

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse der Versuchsreihe zur Evaluation eines intern gekühlten bipolaren Applikationssystems zur Radiofrequenztherapie von Lebertumoren an der gesunden Rinderleber ex-vivo**

##### **3.1.1 Makroskopische Beurteilung der Läsionen**

Jede Applikation durch den bipolaren RF-Applikator hatte eine uniforme Gewebeveränderung zur Folge. Es zeigte sich im Bereich der thermischen Schädigungszone ein gelblich-weißer gefärbter Bereich, der sich deutlich vom umgebenden thermisch unveränderten Lebergewebe abgrenzte (s. Abb. 17). Diese Gewebeveränderung wurde in gleicher Form nach jeder Messung den Applikator festgestellt und diente zur makroskopischen Vermessung der Läsionsdurchmesser.



**Abb. 17:** Makroskopische Darstellung einer thermischen Läsion in der gesunden Rinderleber nach bipolarer Radiofrequenztherapie

### 3.1.1.1 Elektrodenlänge 20 mm

Bei einer Elektrodenlänge von 20 mm konnte mit  $20,8 \pm 2,5$  mm und  $24,3 \pm 2,1$  mm bei einer Ausgangsleistung von 15 Watt der größte transversale beziehungsweise longitudinale Läsionsdurchmesser erzielt werden. Während sich der longitudinale Läsionsdurchmesser mit Steigerung der Ausgangsleistung bis auf 50 Watt nicht signifikant veränderte, kam es durch die Steigerung der Ausgangsleistung zu einer kontinuierlichen Abnahme des transversalen Durchmessers bis auf  $10,3 \pm 0,5$  mm bei 50 Watt (s. Tab.7 und Abb. 18). Bei einer applizierten Energiemenge von  $14,70 \pm 2,8$  kJ war das Volumenmaximum mit  $5,6 \pm 1,8$  cm<sup>3</sup> erreicht. Einen Überblick über die einzeln erhobenen Werte dieser Versuchsreihe findet sich im tabellarischen Anhang.

<i>Leistung</i> (W)	<i>Dauer</i> (Sek.)	<i>Appliz. Energie</i> (kJ)	<i>Transversal</i> (mm)	<i>Longitudinal</i> (mm)	<i>Volumen</i> (mm <sup>3</sup> )
<b>10</b>	1200 ± 15	12 ± 0,1	19,6 ± 0,5	21,6 ± 0,5	4348 ± 281
<b>15</b>	1186 ± 29	15 ± 2,8	20,8 ± 2,5	24,3 ± 2,1	5599 ± 1760
<b>20</b>	1013 ± 66	11 ± 0,4	18 ± 1,2	23,5 ± 1	4008 ± 629
<b>25</b>	341 ± 152	5 ± 1,3	14,8 ± 0,4	23 ± 1	2637 ± 138
<b>30</b>	157 ± 24	3 ± 0,5	13,5 ± 0,6	20,8 ± 1	1985 ± 217
<b>35</b>	108 ± 11	2 ± 0,3	12,5 ± 1,3	21,3 ± 1	1760 ± 413
<b>40</b>	44 ± 7	1 ± 0,2	12,3 ± 1,7	22,8 ± 1	1824 ± 543
<b>45</b>	37 ± 8	1 ± 0,3	11,3 ± 1,3	21,8 ± 1	1462 ± 391
<b>50</b>	29,3 ± 3	1,2 ± 0,1	10,3 ± 0,5	21,5 ± 0,6	1186 ± 141

**Tab 7:** Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der bipolaren Radiofrequenztherapie an der Rinderleber bei einer Elektrodenlänge von 20 mm (Einzelwerte s. tab. Anhang)

### 3.1.1.2 Elektrodenlänge 30 mm

Beim Einsatz einer Elektrodenlänge von 30 mm war das Maximum der Läsionsgröße bei Einsatz einer Ausgangsleistung von 20 Watt zu erzielen. Bei dieser Einstellung betragen der transversale Durchmesser  $28 \pm 1,4$  mm und der longitudinale Durchmesser  $35,4 \pm 0,9$  mm. Durch die Steigerung der Ausgangsleistung kam es hierbei zu keiner signifikanten

Beeinflussung des longitudinalen Läsionsdurchmessers, jedoch reduzierte sich der transversale Durchmesser kontinuierlich bis zu einem Minimum von  $18,4 \pm 3,8$  mm bei 50 Watt (s. Tab. 8 und Abb. 19). Das Volumenmaximum war mit  $14,5 \pm 1,2$  cm<sup>3</sup> bei einer Energiemenge von  $23,82 \pm 0,6$  kJ erreicht.

<b>Leistung</b> (W)	<b>Dauer</b> (Sek.)	<b>Appliz. Energie</b> (kJ)	<b>Transversal</b> (mm)	<b>Longitudinal</b> (mm)	<b>Volumen</b> (mm <sup>3</sup> )
<b>15,0</b>	1200 ± 0	18 ± 0,2	25,0 ± 2,2	32,0 ± 0,7	10549 ± 1960
<b>20,0</b>	1200 ± 0	24 ± 0,6	28,0 ± 1,4	35,4 ± 0,9	14538 ± 1224
<b>25,0</b>	1200 ± 0	20 ± 3,6	23,2 ± 3,8	36,2 ± 1,3	10525 ± 3982
<b>30,0</b>	1200 ± 0	17 ± 1,2	21,2 ± 2,5	35 ± 1,4	8390 ± 2340
<b>35,0</b>	1129 ± 127	16 ± 1,5	19,2 ± 0,8	34,2 ± 0,8	6611 ± 593
<b>40,0</b>	267 ± 39	8 ± 1,5	18,4 ± 1,8	35 ± 2,1	6294 ± 1467
<b>45,0</b>	214 ± 84	8 ± 2,2	18,4 ± 2,5	36 ± 1,4	6524 ± 2035
<b>50,0</b>	29,3 ± 3	7 ± 2,0	18,4 ± 3,8	35,2 ± 0,4	6445 ± 2646

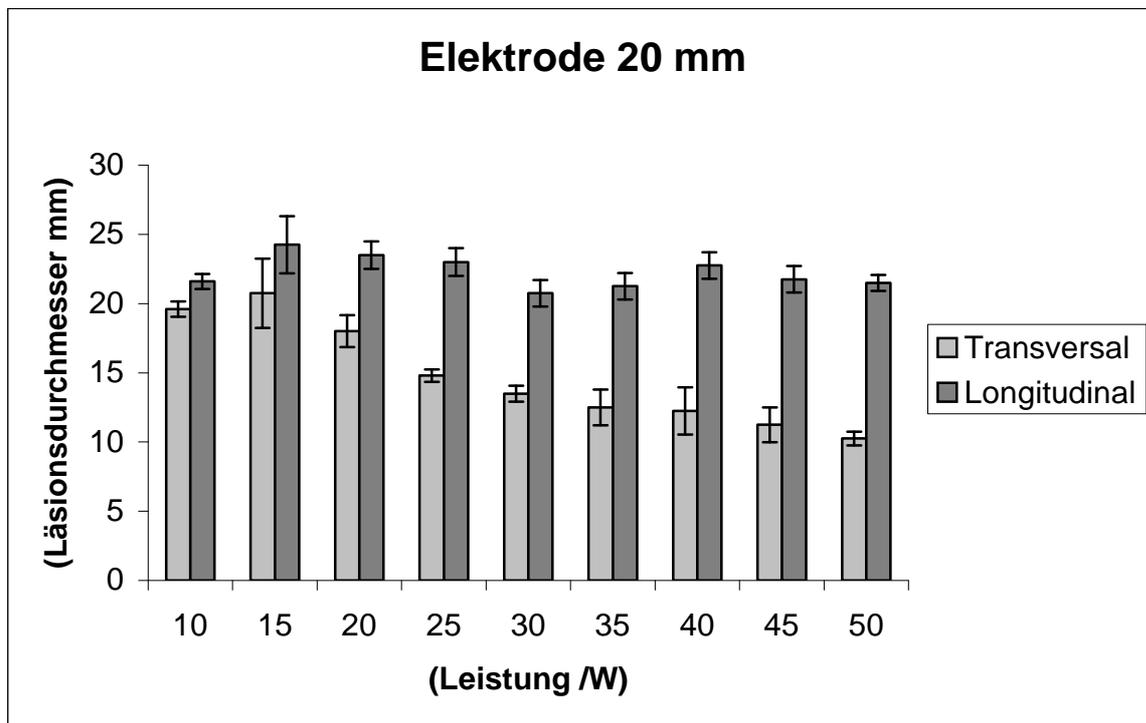
**Tab 8:** Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der bipolaren Radiofrequenztherapie an der Rinderleber bei einer Elektrodenlänge von 30 mm (Einzelwerte s. tab. Anhang)

### 3.1.1.3 Elektrodenlänge 40 mm

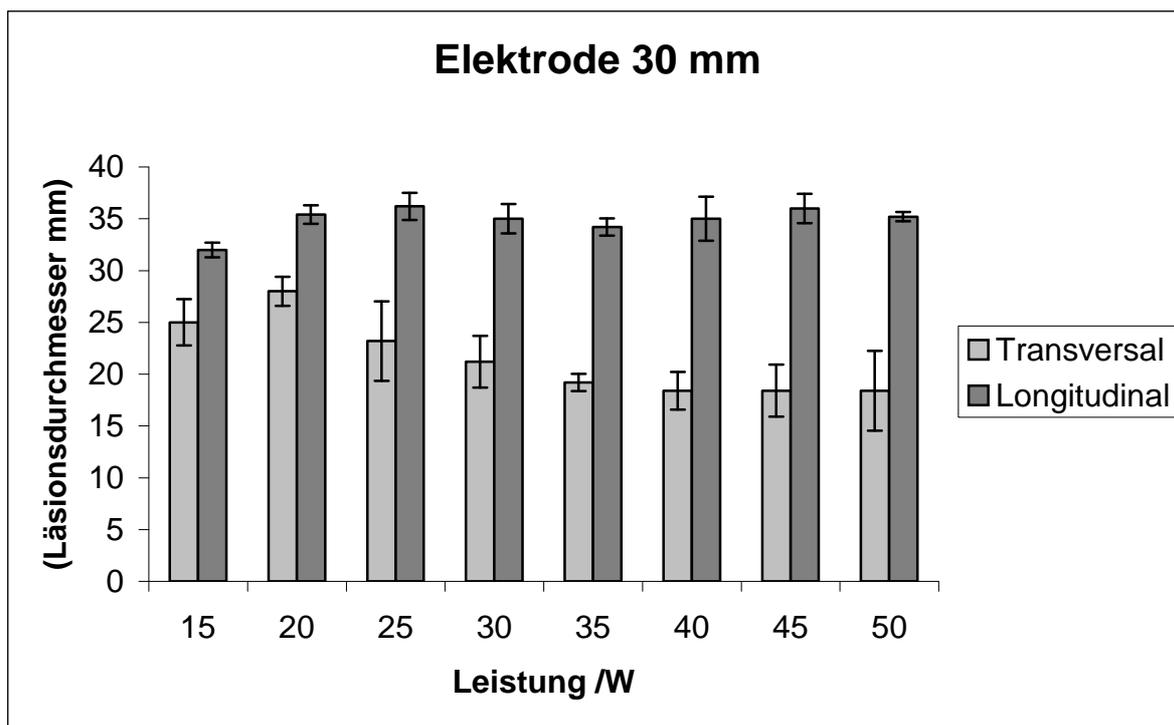
Durch die Verwendung einer Elektrodenlänge von 40 mm konnten Läsionsdurchmesser von maximal  $29,6 \pm 0,5$  mm transversal und  $44,8 \pm 0,4$  mm longitudinal erzielt werden, wenn eine Ausgangsleistung von 20 Watt gewählt wurde (s. Tab. 9 und Abb. 20). Der longitudinale Durchmesser stieg bis zu einem Maximum von  $46,6 \pm 1,8$  mm bei 40 Watt, der transversale Durchmesser bei dieser Ausgangsleistung betrug  $22,4 \pm 5$  mm. Das Volumenmaximum von  $20,5 \pm 896$  ccm war bei einer Energiemenge von 24,30 kJ erreicht (s. Abb. 21).

