). Dabei erwähnt Pech bei höheren Ausgangsleistungen und längerer Applikationsdauer noch nicht einmal das Auftreten von Applikatordefekten oder Auslösen des LPS-Alarmes. Dies weist auf einen deutlichen Vorteil bezüglich des Arbeitens mit höheren Gesamtabstrahlleistungen bei Verwendung eines geschlossenen Kühlsystems gegenüber dem offenen Kühlsystem hin.

Auch bezüglich der Ausdehnung der Koagulationszonen übertreffen die in Pechs Arbeit erzielten Maximalwerte unsere, mit einem offenen System erreichten Werte, deutlich. Hier konnten wir für die Dornier T3 Nekrosegrößen von maximal 25 mm radial und 41 mm axial (Pech: 30 x 48 mm), für die Hüttinger Mikrodom 26 mm radial und 43 mm axial (Pech: 33 x 40 mm) und für die Somatex Somaflex Diffusor 24 mm radial und 48 mm axial (Pech: 31 x 49 mm) erzielen.

Daraus resultieren Gesamtnekrosevolumina für die Somatexfaser von 14,9 ml (Pech: 24,7 ml), für die Hüttingerfaser von 15,1 ml (Pech: 22,8 ml) und für die Dornier T3 von 12,9 ml (Pech: 22,6 ml).

Somit konnte lediglich für die durch Hüttinger Mikrodom gesetzte Nekrose in axialer Ausdehnung ein minimal größerer Wert erzielt werden als in Pechs Studie. Bei der Möglichkeit größerer einsetzbarer Ausgangsleistungen sowie etwas längerer Applikationsdauer sind alle Nekrosevolumina in Pechs Arbeit größer als die unseren. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Verwendung eines offenes Kühlsystems bei der LITT nicht zur erhofften Vergrößerung der

Nekrose führt. Theoretisch stünde durch Einsatz des offenen Systems mehr innergewebliche Flüssigkeit zum Erhitzen und zum Transport der Wärme zur Verfügung, was zu einer Vergrößerung des Koagulationsvolumens führen sollte. Anscheinend wird dieser Effekt aber durch die geringere maximale Gesamtausgangsleistung (Faserbelastungsgrenze), welche durch die uneffizientere Kühlung bedingt ist, nutzlos. Die alternative Anwendung eines offenen Kühlsystems am Patienten drängt sich daher, zumindest für die LITT in der Leber, nicht auf.

Beim Einsatz der LITT von z.B. Lungenrundherden, wo der transkutane Zugangsweg möglichst klein gehalten werden sollte, um die Gefahr eines Pneumothorax zu verringern, kann die Verwendung eines offenen Kühlsystems allerdings eine sicherere Alternative darstellen. Der Außendurchmesser des Microcath-Systems beträgt 5,5 F, der des Somatex Power Cooler –Systems 9 F. Auch Hosten et al. bemerkten in ihrer Arbeit zum miniaturisierten Applikator [38] eine Differenz im maximalen Nekrosevolumen von etwa 17% (24 ml Mikrokatheter vs. 29 ml Power Cooler System) zu Gunsten des geschlossenen Kühlsystems. Dabei wurde in einer kalten, nicht perfundierten Rinderleber 20 Minuten mit einer Kühlrate von 45 ml/h und einer Ausgangsleistung von 15 Watt (am Fibertom), was aus eigenen Erfahrungen einer wesentlich geringeren Leistung am Streukörper (Kontrolle mit MyTest-Gerät) entspricht, gelasert. Das dort mit einer Dornier T3 induzierte Nekrosevolumen lag bei 24 ml unter Verwendung der Ellipsoidvolumenformel wie in unserer Arbeit. Dieser Wert liegt 86 % über meinen maximal erzielten Nekrosevolumen (12,9 ml) nach 15 Minuten für T3 Fasern. Die würde bedeuten, dass die Nekrosegröße nach 15 Minuten überproportional zur Applikationsdauer zunimmt und eine maximale Nekroseausdehnung zu dieser Zeit noch nicht annähernd erreicht ist. Dies sollte in weiteren Arbeiten untersucht werden. Leider gibt es in den Vergleichsarbeiten keine Angaben über die Ausgangstemperatur des Lebergewebes, denn unklar bleibt warum bei Hosten et al. bei LITT mit Dornier T3-Faser und Power Cooler über 20 min. mit 15 W eine ca. 29 ml große Nekrose induziert wird während bei Puls et al. mit gleichem Material und Applikationsdauer eine Nekrose von nur 22,6 ml induziert wird obwohl die Abstrahlleistung 10 W mehr betrug (25W über 20 min.).