<i>Leistung</i> (W)	<i>Dauer</i> (Sek.)	<i>Appliz. Energie</i> (kJ)	<i>Transversal</i> (mm)	<i>Longitudinal</i> (mm)	<i>Volumen</i> (mm <sup>3</sup> )
15	1200 ± 0	19 ± 0,6	26 ± 0	41 ± 0	14512 ± 0
20	1200 ± 0	24 ± 0	29,6 ± 0,5	44,8 ± 0,4	20562 ± 896
25	1164 ± 81	24 ± 2,4	28,4 ± 1,3	45,4 ± 0,5	19220 ± 1988
30	1085 ± 145	21 ± 2,5	27,2 ± 2,9	45,6 ± 0,5	17822 ± 3734
35	529 ± 395	12 ± 3,7	21,2 ± 1,6	44,2 ± 0,4	10450 ± 1665
40	184 ± 184	16 ± 7,7	22,4 ± 5	46,6 ± 1,8	12855 ± 6382
45	663 ± 492	15 ± 6,1	21,4 ± 1,9	45 ± 2,2	10885 ± 2200
50	368 ± 90	15 ± 3,2	24,4 ± 3,3	45,2 ± 0,4	14314 ± 3874

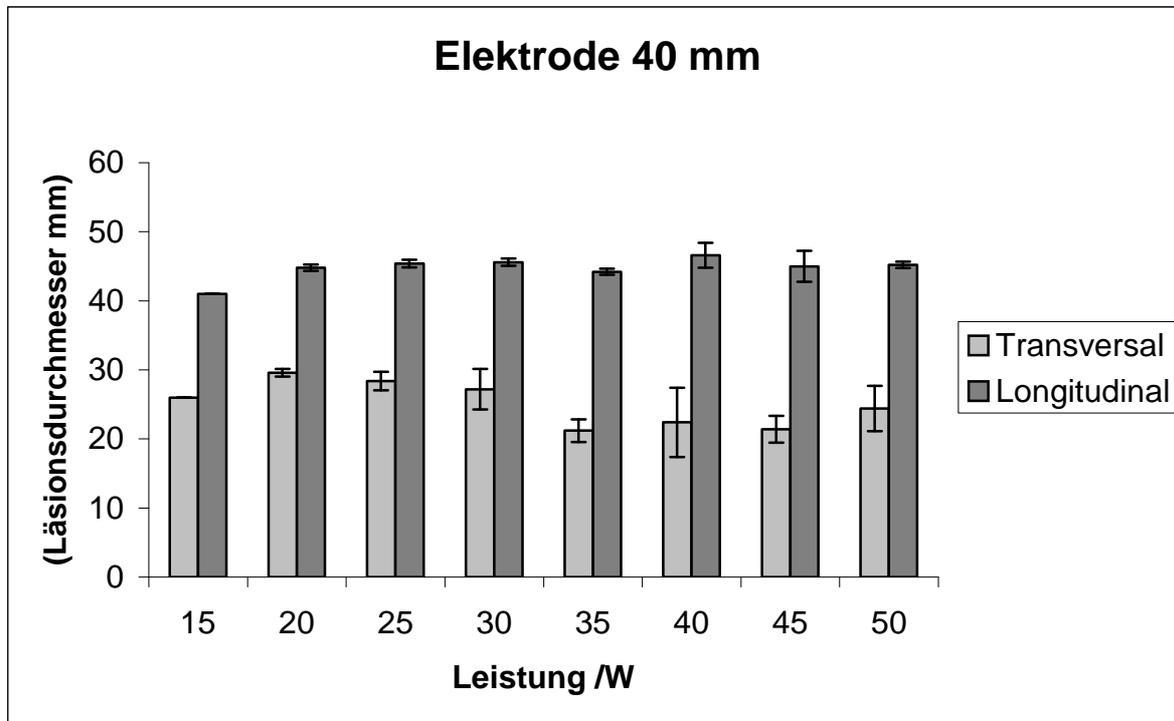
**Tab 9:** Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der bipolaren Radiofrequenztherapie an der Rinderleber bei einer Elektrodenlänge von 40 mm (Einzelwerte s. tab. Anhang)



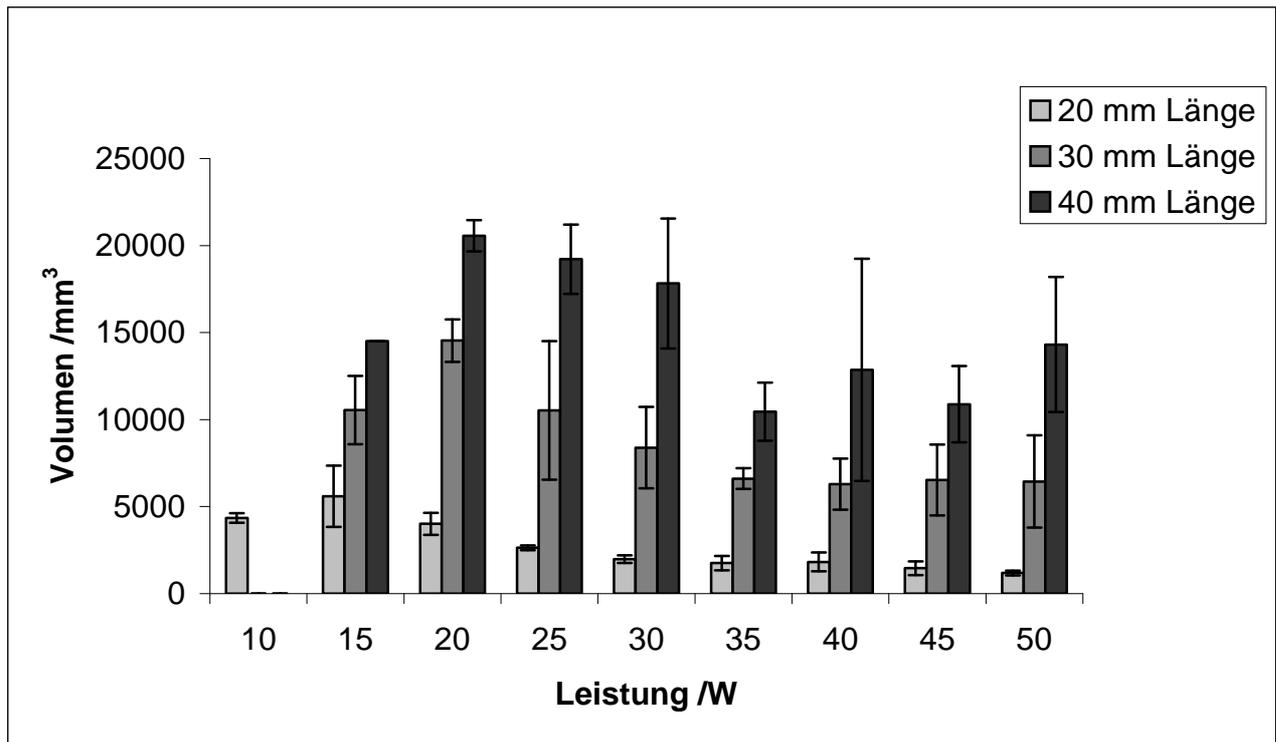
**Abb. 18:** Darstellung der Läsionsdurchmesser bei Einsatz einer bipolaren RF-Elektrode mit 20 mm Elektrodenlänge