In meinen Versuchsreihen konnten die größten maximalen Koagulationsvolumina mit der Somatexfaser (14,9 ml) und mit der Hüttingerfaser (15,1 ml) erzielt

werden. Beide lagen damit signifikant ($p < 0,01$) und etwa 15 % über den maximalen Nekrosegrößen, die mit der Dornier T3 – Faser (12,9 ml) erreicht wurden.

Hinsichtlich der maximal tolerierten Ausgangsleistung gab es keine signifikanten Unterschiede. Während die Somatexfasern 19,5 Watt Ausgangsleistung über 15 Minuten unbeschadet applizierten, konnten bei Dornier T3- und Hüttingerfasern 21 Watt Ausgangsleistung über 15 Minuten ohne Defekte toleriert werden. Diese Werte bewegen sich auch im Rahmen der Herstellerangaben.

Bezüglich der Ausbreitungsgeometrie der Nekrosen fiel auf, dass die Somatexfaser im Bereich des maximalen Toleranzbereiches eine signifikant größere Längsausbreitung (Ausbreitung in Faserrichtung) der Nekrose erreicht, nämlich 4,8 cm im Vergleich zu 4,2 cm für die Dornier T3- und Hüttingerfaser. Dies entspricht einem Längenplus von 15%. Gerade bei größeren Lebermetastasen würde sich daher der Einsatz der Somatexfaser Somaflex Diffusor anbieten, gegebenenfalls als Multiapplikatoranwendung. Andererseits sollte bei kapsel- oder zwerchfellnaher Lage der Metastase eher auf eine der beiden anderen Fasern zurückgegriffen werden, um etwaige Komplikationen zu verhindern.

Bezüglich des Nekrosedurchmessers (Ausbreitung senkrecht zur Faser) zeigen sich signifikante Größenvorteile der Hüttingerfaser gegenüber der Dornierfaser bei 7,5 W/cm AL (2,4 cm vs. 2,2 cm) und 8,5 W / cm AL (2,6 cm vs. 2,4 cm). Bei 6,5 W/ cm AL ist der Nekrosedurchmesser der Somatexfaser (2,4 cm) signifikant größer als bei den beiden Konkurrenten (je 2,2 cm). Somit bieten sich auch hier die Somatexfaser und die Hüttingerfaser für die LITT größerer Metastasen an.

Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass die Dornier T3-Faser bei den höheren Leistungsstufen signifikant kleinere Nekrosen induziert was vorwiegend am geringeren Nekrosedurchmesser liegt. Im Bereich der max. Faserbelastbarkeit zeigen sich die Hüttinger- und die Somatexfaser gleichwertig, sodass hier ökonomische Gründe zur Bevorzugung einer Faser in den Vordergrund rücken können.

Die von uns im in vitro Versuch ermittelten Absolutwerte der Koagulationszonen können nur als Anhaltspunkte herangezogen werden, da die Kühleffekte durch die Gewebperfusion in vivo zu signifikanten Verminderungen der Koagulationszone führen können. Andererseits hat die in vivo Leber bereits zu Beginn der Laserung eine Temperatur von circa 37°, die von uns verwendete explantierte Rinderleber jedoch nur 9°, sodass ein Großteil der applizierten Energie zum

Erreichen einer in vivo – Organtemperatur verbraucht wird. Die in vivo erzielbaren Nekrosen könnten daher auch größer sein als die in vitro erzielten. Auch die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Nekrose im thermosensitiveren Tumorgewebe kann sich von den Versuchen im gesunden Lebergewebe unterscheiden.

In welchem Ausmaß die LITT-induzierte Nekrosegröße in tumorösem Gewebe von der in gesundem Gewebe abweicht, wäre ebenfalls ein interessanter Aspekt, der in weiteren Studien geklärt werden könnte.

Einige Autoren sehen die Möglichkeit, dass die mittels der Volumenformel für Ellipsoide errechneten Werte im Vergleich zu in vivo erreichbaren Volumen zu klein sind, da die Läsionen in Längsachse eher einem Oval ähneln. Für größere in vivo Nekrosen spricht auch, dass die Abtötung von Zellen bereits einsetzt, bevor die Eiweißgerinnung eine Hellfärbung erreicht, welche in vitro die Nekrosegrenze definiert [38].

Nach Vorstellung der Bundesärztekammer sollte man bei dem Einsatz der LITT zur Überlebenszeit verlängernden Versorgung inoperabler Metastasen, die jedoch klinisch asymptomatisch sind, stets die Prognose der Grunderkrankung in die Entscheidung einfließen lassen. Grundsätzlich fragwürdig wäre demnach die LITT bei Lebermetastasen eines Mamma-, Pankreas- oder Lungenkarzinoms aufgrund einer infausten Prognose. Auch die übrigen lokal destruierenden Therapieverfahren unterliegen dieser Leitlinie.

Bei inoperablen, klinisch asymptomatischen Lebermetastasen von prognostisch günstigeren Tumorentitäten wie dem kolorektalen Karzinom oder Lokalrezidiven eines Leberkarzinoms stellt die LITT generell eine gute Therapieoption dar.

Des Weiteren sieht die Bundesärztekammer den Einsatz der LITT als Ultima Ratio bei denjenigen Fällen tumoröser Metastasierung gerechtfertigt bei denen nach erfolgloser Anwendung aller etablierter Behandlungsoptionen palliative Maßnahmen unausweichlich sind (z.B. Schmerzindikation, bei Kopf-Hals-Tumoren, Ikterus bei Lebermetastasen).

Generell soll eine solche Behandlung prospektiv in einem Register dokumentiert werden [57].

4.1 **Schlussfolgerungen**

- Unter Verwendung eines offenen Kühlsystems konnten bis zur von den Herstellern angegebenen Faserbelastungsgrenzen reproduzierbare Nekrosen induziert werden.
- Eine Überschreitung der maximal empfohlenen Ausgangsleistung führte bei allen drei Fasern zur Destruktion des Applikators.
- Offene Kühlsysteme führen im Vergleich zu geschlossen gekühlten Systemen zu kleineren Nekrosen.
- Im Bereich der maximal tolerierbaren Ausgangsleistung erreicht man mit der Somatexfaser und der Hüttinger Mikrodom-Faser (inzwischen Trumpf-Mikrodom) signifikant größere Nekrosevolumina als mit der Dornier T3-Faser. Dabei ist die Hüttingerfaser aufgrund der kürzeren aktiven Länge die effizientere Faser.
- Der Verlauf der Energie-Läsionsvolumen-Kurven ist nicht linear, somit ist ein „online monitoring“ unabdingbar.

5 Literaturverzeichnis

1. Schmailzl KJG. *Harrisons Innere Medizin*, 13. Auflage, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien, Oxford 1995; 1753.
2. Bremer C, Kreft G, Roggan A, Filler T, Reimer P. Ex Vivo Evaluation of Novel Miniaturized Laser-Induced Interstitial Thermotherapy Applicators for Effective Small Volume Tissue Ablation. *Invest Radiol* Vol 2001 (36); 6: 327-334.
3. Isbert CM. Laserinduzierte Thermotherapie zur Behandlung von Lebermetastasen – Korrelation magnetresonanztomographischer und histomorphologischer Befunde in vivo im zeitlichen Verlauf. *Med. Dissertation* 1997, Freie Universität Berlin.
4. Dodd et al.. Minimally Invasive Treatment of Malignant Hepatic Tumors: A Threshold of a Major Breakthrough. *RadioGraphics* 2000; 20: 9-27.
5. Matthewson K, Coleridge-Smith P, O`Sullivan JP, Northfield TC, Bown SG. Biological effects of intrahepatic neodymium:YAG laser photocoagulation in rats. *Gastroenterology* 1987; 93: 550-557.
6. Hashimoto D, Takami M, Idezuko Y. In depth radiation therapy by YAG laser for malignant tumors in the live under ultrasonic imaging. *Gastroenterology* 1985; 88: 1663.
7. Steger AC, Lees WR, Walmsley K, Bown SG. Interstitial laserhyperthermia: a new approach to local destruction of tumors. *BMJ* 1989; 299: 362-365.
8. Greenway B. Hepatic metastases from colorectal cancer: Resection or not. *Br J Surg* 1988; 75: 513-519.
9. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 434: 1405-1410.