**Abb. 19:** Darstellung der Läsionsdurchmesser bei Einsatz einer bipolaren RF-Elektrode mit 30 mm Elektrodenlänge



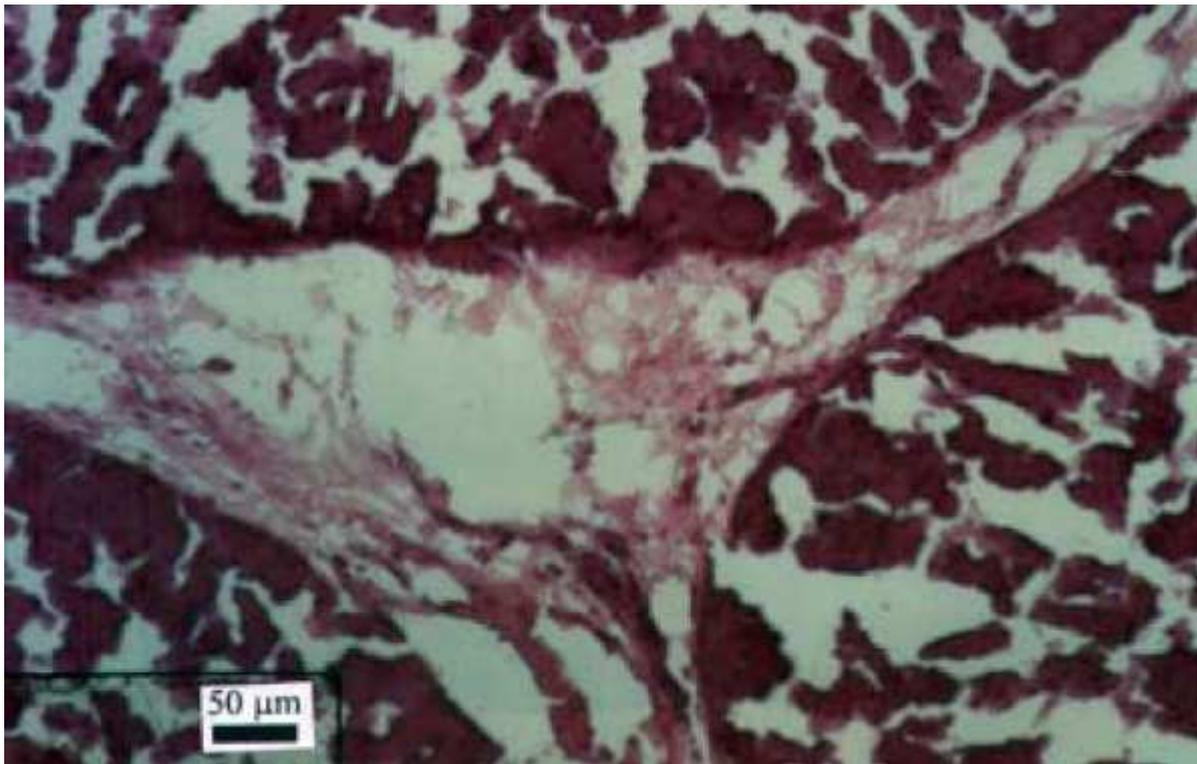
**Abb. 20:** Darstellung der Läsionsdurchmesser bei Einsatz einer bipolaren RF-Elektrode mit 40 mm Elektrodenlänge



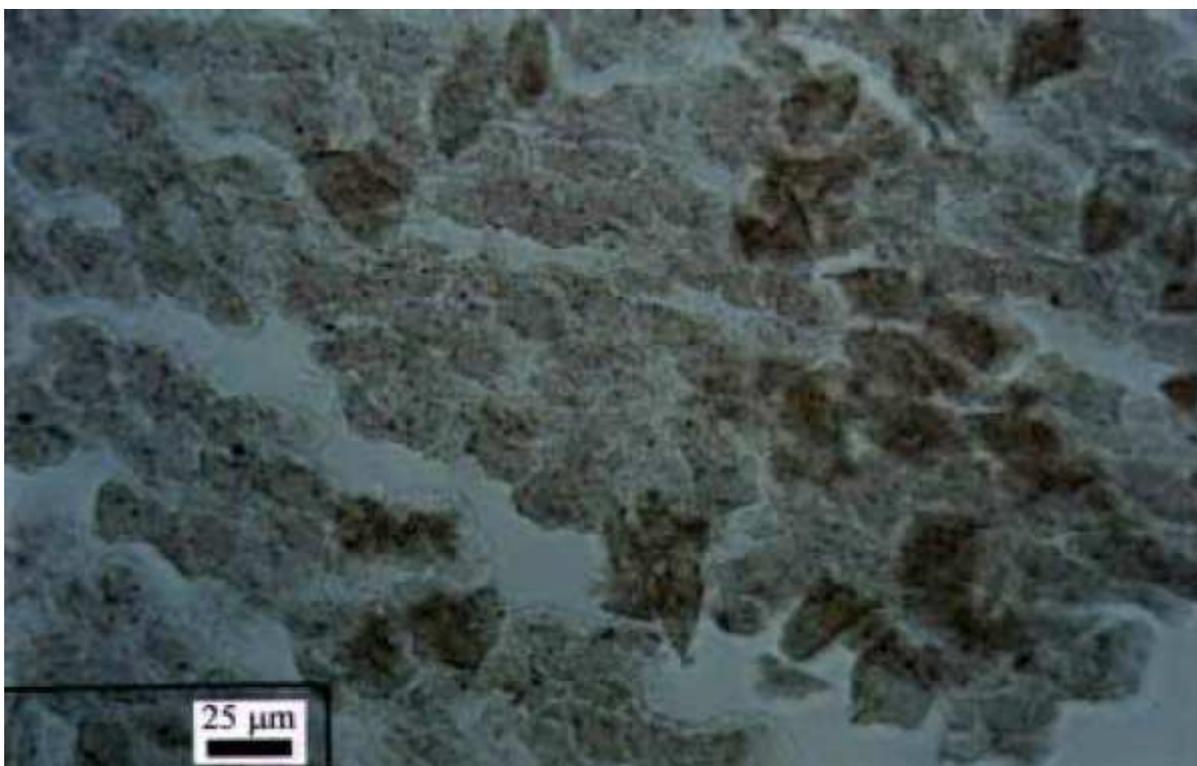
**Abb. 21:** Übersicht über die erzielten Koagulationsvolumina in Abhängigkeit von der eingestellten Leistung und Elektrodenlänge

### 3.1.2 Mikroskopische Beurteilung der Läsionen

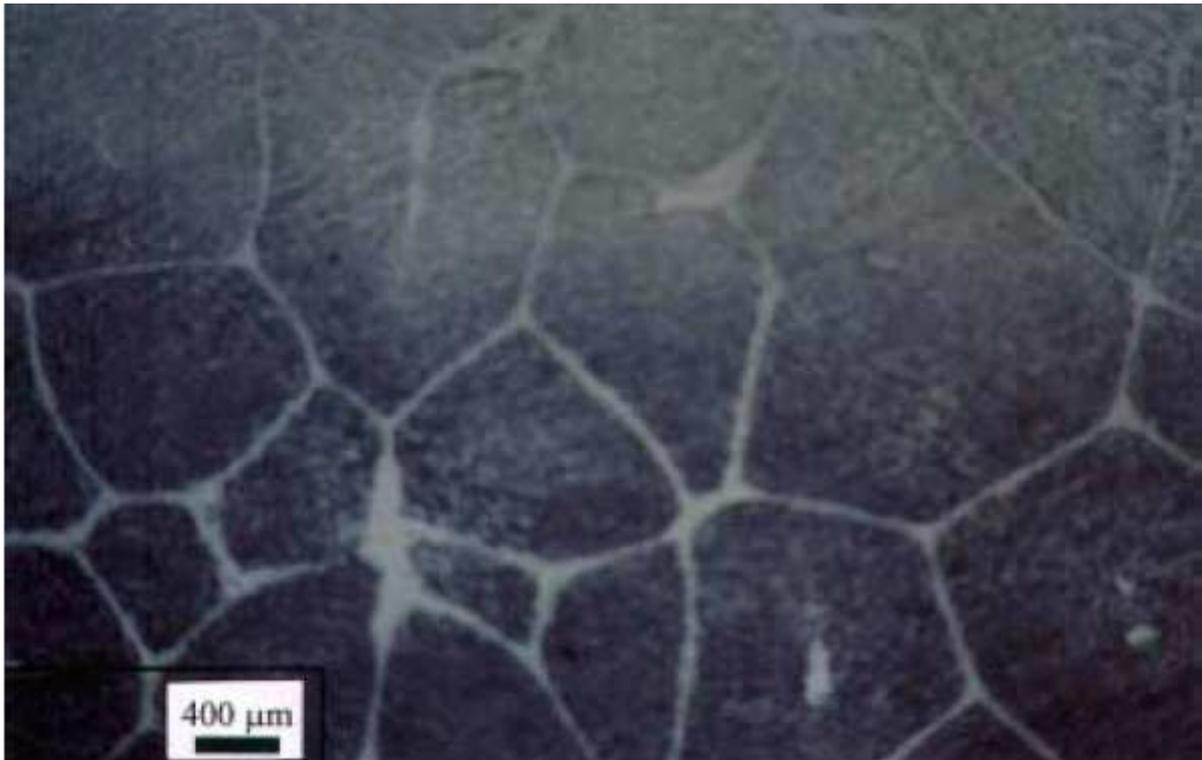
Die aus dem Bereich der radiofrequenzinduzierten thermischen Gewebeschädigung entnommenen Proben wiesen histologisch deutliche Merkmale einer thermischen Zerstörung auf (s. Abb. 22). Die Leberkapillaren (Sinusoide) waren stark erweitert. Das Periportalfeld wurde so stark deformiert, dass eine Differenzierung der Gefäße nicht mehr möglich war. Die dunklere Färbung des Gewebes zeigte an, dass Schrumpfungen zu kompakteren Zellverbänden geführt haben. Dazwischen befanden sich Bereiche, in denen ganze Parenchymareale herausgelöst wurden. Die teilweise zerrissenen Strukturen wiesen auf ein explosionsartiges Verdampfen der Zellflüssigkeit hin. Ein scharfer Grenzverlauf zum ungeschädigten Gewebe konnte nicht nachgewiesen werden. Die mit p-Nitrotetrazoliumblau gefärbten Schnittpräparate zeigten unter dem Lichtmikroskop eine intensive Blaufärbung der ungeschädigten Zellen (s. Abb. 23). Mit derselben Färbemethode stellte sich das hitzegeschädigte Gewebe ungefärbt dar (s. Abb. 24). Die Destruktion des Gewebes war teilweise so stark, dass Gewebeteile aus ihrem Verbund herausgelöst und übereinander gelagert wurden.



**Abb. 22:** Durch bipolare Radiofrequenztherapie geschädigtes Schweinelebergewebe. Das Periportalfeld wurde zerstört, die Sinusoide zeigen sich stark erweitert (HE-Färbung).



**Abb. 23:** Durch bipolare Radiofrequenztherapie geschädigtes Schweinelebergewebe eines Nitrotetrazoliumblau-Präparates. Das hitzegeschädigte Zellmaterial bleibt ungefärbt.



**Abb. 24:** Die durch bipolare Radiofrequenztherapie geschädigten Areale im oberen Bildabschnitt ließen sich nicht färben. Bereiche gesunden Lebergewebes wurden durch Blaufärbung angezeigt (Nitrotetrazoliumblau-Präparat).

### **3.2 Ergebnisse der Untersuchungen zur Effektivitätssteigerung bei der bipolaren Radiofrequenztherapie und laserinduzierten Thermotherapie von Lebermetastasen durch Unterbrechung der hepatischen Perfusion**

#### **3.2.1 Ergebnisse des Einfluss der kompletten und selektiven hepatischen Perfusionsunterbrechung auf das induzierbare Läsionsvolumen bei der bipolaren Radiofrequenztherapie und laserinduzierten Thermotherapie an der Schweineleber in-vivo**

##### **3.2.1.1 Ergebnisse des Einfluss der kompletten und selektiven hepatischen Perfusionsunterbrechung bei bipolarer Radiofrequenztherapie**

Die Therapie konnte bei den Tieren in allen Fällen ohne Komplikationen durchgeführt werden. Nach Eröffnung des Pringle-Manövers kam es bei 9 der 12 induzierten Thermoläsionen zu einer kurzfristigen Tachycardie, die spontan innerhalb von weniger als 1 Minute sistierte. Die Applikation von Stärkemikrosphären führte zu keinen messbaren Veränderungen der kardiopulmonalen Parameter während der Narkose. 36 auswertbare Läsionen wurden induziert. Jede RF-Applikation produzierte eine deutlich erkennbare lehmgelbe Läsion, die sich scharf abhob und vermessen werden konnte.