10. Hughes K, Simon R, Adson MA. Registry of hepatic metastases: resection of the liver for colorectal carcinoma metastases – a multi-institutional study for indications of resection. *Surgery* 1988; 103: 278-288.
11. Ringe B, Bechstein WO, Raab R. Leberresektion bei 157 Patienten mit colorectalen Metastasen. *Chirurg* 1990; 61: 272-279.
12. Westra A, Dewey WC. Heat shock during the cell cycle of chinese hamster cells in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1971; 467-477.
13. Bown SG. Phototherapy of tumors. *World J Surg* 1983; 7: 700-709.
14. Gerweck LE. Effect of microenvironmental factors on the response of cells to single and fractionated heat treatments. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982; 61: 19-26.
15. Bhuyan BK. Kinetics of cell kill by hyperthermia. *Cancer Res* 1979; 39: 2277-2282.
16. Vogl TJ, Weinhold N, Muller P, Phillip C, Roggan A, Mack MG, Balzer JO, Eichstadt H, Blumhardt G, Lobeck H, Felix R. Early clinical experiences with MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver metastases in preoperative care. *Fortschr Röntgenstr* 1996; 164 (5): 413-421.
17. Muralidharan V, Christophi C. Interstitial laser thermotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001; 76: 73-81.
18. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R, Schmidt K. Surgical resection of colorectal liver metastases: gold standard for solitary and completely resectable lesions. *Swiss Surg* 1996;(Suppl 4): S4-17.
19. Zuber-Jerger I, Geissler M, Spangenberg HC, et al. Lokale Ablationsverfahren als Ergänzung der Therapie maligner Leberläsionen *Z Gastroenterol* (2004) 42: 31-38

20. Fiedler VU, Schwarzmaier HJ, Eickmeyer F, Müller FP, Schoepp C, Verreet PR. Laser-induced interstitial thermotherapy of liver metastases in an interventional 0.5 Tesla MRI system: Technique and first clinical experiences. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 729-737.
21. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J et al. Hemangiomatic metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis in 1541 necropsies. *J Pathol* 1986; 150: 195-203.
22. Schulze PC, Kahn T, Harth T, Schober R. Correlation of neuropathologic findings and phase-based MRI temperature maps in experimental laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). *J Magn Reson Imaging* 1998; 8: 115-120.
23. Puls R, Hosten N, Stroszczyński C, Kreißig R, Gaffke G, Felix R. Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT): Anwendung runder und spitzer Laserapplikationssysteme – erste Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* 2001; 173: 263-265.
24. Reither K, Wacker F, Ritz JP, Isbert C, Germer CT, Roggan A, Wendt M, Wolf KJ. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen in einem offenen 0,2T MRT. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 175-178.
25. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, Marrero AM, Prasad M, Blumgart LH, Brennan MF. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938-946.
26. Vogl TJ, Mack MG, Roggan A. Magnetresonanztomographisch gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen. *Dt Ärztebl* 2000; 97: A2386-2391 [Heft 37].
27. Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Roggan A, Eichler K, Engelmann K, Zangos S. Perkutane interstitielle Thermotherapie maligner Lebertumoren. *Fortschr Röntgenstr* 2000; 172: 12-22.

28. Filler TJ, Bremer C, Peuker ET, Bankert J, Kreft G, Reimer P. Pathomorphologie der laserinduzierten interstitiellen Tumor-Thermotherapie an der Leber. *Radiologe* 2001; 41(2): 181-186.
29. Mack MG, Straub R, Eichler K, Roggan A, Böttger M, Woitaschek D, Vogl TJ. MR-guided laser-induced thermotherapy in recurrent extrahepatic abdominal tumors. *Eur Radiol* 2001; 11: 2041-2046.
30. Mack MG, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Zangos S, Roggan A, Woitaschek D, Böttger M, Vogl TJ. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* 2001; 26: 369-374.
31. Goslin R, Steele GJr, Zamcheck N, et al. Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 749-754.
32. Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Zangos S., Woitascheck D, Eichler K, Engelmann K. Thermische Ablation von Lebermetastasen: Aktueller Stand und Perspektiven. *Radiologe* 2001; 21: 49-55.
33. Vogl TJ, Weinhold N, Müller P, Mack M, Scholz W, Phillip C, Roggan A, Felix R. MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver metastases: Clinical evaluation. *Röntgenpraxis* 1996; 49: 161-168.
34. Vogl TJ, Müller P, Hirsch H, Phillip C, Hammerstingl R, Böttcher H, Riess H, Beuthan J, Felix R. Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) von Lebermetastasen unter MRT-Kontrolle: Prospektive Ergebnisse eines optimierten Therapieverfahrens. *Radiologe* 1995; 35: 188-199.
35. Pech M, Werk M, Beck A, Stohlmann A, Ricke J. Systemkonstanz und Energieverteilung bei Laserinduzierter interstitieller Thermotherapie (LITT). *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: 754-760.

36. Livraghi T, Bolandi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, Salmi A, Torzilli G. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a study of 207 patients. *Cancer* 1992; 69: 925-929.
37. Kemeny NE, Atiq OT. Non-surgical treatment for liver metastases. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1999; 13(4): 593-610.
38. Hosten N, Stier A, Weigel C, Kirsch M, Puls R, Neger U, Jahn D, Stroszczynski C, Heidecke CD, Speck U. Laser-induzierte Thermotheapie (LITT) von Lungenmetastasen: Beschreibung eines miniaturisierten Applikators, Optimierung und erste Patientenbehandlungen. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175: 393-400.
39. Germain D, Chevallier P, Laurent A, Savart M, Wassef M, Saint-Jalmes H. MR Monitoring of Laser-induced Lesions of the liver in vivo in a low-field open magnet: temperature mapping and lesion size prediction. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 42-49.
40. Germer CT, Roggan A, Ritz JP, Isbert C, Albrecht D, Müller G, Buhr HJ. Optical properties of native and coagulated human liver tissue and liver metastases in the near infrared range. *Lasers Surg Med* 1998; 23: 194-203.
41. Germer CT, Isbert C, Albrecht D, Roggan A, Pelz J, Ritz JP, Müller G, Buhr HJ. Laser-induced thermotherapy combined with hepatic arterial embolization in the treatment of liver tumors in a rat tumor model. *Annals of surgery* 1999; 230(1): 55-62.
42. Vogl TJ, Mack MG, Müller PK, Straub R, Engelmann K, Eichler K. Interventional MR: interstitial therapy. *Eur Radiol* 1999; 9: 1479-1487.
43. Vogl TJ, Müller PK, Hammerstingl R, Weinhold N, Mack MG, Philipp C, Deimling M, Beuthan J, Pegios W, Riess H, Lemmens HP, Felix R. Malignant liver tumors treated with MR Imaging-guided Laser-induced Thermotheapie: technique and prospective results. *Radiology* 1995; 196: 257-265.

44. Vogl TJ, Müller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999; 9: 675-684.
45. Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Roggan A, Felix R. Percutaneous MRI-guided laser-induced therotherapy for hepatic metastases for colorectal cancer. *Lancet* 1997; 350: 29.
46. Albrecht D, Germer CT, Roggan A, Isbert C, Ritz LP, Buhr HJ. Laserinduzierte Thermotheapie – Technische Voraussetzungen zur Behandlung maligner Lebertumoren. *Chirurg* 1998; 69: 930-937.
47. Germer CT, Albrecht D, Boese-Landgraf J, Roggan A, Isbert C. Laser-induced thermotherapy in the treatment of colorectal liver metastases – A clinical pilot study. Müller G, Roggan A (eds). *Laser-induced Interstitial Thermotherapy*. Bellingham: SPIE Press, 1995: 393-399.
48. Germer CT, Albrecht D, Roggan A, Isbert C, Buhr HJ. Experimental study of laparoscopic laser-induced thermotherapy of liver tumors. *Br J Surch* 1997; 84(3): 317-320.
49. Jolesz FA, Zientara GP. MRI-guided Laser-induced Interstitial Thermotherapy: Basic principles. Müller G, Roggan A (eds). *Laser-induced Interstitial Thermotherapy*. Bellingham: SPIE Press, 1995: 294-324.
50. Vogl TJ, Mack MG, Roggan A, Straub R, Eichler KC, Müller PK, Knapp V, Felix R. Internal cooled power laser for MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of liver lesions: initial clinical results. *Radiology* 1998; 209: 381-385.
51. Albrecht D, Germer CT, Isbert C, Ritz JP, Roggan A, Mueller G, Buehr HJ. Interstitial laser coagulation: evaluation of the effect of normal blood perfusion and the application mode on lesion size. *Lasers Surg Med* 1998; 23: 40-47.
52. Wacker FK, Reither K, Ritz JP, Roggan A, Germer CT, Wolf KJ. MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of hepatic metastasis combined with