##### **3.2.1.1.1 Erhaltene Leberperfusion (Gruppe RF-I)**

Tabelle 10 listet die Effekte der bipolaren Radiofrequenztherapie auf die Läsionsdurchmesser und das Läsionsvolumen bei normaler und unterbrochener Perfusion auf. Bei erhaltener Leberdurchblutung konnte eine Gesamtenergiemenge von  $42,4 \pm 0,7$  kJ appliziert werden. Das mittlere Läsionsvolumen nach bipolarer Ablation betrug  $7,4 \pm 2$  cm<sup>3</sup>. In dieser Gruppe konnte ein longitudinaler Durchmesser von  $3,9 \pm 0,9$  cm und ein transversaler Läsionsdurchmesser von  $1,9 \pm 0,2$  cm erzielt werden (s. Abb. 25 und tab. Anhang).

##### **3.2.1.1.2 Blutflussunterbrechung durch arterielle Mikroembolisation (Gruppe RF-II)**

Im Vergleich zur Gruppe RF-I trat in Gruppe RF-II nach Applikation von intraarteriellen Stärkemikrosphären (DSM) ein signifikanter Anstieg des longitudinalen Durchmessers auf  $6,1 \pm 0,6$  cm ( $p=0,04$ ) und des transversalen Läsionsdurchmessers auf  $3,2 \pm 0,6$  cm ( $p=0,03$ ).

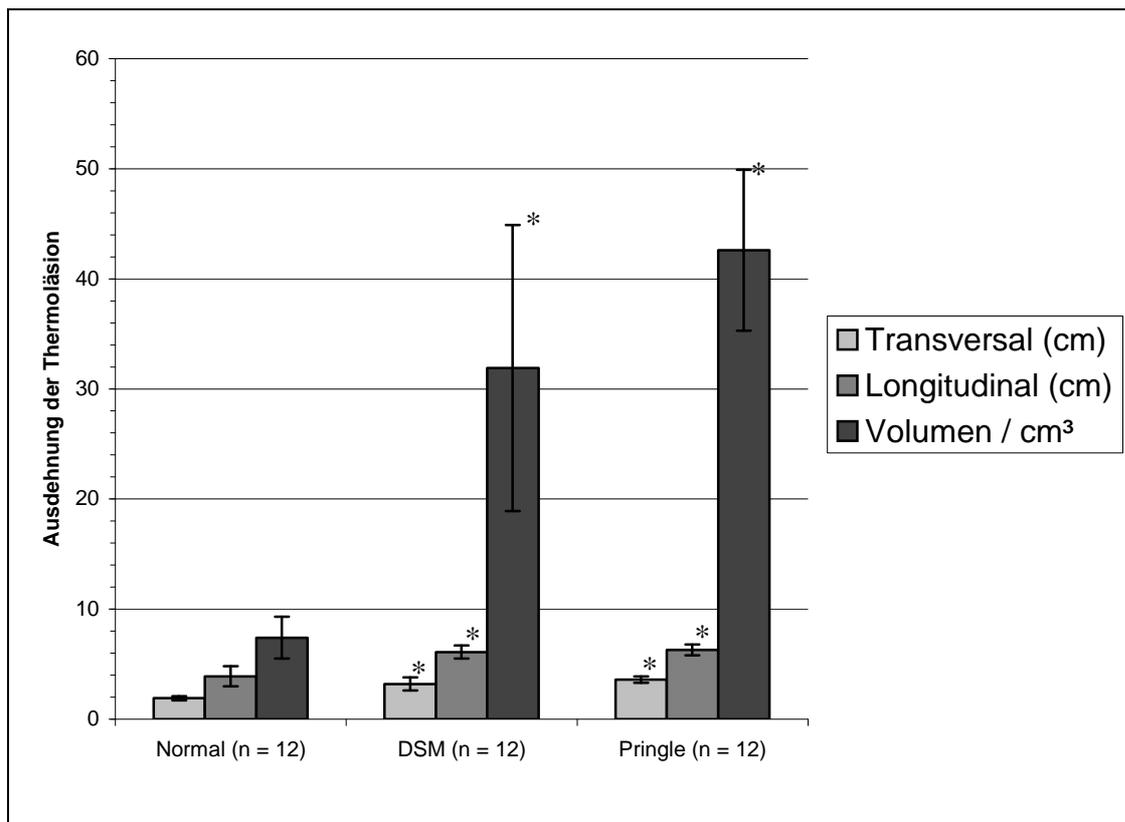
Dadurch vergrößerte sich das Läsionsvolumen um den Faktor 4,3 auf  $31,9 \pm 13 \text{ cm}^3$  ( $p < 0,01$ ). Insgesamt wurden  $34,9 \pm 0,7 \text{ kJ}$  innerhalb der Therapiedauer von 720 Sekunden appliziert (s. Tab. 10, Abb. 25 u. tab. Anhang).

### 3.2.1.1.3 Blutflussunterbrechung durch Pringle-Manöver (Gruppe RF-III)

Die komplette Unterbrechung der Leberdurchblutung führte im Vergleich zu den beiden vorgenannten Gruppen zu einem weiteren signifikanten Anstieg der Läsionsdurchmesser (s. Abb. 26). Im Vergleich zur Gruppe RF-I kam es zu einer signifikanten Zunahme des longitudinalen und transversalen Durchmessers auf  $6,3 \pm 0,5 \text{ mm}$  ( $p < 0,01$ ) beziehungsweise  $3,6 \pm 0,3 \text{ mm}$  ( $p < 0,03$ ). Das erzielte Läsionsvolumen von  $42,6 \pm 7,3 \text{ cm}^3$  bedeutete im Vergleich zur Gruppe RF-I eine Zunahme um den Faktor 5,8 und im Vergleich zur Gruppe RF-II um den Faktor 1,3 (je  $p < 0,05$ ). Obwohl die Thermoläsionen in dieser Gruppe tendenziell größer waren als nach arterieller Mikroembolisation, konnten keine signifikanten Unterschiede in der Läsionsgröße zwischen den Gruppen RF-II und RF-III erhoben werden ( $p = 0,07$ ; s. Tab. 10 und Abb. 25 und 26). Insgesamt wurden in dieser Gruppe  $34,5 \text{ kJ} \pm 1,9$  an Energie appliziert. Die Berechnung des Effektivitätsindex (induziertes Läsionsvolumen in  $\text{ccm}$  pro Applikation von 10 kJ thermischer Energie) zeigte einen Anstieg von 1,75 bei regelrechter Perfusion auf 9,1 nach DSM-Gabe und 12,3 nach Pringle-Manöver (s. Tab. 10).

	<i>Applizierte Energie</i> [kJ]	<i>RF-Läsion Longitudinal</i> [cm]	<i>RF-Läsion Transversal</i> [cm]	<i>RF-Läsion Volumen</i> [ccm]	<i>Effektivitäts-Index</i> [ccm/10J]
<b>Gruppe RF-I (Normal)</b>	$42,4 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,2$	$7,4 \pm 1,9$	1,75
<b>Gruppe RF-II (DSM)</b>	$34,9 \pm 0,7$	$6,1 \pm 0,6^*$	$3,2 \pm 0,6^*$	$31,9 \pm 13^*$	9,1*
<b>Gruppe RF-III (Pringle)</b>	$34,5 \pm 1,9$	$6,3 \pm 0,5^*$	$3,6 \pm 0,3^*$	$42,6 \pm 7,3^*$	12,3*

**Tab. 10:** Mittlere Läsionsdurchmesser und -volumina nach bipolarer Radiofrequenztherapie mit erhaltener und unterbrochener Leberperfusion (\* =  $p < 0,05$  vs. Gruppe RF-I; Einzelwerte s. tab. Anhang)



**Abb. 25:** Läsionsdurchmesser und Läsionsvolumina in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leberperfusion bei der bipolaren Radiofrequenztherapie (\* =  $p < 0,05$  versus Gruppe RF-I-Normal)

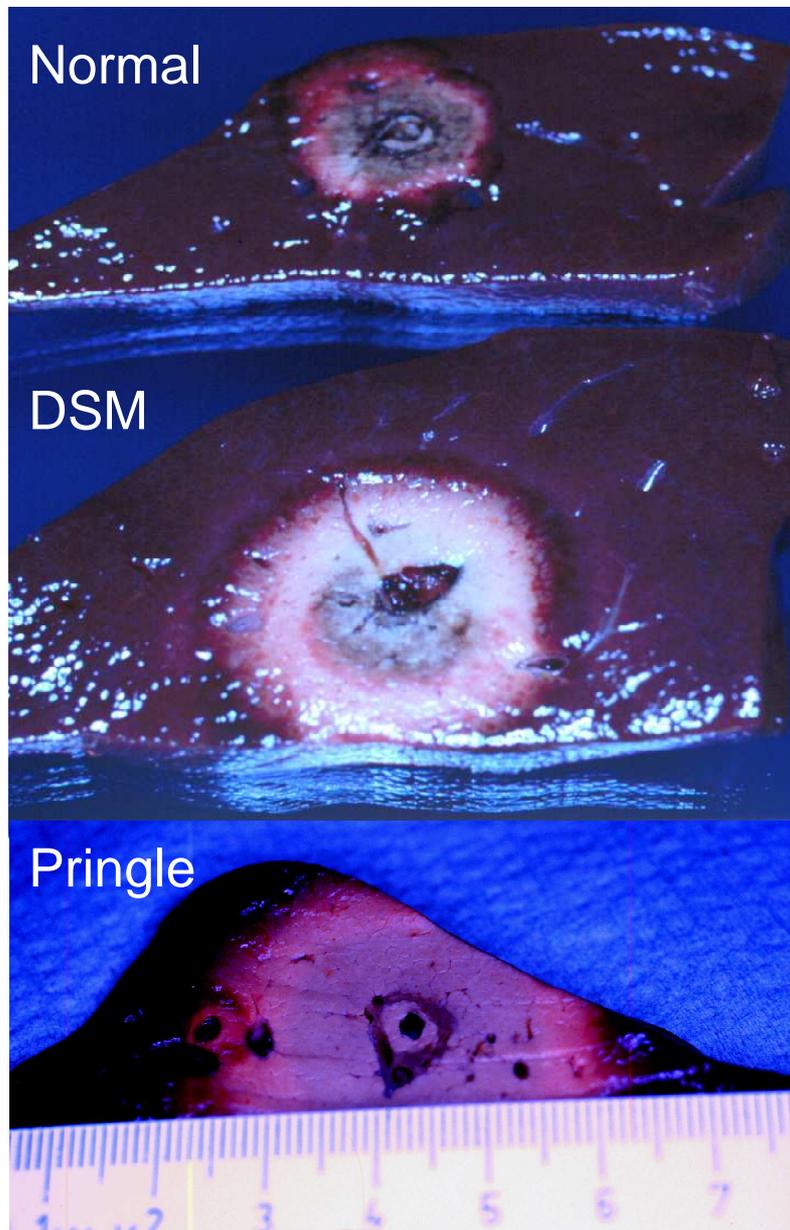
#### 3.2.1.1.4 RF-Parameter und Gewebetemperatur