- arterial blood flow reduction: Technique and first clinical results in an open MR system. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 31-36.
53. Vogl TJ, Eichler K, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Böttger M, Mack MG. Laser-induced thermotherapy of malignant liver tumors: general principals, equipments, procedures – side effects, complications and results. *European Journal of Ultrasound* 2001; 13: 117-127.
54. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Bozzetti F. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostics determinants. *Br J Surg* 1991; 78: 797-801.
55. Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg* 1989; 210: 127-38.
56. Henne-Bruns D, Vogel I, Kremer B. Ergebnisse der Leberresektion bei 113 Patienten mit Metastasen kolorektaler Karzinome. *Zentralbl Chir* 1995; 120(2): 84-89.
57. Ein Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) bei malignen Tumoren.
58. Vogl TJ, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Eichler J, Roggan A. Interventionelle laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen des Mammakarzinoms. Methodik und klinische Ergebnisse. *Gynäkologe* 1999; 32(9): 666-674.
59. Adam A. Percutaneous treatment of liver metastases. *Acta Gastroenterol.Belg.* 2000; 63(2): 163-164.
60. Gutzler F. Lokoregionäre Therapie bei malignen Tumoren. *Endo Praxis* 1997; 1: 6-8.

61. Russ D, Orth K, Steiner R. The potential of laser-induced interstitial thermotherapy to treat liver metastases. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* 1998, 7(6): 519-525.
62. Taylor I, Gillams AR. Colorectal liver metastases: alternatives to resection. *J R.Soc.Med.* 2000; 93(11): 576-579.
63. Albrecht D, Germer CT, Roggan A, Isbert C, Ritz JP, Buhr HJ. Die Optimierung der Laserinduzierten Thermotherapie zur Behandlung von Lebermetastasen colorectaler Carcinome, eine interdisziplinäre Aufgabe - Eine klinische Studie. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1998; 115: 1438-1440.
64. Albrecht D, Germer C, Isbert C, Buhr HJ. Die laserinduzierte Thermotherapie zur palliativen Behandlung maligner Lebertumoren: Ergebnisse einer klinischen Studie. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1996; 113: 136-138.
65. Amin Z, Bown SG, Lees WR. Local treatment of colorectal liver metastases: A comparison of interstitial laser photocoagulation (ILP) and percutaneous alcohol injection (PAI). *Clinical Radiology* 1993; 48: 166-171.
66. Amin Z, Donald JF, Master A, Kant R, Steger AC, Bown SG, Lees WR. Hepatic Metastases: Interstitial laser photocoagulation with real-time US monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. *Radiology* 1993; 187: 339-347.
67. Caspani B, Cecconi P; Bottelli R, Della Vigna P, Ideo G, Gozzi G. Fotocoagulazione interstiziale con luce laser dei tumori del fegato. *La Radiologica Medica* 1997; 94: 346-354.
68. Eichler, K., Mack, M. G., Straub, R., Engelmann, K., Zangos, S., Woitaschek, D., and Vogl, T. J. Oligonoduläres hepatozelluläres Karzinom (HCC): MR-gesteuerte laserinduzierte Thermotherapie. *Radiologe* 2001; 41: 915-922.
69. Gillams AR, Lees WR. Survival after percutaneous, image-guided, thermal ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 656-661.