Die Einzelwerte der erhobenen RF-Parameter und der Gewebetemperatur sind im tabellarischen Anhang wiedergegeben. Die initialen und mittleren Impedanzwerte waren in allen 3 Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Die maximalen Impedanzwerte waren unter Pringle-Manöver am höchsten ( $186,6 \pm 17,3 \Omega$ ) im Vergleich zur DSM-Gruppe ( $104,9 \pm 11,2 \Omega$ ) und normal perfundierten Gruppe ( $100,6 \pm 3,1 \Omega$ ;  $p < 0,05$ ) (s. Tab. 11). Nach kompletter Blutflussunterbrechung trat zudem eine starke Varianz in der Impedanz mit Werten zwischen 78,2 und 186,6 Ohm auf, die mit einer entsprechenden Veränderungen des Energieleistung einhergingen. Aufgrund der automatischen Leistungskontrolle des RF-Systems führte jeder Anstieg der Impedanz zu einer Abnahme der abgegebenen Energie und letztendlich zu einer Reduktion der Gesamtenergiemenge in Gruppe RF-II und RF-III (9,5 % und 23,2 % weniger eingebrachte Energie vs. Gruppe RF-I). Die mittlere Temperatur sowie die maximale Temperatur waren nach Perfusionsunterbrechung signifikant höher. In der Gruppe RF-I kam

es zu einem kontinuierlichen Temperaturanstieg von  $36,4^{\circ}\text{C}$  bis zu einem Maximum von  $86,5^{\circ} \pm 4,2^{\circ}\text{C}$  nach einer Ablationsdauer von  $398 \pm 25$  Sekunden. Die Ausgangstemperatur in der Gruppe RF-II stieg von  $35,2^{\circ}\text{C}$  bis zu einem Maximum von  $101,7^{\circ} \pm 7,7^{\circ}\text{C}$  nach 702 Sekunden. Die maximale Temperaturdifferenz zwischen Gruppe RF-I und Gruppe RF-II betrug  $18,2^{\circ}\text{C}$ . Die RF-Ablation mit kompletter Blutflussunterbrechung führte zu einem Temperaturanstieg von  $36,3^{\circ}\text{C}$  auf  $101,3^{\circ} \pm 8,3^{\circ}\text{C}$  nach 617 Sekunden, entsprechend einer maximalen Differenz von  $13,7^{\circ}\text{C}$  im Vergleich zu Gruppe I und  $3,9^{\circ}\text{C}$  zu Gruppe RF-II (s. Tab. 11 u. tab. Anhang).

	<i>Gruppe RF-I</i> (Normal)	<i>Gruppe RF-II</i> (DSM)	<i>Gruppe RF-III</i> (Pringle)
<b>Ablationsdauer (Sek.)</b>	720	720	720
<b>Initiale Impedanz (<math>\Omega</math>)</b>	$94,7 \pm 2,3$	$95,5 \pm 2,4$	$99,6 \pm 7,1$
<b>Mittl. Impedanz (<math>\Omega</math>)</b>	$98,1 \pm 3,6$	$97,6 \pm 3,3$	$101,8 \pm 19,8$
<b>Max. Impedanz (<math>\Omega</math>)</b>	100,7	$104,9^{\text{a}}$	$186,6 \pm 17,3^{\text{a,b}}$
<b>Min. Impedanz (<math>\Omega</math>)</b>	85,1	87,6	80,4
<b>Leistungsabgabe (W)</b>	60	60	60
<b>Mittl. Leistung (W)</b>	$58,9 \pm 7,2$	$48,8 \pm 5,8$	$45,5 \pm 18,5$
<b>Eingebrachte Energie (kJ)</b>	$42,4 \pm 0,7$	$34,9 \pm 0,7$	$34,5 \pm 1,9$
<b>Mittl. Temperatur (<math>^{\circ}\text{C}</math>)</b>	$76,3 \pm 13,9$	$85,7 \pm 16,9^{\text{a}}$	$88,5 \pm 17,6^{\text{a}}$
<b>Temp. nach 30 Sek. (<math>^{\circ}\text{C}</math>)</b>	$39,1 \pm 2,2$	$40,5 \pm 1,9$	$41,1 \pm 2,7$
<b>Temp. nach 60 Sek. (<math>^{\circ}\text{C}</math>)</b>	$46,8 \pm 3,1$	$52,1 \pm 4,6$	$53,4 \pm 3,8$
<b>Max. Temperatur (<math>^{\circ}\text{C}</math>)</b>	$86,5 \pm 4,2$	$101,7 \pm 7,7^{\text{a}}$	$101,3 \pm 8,3^{\text{a}}$
<b>Zeit bis max. Temp. (Sek.)</b>	$398 \pm 25,3$	$702 \pm 17$	$617 \pm 12,8$

**Tab. 11:** RF-Parameter und Gewebetemperatur bei der bipolaren Radiofrequenztherapie an der Schweineleber in-vivo unter normaler und unterbrochener Leberperfusion (a=  $p < 0,05$  vs. Gruppe RF-I, b =  $p < 0,05$  vs. Gruppe RFII; Einzelwerte s. tab. Anhang)



**Abb. 26:** Makroskopische Darstellung des Einflusses der hepatischen Perfusionsunterbrechung auf die induzierbare Läsionsgröße bei bipolarer RF-Ablation.

### **3.2.1.2 Ergebnisse des Einflusses der kompletten und selektiven hepatischen Perfusionsunterbrechung bei laserinduzierter Thermotherapie**

Alle Tiere tolerierten die Laserablation problemlos, allerdings entwickelten Tiere der Gruppe LITT-III bei 8 der 12 induzierten Läsionen eine temporäre Tachycardie für ca. 30 Sekunden nach Freigabe des Pringle-Manövers, die spontan sistierte. Die Applikation der Stärkemikrosphären bewirkte keine messbare Veränderung während der Anästhesie. Es konnten 36 auswertbare Läsionen verwertet werden. Jede LITT-Applikation bewirkte die Entstehung einer der RF-Applikation vergleichbaren deutlich erkennbaren lehmgelben Läsion, die sich deutlich vom unbehandelten Lebergewebe abhob und vermessen werden konnte.

#### **3.2.1.2.1 Erhaltene Leberperfusion (Gruppe LITT-I)**

Die Ergebnisse des Einflusses der hepatischen Perfusion und Perfusionsunterbrechung auf die makroskopisch vermessenen Läsionsdurchmesser und Läsionsvolumina bei der laserinduzierten Thermotherapie sind in Tabelle 12 und Abbildung 27 wiedergegeben. Einen Übersicht über die Einzelwerte der durchgeführten Versuche gibt der tabellarische Anhang. Nach der Laserapplikation mit einer Gesamtenergie von 27000 J betrug das mittlere Läsionsvolumen bei erhaltener Perfusion  $6,3 \pm 1,8 \text{ cm}^3$ . Der longitudinale Läsionsdurchmesser betrug in dieser Gruppe  $3,4 \pm 0,7 \text{ cm}$ , der transversale Durchmesser betrug  $1,9 \pm 0,3 \text{ cm}$ . Die Ergebnisse der Temperaturmessung während der LITT sind in Tabelle 13 und Abbildung 27 dargestellt. Es kam zu einem kontinuierlichen Temperaturanstieg von initial  $32^\circ \pm 0,8^\circ\text{C}$  bis zu einem Maximum von  $50,7^\circ \pm 1,1^\circ\text{C}$  nach einer Applikationsdauer von 480 Sekunden. Bis zum Ende der Applikation (900 Sekunden) traten keine weiteren Temperaturveränderungen auf. Die initiale Temperatur wurde 150 Sekunden nach Beendigung der Laserapplikation wieder erreicht.

#### **3.2.1.2.2 Blutflussunterbrechung durch arterielle Mikroembolisation (Gruppe LITT-II)**

Durch die intraarterielle Applikation von Stärkemikrosphären (DSM) in die Arteria hepatica (Gruppe LITT-II) kam es im Vergleich zur Gruppe LITT-I (normale Perfusion) zu einem signifikanten Anstieg des Longitudinaldurchmessers auf  $4,6 \pm 0,5 \text{ mm}$  ( $p=0,01$ ) sowie des

Transversaldurchmessers auf  $3,3 \pm 0,4$  mm ( $p=0,02$ ). Dadurch vergrößerte sich das Volumen der induzierten Laserläsion um den Faktor 4,3, beziehungsweise auf  $27,1 \pm 7,8$  cm<sup>3</sup> ( $p < 0,01$ ; s. Tab. 12 u. Abb. 27). Die Messung der applikatornahen Temperatur zeigte eine initiale Temperatur von  $33^\circ \pm 0,7^\circ\text{C}$  und stieg bis zu einem Maximum von  $53,3^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$  nach 540 Sekunden an. Die maximale Temperaturdifferenz zwischen Gruppe I und II betrug  $3,3^\circ\text{C}$  nach 720 Sekunden. 180 Sekunden nach Beendigung der Laserapplikation wurde die initiale Temperatur wieder erreicht (s. Tab. 13 u. Abb. 28).

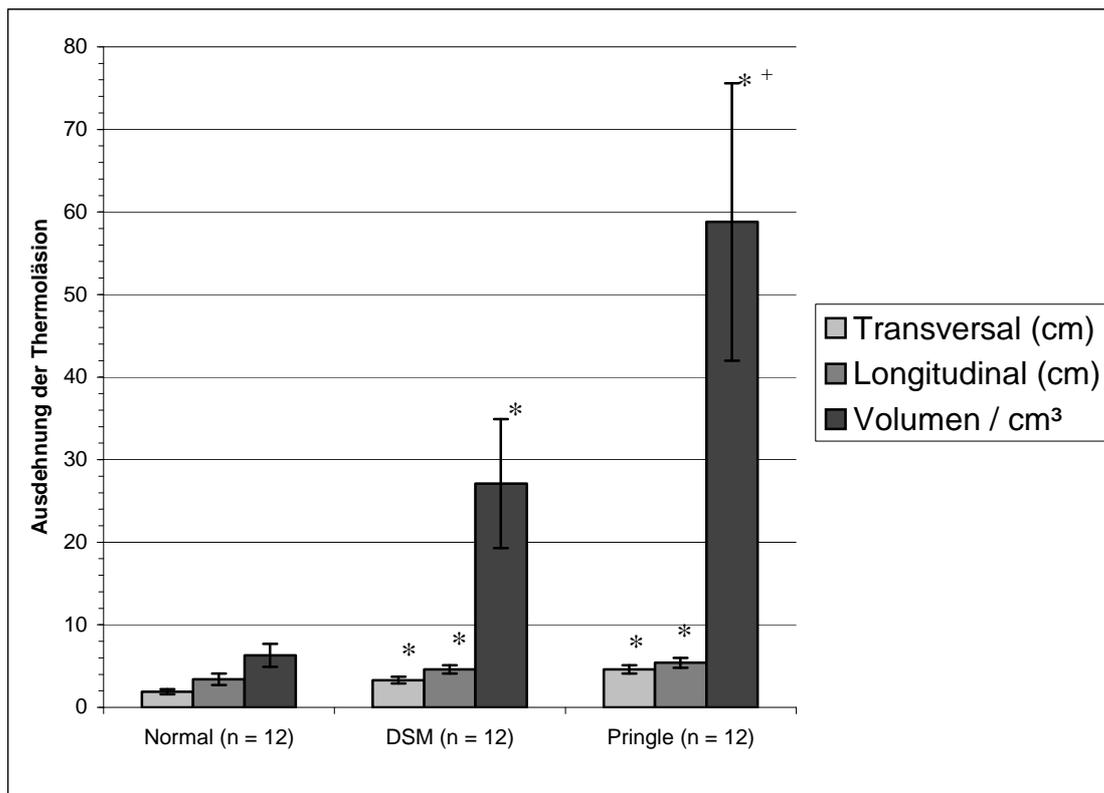
### **3.2.1.2.3 Blutflussunterbrechung durch Pringle-Manöver (Gruppe LITT-III)**

Durch die komplette Unterbrechung der hepatischen Perfusion kam es zu einer weiteren Zunahme der Koagulationsdurchmesser und Volumina im Vergleich zu den vorherigen Gruppen. Im Vergleich zur Gruppe LITT-II (DSM) zeigte sich eine signifikante Zunahme longitudinal auf  $5,4 \pm 0,6$  mm ( $p=0,01$  vs. Gruppe I u.  $p=0,04$  vs. Gruppe II) und transversal auf  $4,6 \pm 0,5$  mm ( $p=0,01$  vs. Gruppe I u.  $p=0,03$  vs. Gruppe II). Das Läsionsvolumen war mit  $58,8 \pm 16,8$  cm<sup>3</sup> um den Faktor 9,3 im Vergleich zur Gruppe I und um den Faktor 2,2 im Vergleich zur Gruppe II erhöht (je  $p < 0,001$ ; s. Tab. 12 u. Abb. 27). Die makroskopischen Unterschiede der Läsionsdurchmesser in den drei Therapiegruppen sind in Abbildung 29 deutlich wiedergegeben. Da in allen 3 Gruppen die gleiche Energiemenge zur Induktion der thermischen Läsion appliziert wurde, ergaben sich unter Berücksichtigung der o.g. Werte signifikante Unterschiede in der Berechnung des Effektivitätsindex (induziertes Läsionsvolumen in ccm pro Applikation von 10 kJ thermischer Energie). Dieser zeigte einen signifikanten Anstieg von 2,3 bei regelrechter Perfusion auf 10,1 nach DSM-Gabe ( $p=0,01$ ) und 21,7 nach Pringle-Manöver ( $p=0,001$ ; s. Tab. 12).

Die Laserkoagulation mit kompletter Unterbrechung der hepatischen Perfusion führte zum höchsten Anstieg der intrahepatischen Temperatur. Nach einer Ausgangstemperatur von  $33,5^\circ \pm 0,9^\circ\text{C}$  wurde nach 660 Sekunden ein Temperaturmaximum von  $71,2^\circ \pm 1,9^\circ\text{C}$  erreicht, korrespondierend mit einer maximalen Differenz von  $20,5^\circ\text{C}$  in Relation zu Gruppe I und  $17,9^\circ\text{C}$  in Relation zu Gruppe II ( $p < 0,01$ ). 1200 Sekunden nach Beendigung der Ablation wurde die Initialtemperatur wieder erreicht.

	<i>LITT-Läsion Longitudinal [cm]</i>	<i>LITT-Läsion Transversal [cm]</i>	<i>LITT-Läsion Volumen [ccm]</i>	<i>Effektivitäts- Index [ccm/10kJ]</i>
<b>Gruppe LITT-I (Normal)</b>	3,4 ± 0,7	1,9 ± 0,3	6,3 ± 1,8	2,3
<b>Gruppe LITT-II (DSM)</b>	4,6 ± 0,5	3,3 ± 0,4*	27,1 ± 7,8*	10,1*
<b>Gruppe LITT-III (Pringle)</b>	5,4 ± 0,6 <sup>+</sup>	4,6 ± 0,5* <sup>+</sup>	58,8 ± 16,8* <sup>+</sup>	21,7* <sup>+</sup>

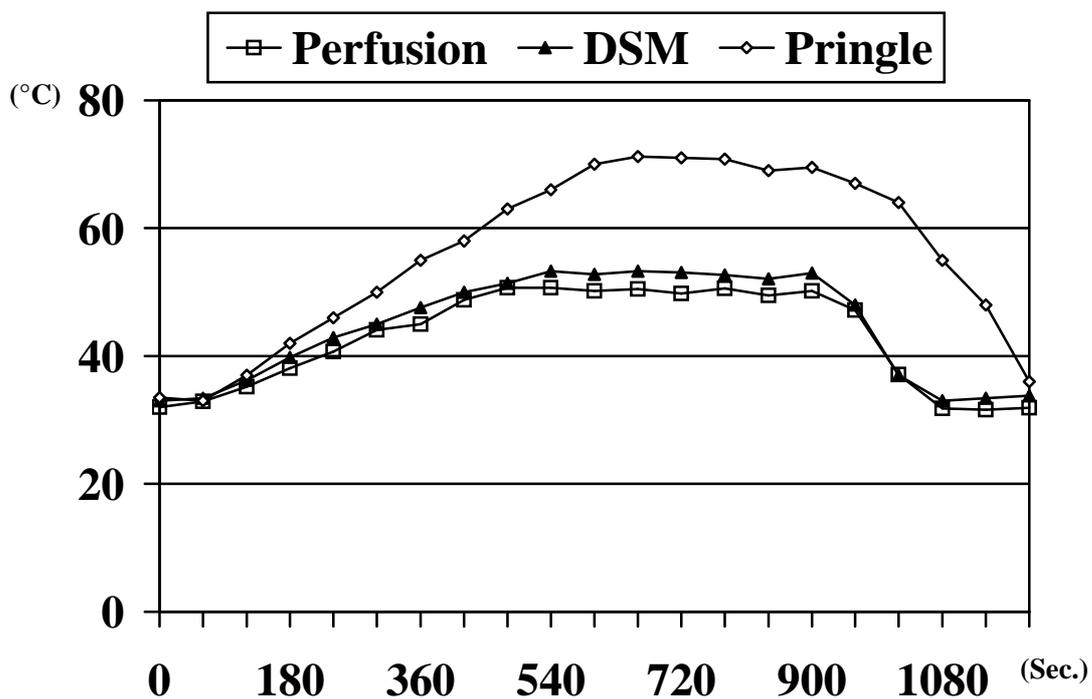
**Tab. 12:** Mittlere Läsionsdurchmesser und Läsionsvolumina bei laserinduzierter Thermotherapie mit erhaltener (Gruppe LITT-I) und unterbrochener hepatischer Perfusion (Gruppe LITT-II und LITT-III; \* = p<0,05 vs. Gruppe LITT-I; <sup>+</sup> = p<0,05 vs. Gruppe LITT-II; Einzelwerte s. tab. Anhang)



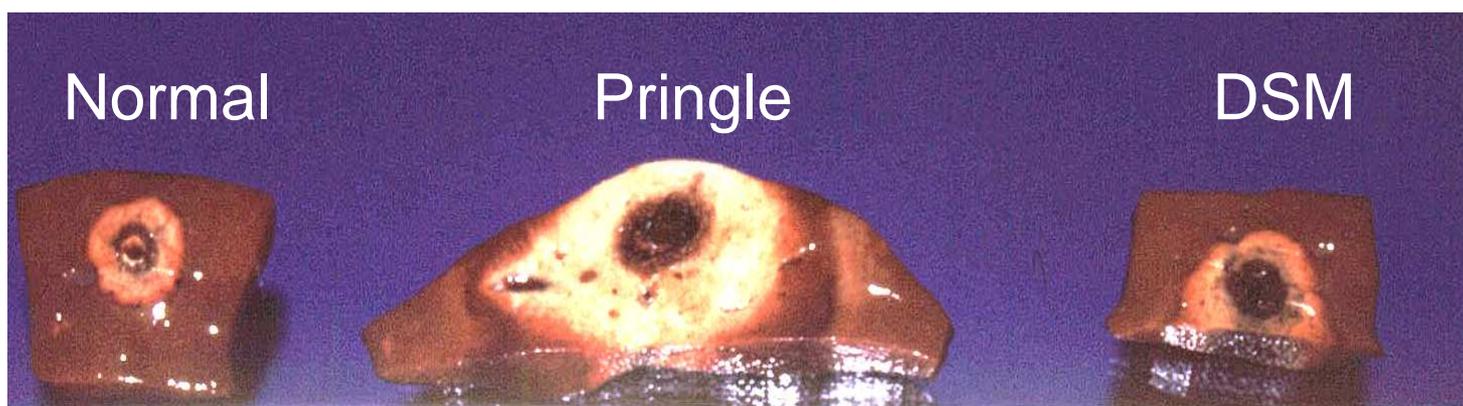
**Abb. 27:** Läsionsdurchmesser und Läsionsvolumina in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leberperfusion bei der laserinduzierten Thermotherapie (\*=p<0,05 vs. Gruppe LITT-I-Normal; <sup>+</sup> = p<0,05 Vs. Gruppe LITT-II-DSM)