70. Nolsoe CP, Torp-Pedersen S, Burcharth F, Horn T, Pedersen S, Christensen NE, Oildag ES, Andersen PH, Karstrup S, Lorentzen T. Interstitial hyperthermia of colorectal liver metastases with a Usguided Nd-YAG laser with a diffuser tip: a pilot clinical study. *Radiology* 1993; 187(2): 333-337.
71. Shankar A, Lees WR, Gillams AR, Lederman JA, Taylor I. Treatment of recurrent colorectal liver metastases by interstitial laser photocoagulation. *British Journal of Surgery* 2000; 87: 298-300.
72. Vogl TJ, Mack MG, Scholz WR, Muller P, Weinhold N, Phillip C, Bottcher H, Roggan A, and Felix R. MR imaging-guided laser-induced thermotherapy. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies* 1996; 5(3): 243-248.
73. Vogl TJ, Mack M, Straub R, Müller P, Eichler J, Engelmann K and Felix R. MR-guided laser-induced thermotherapy of malignant liver lesions: Technique and results. *Onkologie* 1998; 21(5): 412-419.
74. Steger AC, Lees WR, Masters A, Walmsley K, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia. *BMJ* 1989; 299(6709): 1219-1220.
75. Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Therapiemöglichkeiten bei nicht resektablen Lebermetastasen. *Chirurg* 1999; 70(2): 133-140.
76. Schlag PM, Benhidjeb T, Kilpert B. Prinzipien der kurativen Lebermetastasenresektion. *Chirurg* 1999; 70(2): 123-132.
77. Layer G. Bildgesteuerte Interventionen bei Lebertumoren. *Radiologe* 1999; 39(9): 750- 755.
78. Hosten N, Kreissig R, Puls R, Amthauer H, Beier J, Rohlfing T et al. Fusion von CT und PET Daten: Methode und klinische Bedeutung am Beispiel der Planung der laserinduzierten Thermotherapie von Lebermetastasen. *Röfo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2000; 172(7): 630-635.

79. Germer CT, Buhr HJ, Isbert C. Nonoperative ablation for liver metastases. Possibilities and limitations as a curative treatment. *Chirurg* 2005 Jun; 76(6): 552-4, 556-63.
80. ACR, American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria for suspected liver metastases. *Radiology* 2000; 215(suppl): 213-214.
81. ASCO, American Society of Clinical Oncology. Recommendations colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 15(18): 3586-2588.
82. Bremer C, Allkemper T, Menzel J, Sulkowski U, Rummeny E, Reimer P. Preliminary clinical experience with laser-induced interstitial thermotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8(1): 235-239.
83. Eckhauser FE, Knol JA. Surgery for primary and metastatic colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26(1): 103-128.
84. Groenemeyer D, Gevargez A, Bellenberg B. Neue Perspektiven der lokalen Therapie von knöchernen Metastasen durch CT- und MRT-gesteuerte Mikrotherapie. *Zeitschrift für Onkologie* 2000; 32(1): 1-10.
85. Heisterkamp J, van Hillegersberg R, Mulder PG, Sinofsky EL, Izermans JN. Importance of eliminating portal flow to produce large intrahepatic lesions with interstitial laser coagulation. *Br J Surg* 1997; 84(9): 1245-1248.
86. Hugh TJ, Kinsella AR, Poston GJ. Management strategies for colorectal liver metastases - Part I. *Surg Oncol* 1997; 6(1): 19-30.
87. Hugh TJ, Kinsella AR, Poston GJ. Managementstrategies for colorectal liver metastases - Part II. *Surg Oncol* 1997; 6(1): 31-48.
88. Mack MG, Lehnert T, Eichler K, Vogl TJ. MR-guided laser ablation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005 Aug; 13(3): 583-94.

89. Masters A, Steger AC, Bown SG. Role of interstitial therapy in the treatment of liver cancer. *Br J Surg* 1991; 78(5): 518-523.
90. Thomas DS, Nauta RJ, Rogers JE, Popescu GF, Nguyen H, Lee TX et al. Intraoperative high-dose rate interstitial irradiation of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1993; 71(6): 1977-1981.
91. Germer CT, Isbert C, Roggan A, Ritz J-P, Lehmann K, Müller G, Buhr HJ. Experimentelle Grundlagen der Laser-induzierten Thermotherapie (LITT) – Energie und Temperaturfindung zur vollständigen Ablation experimenteller Lebermetastasen und potentielle Ursachen einer Tumorrezidiventstehung. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001: 221-235.
92. Speck U, Stroszczyński C, Puls P, Gaffke G, Hosten N, Felix R. Ein miniaturisiertes Gewebezugangssystem: In-vitro-Charakterisierung für die Laser-induzierte Thermotherapie. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: 303.
93. Levitan N, Hughes KS. Management of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. *Oncology* 1990; 4: 77-84.
94. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R, Schmidt K. Surgical resection of colorectal liver metastases. Gold standard for solitary and radically resectable lesions. *Swiss surg Suppl* 1996; 4: 4-17.
95. Cady B, Stone MD, Mc Dermott Jr WV et al. Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg* 1992; 127: 561-569.
96. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Br J Surg* 1997; 84: 977-980.
97. Wheatley DN, Kerr C, Gregory DW. Heat-induced damage to HeLa-S3 cells: Correlation of viability, permeability, osmosensitivity, phase-contrast light-, scanning electro- and transmission electron-microscopical findings. *Int J Hyperthermia* 1998; 5: 145-162.