<i>Zeit</i> (s)	<i>Appliz.</i> <i>Energie</i> (J)	<i>Gruppe LITT-I</i> ( <i>Normal</i> ) <i>Temp. °C</i>	<i>Gruppe LITT-II</i> ( <i>DSM</i> ) <i>Temp. °C</i>	<i>Gruppe LITT-III</i> ( <i>Pringle</i> ) <i>Temp. °C</i>
0	0	32±0,8	33±0,7	33,5±0,9
60	1800	32,9±0,5	33,4±0,2	33±0,4
120	3600	35,2±0,7	36,2±0,2	37±0,3
180	5400	38,1±0,3	39,8±0,7	42±0,4
240	7200	40,7±0,3	42,9±0,6	46±0,9
300	9000	44,1±0,2	45±1,1	50±0,6
360	10800	45±0,9	47,6±1,2	55±1,3
420	12600	48,8±0,5	50±0,8	58±1,4
480	14400	50,7±1,1	51,4±0,4	63±2,2
540	16200	50,7±1,8	53,3±0,5	66±2,8
600	18000	50,2±0,8	52,8±0,6	70±1,6
660	19800	50,5±0,3	53,3±0,9	71,2±1,9
720	21600	49,8±0,2	53,1±1,6	71±3,4
780	23400	50,6±1,2	52,7±1,8	70,8±2,4
840	25200	49,5±1,5	52,1±1,3	69±1,8
900	27000	50,2±0,9	53±0,2	69,5±2,1
960	27000	47,2±0,9	48±0,3	67±1,5
1020	27000	37,1±0,6	37±0,4	64±1,3
1080	27000	31,8±0,4	33±0,5	55±1,7
1140	27000	31,6±0,3	33,4±0,3	48±1,8
1200	27000	31,9±0,5	33,8±0,6	36±0,8

**Tab. 13:** Temperatursausbreitung in 10 mm Abstand vom LITT-Applikator in Abhängigkeit von Menge der Energiezufuhr und Beeinflussung der Leberperfusion an der Schweineleber in-vivo



**Abb. 28:** Intrahepatischer Temperaturverlauf während LITT mit erhaltener Perfusion und unterbrochener Leberperfusion durch Stärkemikrosphären (DSM) oder Pringle-Manöver



**Abb. 29:** Makroskopische Darstellung der Thermoläsionen unter dem Einflusses normaler Perfusion und hepatischer Perfusionsunterbrechung bei LITT an der Schweineleber in-vivo

### **3.2.2 Ergebnisse des Einflusses der kompletten und selektiven Unterbrechung der hepatischen Perfusion auf die lokale Tumorkontrolle bei laserinduzierter Thermotherapie an einem Tumormodell der Ratte**

#### **3.2.2.1 Temperaturentwicklung**

In den beiden Kontrollgruppen I (Schein-OP) und II (DSM-Mono) erfolgte keine Temperaturmessung, da hier keine LITT-Applikation durchgeführt wurde. In der Gruppe III (LITT-Mono) stieg die durchschnittliche Temperatur während der Applikation von initial  $26,6^{\circ} \pm 0,9^{\circ} \text{C}$  auf  $42,7 \pm 2,7^{\circ} \text{C}$  an. In der Gruppe IV (LITT-DSM) stieg die Temperatur während der Applikation von initial  $24,3^{\circ} \pm 1,9^{\circ} \text{C}$  auf  $43,9^{\circ} \pm 2,8^{\circ} \text{C}$  an. Die durchschnittliche Temperatur in der Gruppe V (LITT-Pringle) stieg während der Applikation von  $26,6^{\circ} \pm 0,9^{\circ} \text{C}$  auf  $49,8^{\circ} \pm 2,7^{\circ} \text{C}$  an. In der Gruppe VI (LITT-Arterie) stieg die durchschnittliche Temperatur während der Applikation von  $25,4^{\circ} \pm 0,8^{\circ} \text{C}$  auf  $45,2^{\circ} \pm 1,9^{\circ} \text{C}$  an. In der Gruppe VII (LITT-Vene) stieg die durchschnittliche Temperatur während der Applikation von  $26,8^{\circ} \pm 0,7^{\circ} \text{C}$  auf  $47,6^{\circ} \pm 1,8^{\circ} \text{C}$  an (s. Tab 14 und Abb. 30). Die durchschnittlichen Temperaturen nach 1200 Joule waren in allen Gruppen mit einer Perfusionsunterbrechung (IV, V, VI, VII) höher als die der Gruppe III mit alleiniger LITT (Gruppe IV  $p < 0,05$ ; Gruppe V  $p < 0,01$ ; Gruppe VI  $p < 0,03$ ; Gruppe VII  $p < 0,03$ ). Gegenüber der Gruppe III (LITT-Mono) betrug die Temperaturdifferenz der Gruppe IV (LITT-DSM)  $1,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ , der Gruppe V (LITT-Pringle)  $7,1^{\circ} \pm 1,2^{\circ} \text{C}$ , der Gruppe VI (LITT-Arterie)  $2,5^{\circ} \pm 0,3^{\circ} \text{C}$  und der Gruppe VII (LITT-Vene)  $4,9^{\circ} \pm 0,9^{\circ} \text{C}$  (eine Gesamtübersicht der einzelnen Temperaturmesswerte ist im Anhang aufgeführt).

#### **3.2.2.2 Makroskopischer Verlauf der Tumor-/Läsionsvolumina**

Zwischen allen Versuchsgruppen bestand in den präinterventionell gemessenen Durchmessern und Volumina kein Unterschied der bis dahin unbehandelten Tumoren (s. Abb. 31 und tabellarischer Anhang). Die Ergebnisse der Tumor-/Läsionsvolumina zu 3 Zeitpunkten (24 h, 7d und 21 d) nach der Intervention erhoben.

##### **24 Stunden postinterventionell (Untergruppe A)**

24 Stunden nach der Intervention war das gemessene Volumen der Tumore-/Läsionen in den Gruppen V (LITT-Pringle), VI (LITT-Arterie) und VII (LITT-Vene) mit  $4095 \pm 330 \text{ mm}^3$ ,

1290 ± 189 mm<sup>3</sup>, 1095 ± 118 mm<sup>3</sup> signifikant größer als das der Gruppe I (Schein-OP) mit 611 ± 59 mm<sup>3</sup> (Gruppe V; p<0,01, Gruppe VI; p<0,02, Gruppe VII; p<0,05). Verglichen mit dem Tumor-/Läsionsvolumen der Gruppe II (DSM-Mono) mit 651 ± 68 mm<sup>3</sup> war das Tumor-/Läsionsvolumen der Gruppe III (LITT-Mono) mit 705 ± 54 mm<sup>3</sup> nicht größenunterschiedlich (p>0,05). Verglichen mit dem Tumor-/Läsionsvolumen der Gruppe III (LITT-Mono) mit 705 ± 54 mm<sup>3</sup> zeigte sich ein signifikante Größenzunahme des Tumor-/Läsionsvolumen in den Gruppen V (LITT-Pringle) und VI (LITT-Arterie) mit 4095 ± 330 mm<sup>3</sup> und 1290 ± 189 mm<sup>3</sup> größer (Gruppe V; p<0,01, Gruppe VI; p<0,01). Das Tumor-/Läsionsvolumina der Gruppe IV (LITT-DSM) war mit 730 ± 75 mm<sup>3</sup> nicht unterschiedlich zur Gruppe VII (LITT-Vene) mit 1095 ± 118 mm<sup>3</sup> (p>0,05). Im Vergleich zur Gruppe V (LITT-Pringle) mit 4095 ± 330 war das Tumor-/Läsionsvolumen aller übrigen Gruppen (I,II,III,IV,VI,VII) kleiner (Gruppe I: p<0,01; Gruppe II: p<0,01; Gruppe III: p<0,01; Gruppe IV: p<0,01; Gruppe VI: p<0,01; Gruppe VII: p<0,01; s. Abb. 32 u. tab. Anhang).

### **7 Tage postinterventionell (Untergruppe B)**

In der Betrachtung des Tumor-/Läsionsvolumens der Gruppe I (Schein-OP) mit 1521 ± 108 mm<sup>3</sup> war das Tumor-/Läsionsvolumen der Gruppen III ((LITT-Mono) und IV (LITT-DSM) mit 1311 ± 93 mm<sup>3</sup> und 615 ± 53 mm<sup>3</sup> 7 Tage nach der Intervention signifikant kleiner (Gruppe III; p<0,01, Gruppe IV; p<0,02). Im Vergleich zwischen den Volumina der Gruppe II (DSM-Mono; 1063 ± 52 mm<sup>3</sup>) mit der Gruppe IV (LITT-DSM; 615 ± 53 mm<sup>3</sup>) war ein signifikanter Unterschied nachweisbar (Gruppe IV; p<0,02). 7 Tage postinterventionell waren die Volumina der Gruppen IV (LITT-DSM) mit 615 ± 53 mm<sup>3</sup> kleiner als die der Gruppen III (LITT-Mono) und V (LITT-Pringle) mit 1311 ± 93 mm<sup>3</sup> und 3283 ± 254 mm<sup>3</sup> (Gruppe III; p<0,01, Gruppe V; p<0,01). Zwischen der Gruppe VI (LITT-Arterie) mit 1215 ± 134 mm<sup>3</sup> und der Gruppe VII mit 1003 ± 171 mm<sup>3</sup> waren keine signifikanten Unterschiede zu erheben (p>0,05; s. Abb. 33 u. tab. Anhang).