98. Möller PH, Lindberg L, Henriksson PH, Persson BR, Tranberg KG. Temperature control and light penetration in a feedback interstitial laser thermotherapy system. *Int J Hyperthermia* 1996; 12: 49-63.
99. Möller PH, Ivarsson K, Stenram U, Radnell M, Tranberg KG. Interstitial thermotherapy of adenocarcinoma transplanted into rat liver. *Eur J Surg* 1997; 163: 861-870.
100. Stevenson HN. The effect of heat upon tumor tissues. *J cancer Res* 1990; 4: 54-60.
101. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 10: 1413-1418.
102. Holmer C, Lehmann KS, Risk J, Roggan A, Germer CT, Reissfelder , Isbert C, Buhr HJ, Ritz JP. Colorectal tumors and hepatic metastases differ in their optical properties-relevance for dosimetry in laser-induced interstitial thermotherapy. *Lasers Surg Med.* 2006 Apr;38 (4): 296-304.
103. Mensel B, Weigel C, Heidecke CD, Stier A, Hosten N. LITT of tumors of the liver in central location: results and complications. *Röfo* 2005 Sept; 177(9):1267 – 75.
104. Isbert C. LITT in hepatic metastases of various sizes in an animal model. *Röfo* 2005 Jul; 177(7): 1034 – 5.
105. Veenendaal LM, de Jager A, Stapper G, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R. Multiple fiber laser-induced thermotherapy for ablation of large intrahepatic tumors. *Photomed Laser Surg* 2006 Feb;24(1): 3 – 9.
106. Meister D, Hübner F, Mack M, Vogl TJ. MR thermometry for laser-induced thermotherapy at 1.5 Tesla. *Röfo* 2007 May;179(5):497-505.

107. Puls R, Stroszczyński C, Rosenberg C, Kuehn JP, Hegenscheid K, Speck U, Stier A, Hosten N. Three-dimensional gradient-echo imaging for percutaneous MR-guided laser therapy of liver metastasis. *J Magn Reson Imaging* 2007 Jun;25(6):1174-8.
108. Ritz JP, Lehmann K, Isbert C, Roggan A, Germer CT, Buhr HJ. Effectivity of laser-induced thermotherapy: in vivo comparison of arterial microembolization and complete hepatic inflow occlusion. *Lasers Surg Med* 2005 Mar;36(3): 238-44.
109. Maataoui A, Qian J, Mack MG, Khan MF, Oppermann E, Roozru M, Schmidt S, Bechstein WO, Vogl TJ. Liver metastases in rats: chemoembolization combined with interstitial laser ablation for treatment. *Radiology* 2005 Nov; 237(2): 479-84.
110. Amthauer H, Denecke T, Hildebrandt B, Ruhl R, Miersch A, Nicolaou A, Ruf J, Plotkin M, Hanninen EL, Stroszczyński C, Gutberlet M, Langrehr J, Riess H, Ricke J. Evaluation of patients with liver metastases from colorectal cancer for ablative treatment with laser induced thermotherapy. Impact of PET with 18F-fluorodeoxyglucose on therapeutic decisions. *Nuklearmedizin* 2006;45(4):177-84.

5 Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. med. Christian Stroszczyński für die Überlassung des Themas bedanken sowie für die freundliche und ausdauernde Unterstützung bei dieser Arbeit.

Ebenfalls Danken möchte ich Herrn Dr. Gunnar Gafke, der zu Beginn meiner Arbeit in die Betreuung dieser involviert war und mir beim experimentellen Teil stets ein Ansprechpartner war.

Letztendlich bedanke ich mich sehr bei meiner Frau Jana und meinen Kindern Malin und Ole, dass sie mir immer Kraft und Zeit für diese Arbeit gaben.

6 Lebenslauf

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

7 Eidstattliche Erklärung

„Ich, Lutz Kreißl, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Optimierung der Nekrosevolumina für die Laserablation der Leber mit einem offenen Mikrokatheter“ 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.“

05.10.2008

Unterschrift