### **21 Tage postinterventionell (Untergruppe C)**

21 Tage nach der Intervention war das Tumor-/Läsionsvolumen der Kontrollgruppen I (Schein-OP) mit 5005 ± 481 mm<sup>3</sup> größer als das Tumor-/Läsionsvolumen der Gruppen V (LITT-Pringle), VI (LITT-Arterie) und VII (LITT-Vene) mit 2439 ± 126 mm<sup>3</sup>, 1067 ± 150 mm<sup>3</sup> und 1280 ± 327 mm<sup>3</sup> (Gruppe V, Gruppe VI, Gruppe VII p<0,01). Das Tumor-/Läsionsvolumen der Gruppe II (DSM-Mono) war mit 2287 ± 421 mm<sup>3</sup> größer als die

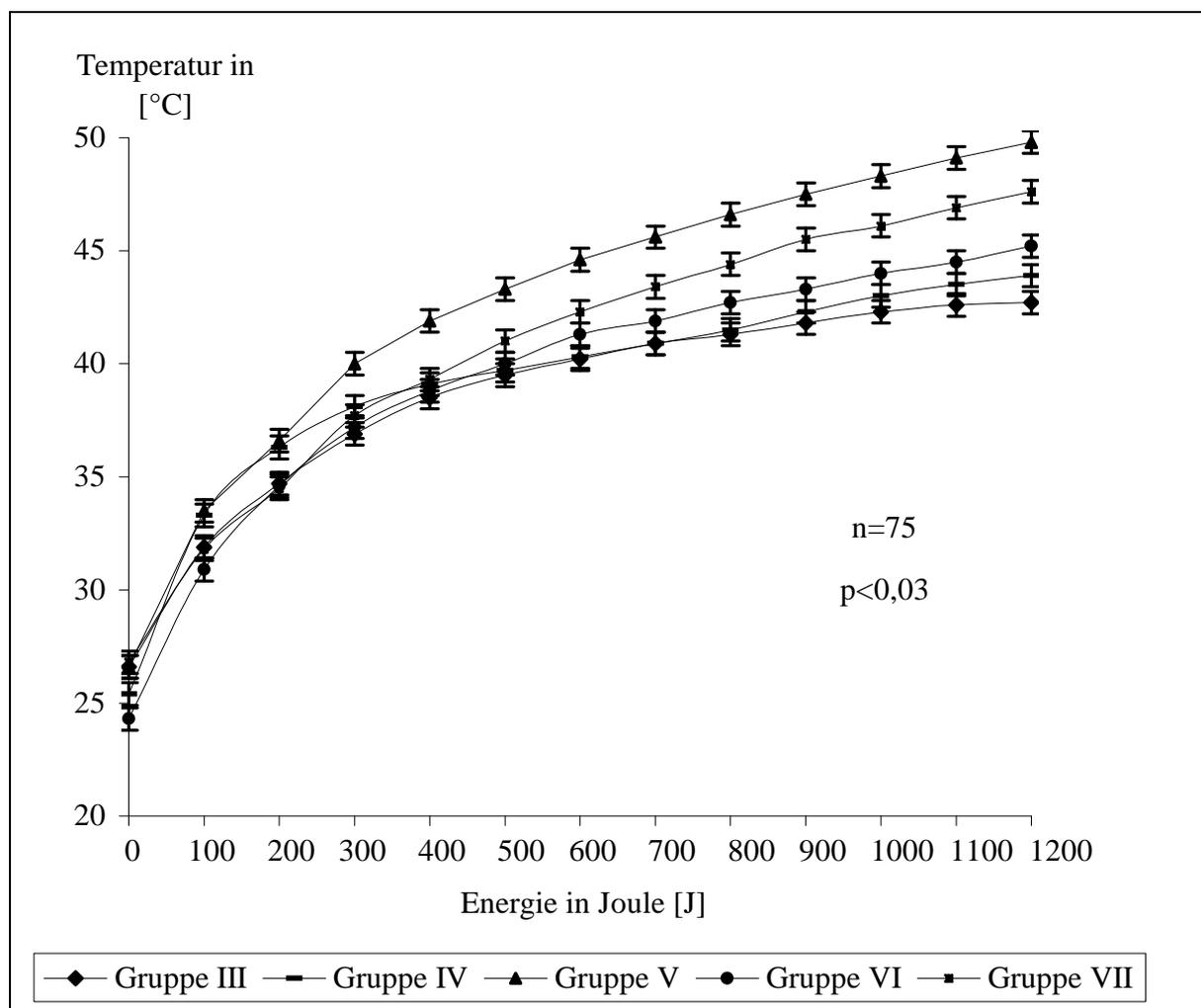
Volumina der Gruppen VI (LITT-Arterie) und VII (LITT-Vene) mit  $1067 \pm 150 \text{ mm}^3$  und  $1280 \pm 327 \text{ mm}^3$  (Gruppe VI, Gruppe VII  $p < 0,01$ ). Verglichen mit den Tumor-/Läsionsvolumen der Gruppe III (LITT-Mono) mit  $2366 \pm 291 \text{ mm}^3$  resultierte in den Gruppen IV (LITT-DSM) und VI (LITT-Arterie) mit  $584 \pm 65 \text{ mm}^3$  und  $1067 \pm 150 \text{ mm}^3$  ein kleineres Tumor-/Läsionsvolumen (Gruppe IV;  $p < 0,05$ , Gruppe VI;  $p < 0,01$ ). Die Tumor-/Läsionsvolumina der Gruppen VI (LITT-Arterie) mit  $1067 \pm 150 \text{ mm}^3$  waren mit den Tumor-/Läsionsvolumen der Gruppe VII (LITT-Vene) mit  $1280 \pm 327 \text{ mm}^3$  nicht unterschiedlich ( $p > 0,05$ ; s. Abb. 34-36 u. tab. Anhang).

### **3.2.2.3 Histologischer Nachweis des Tumorrezidivs**

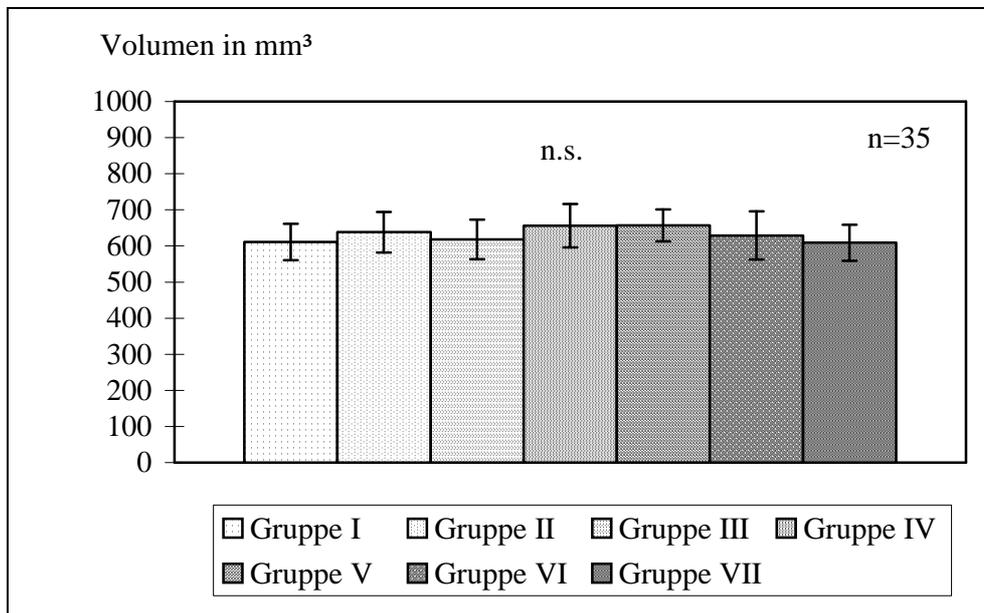
In der Gruppe I (Schein-OP) war bei allen Tieren zu allen Zeitpunkten ein Tumorrezidiv zu erkennen. In der Gruppe II (DSM-Mono) war bei vier Tieren nach 7 Tagen ein Tumorrezidiv zu erkennen, 24 Stunden und 21 Tage postinterventionell konnte bei allen Tieren ein Tumorrezidiv nachgewiesen werden. In der Gruppe III (LITT-Mono) zeigten vier Tiere 21 Tage postinterventionell, und alle Tiere 24 Stunden bzw. 21 Tage postinterventionell ein Tumorrezidiv. In der Gruppe IV (LITT-DSM) war bei keinem Tier zu keinem Zeitpunkt ein Tumorrezidiv zu erkennen. In der Gruppe V (LITT-Pringle) war ein Tumorrezidiv bei jeweils einem von fünf Tieren nach 24 Stunden und 7 Tagen, nach 21 Tagen bei zwei Tieren zu erkennen. In der Gruppe VI (LITT-Arterie) war ein Tumorrezidiv nach 24 Stunden und 21 Tagen bei jeweils zwei Tieren, nach 7 Tagen bei einem Tier nachzuweisen. 7 Tage postinterventionell konnten in der Gruppe VII (LITT-Vene) bei drei Tieren, 24 Stunden und 21 Tage postoperativ bei jeweils zwei Tieren ein Tumorrezidiv eruiert werden (s. Tab. 15 u. Abb. 37, 38).

<i>Joule</i>	<i>Gruppe III</i>	<i>Gruppe IV</i>	<i>Gruppe V</i>	<i>Gruppe VI</i>	<i>Gruppe VII</i>
	<i>LITT-Mono</i>	<i>LITT-DSM</i>	<i>LITT-Pringle</i>	<i>LITT-Arterie</i>	<i>LITT-Vene</i>
<b>0</b>	26,6 ± 0,86	25,4 ± 1,9	26,6 ± 0,94	24,3 ± 0,82	26,8 ± 0,74
<b>100</b>	31,9 ± 2,75	33,3 ± 2,7	33,5 ± 0,97	30,9 ± 2,3	31,8 ± 1,27
<b>200</b>	34,7 ± 3,02	36,3 ± 2,46	36,6 ± 1	34,6 ± 2,37	34,5 ± 1,76
<b>300</b>	36,9 ± 3,2	38,1 ± 2,41	40 ± 1,64	37,2 ± 2,83	37,7 ± 1,64
<b>400</b>	38,5 ± 3,2	39,1 ± 2,38	41,9 ± 1,89	38,8 ± 2,51	39,3 ± 1,72
<b>500</b>	39,5 ± 3,15	39,7 ± 2,44	43,3 ± 1,99	40 ± 2,5	41 ± 1,59
<b>600</b>	40,2 ± 3,17	40,3 ± 2,59	44,6 ± 2,08	41,3 ± 2,37	42,3 ± 1,49
<b>700</b>	40,9 ± 3,16	40,9 ± 2,57	45,6 ± 2,19	41,9 ± 2,26	43,4 ± 1,69
<b>800</b>	41,3 ± 2,94	41,5 ± 2,61	46,6 ± 2,31	42,7 ± 2,21	44,4 ± 1,64
<b>900</b>	41,8 ± 2,91	42,3 ± 2,62	47,5 ± 2,4	43,3 ± 2,04	45,5 ± 1,76
<b>1000</b>	42,3 ± 2,88	43 ± 2,67	48,3 ± 2,61	44 ± 1,99	46,1 ± 1,85
<b>1100</b>	42,6 ± 2,87	43,5 ± 2,74	49,1 ± 2,64	44,5 ± 1,96	46,9 ± 1,8
<b>1200</b>	42,7 ± 2,71	43,9 ± 2,82	49,8 ± 2,67	45,2 ± 1,91	47,6 ± 1,83

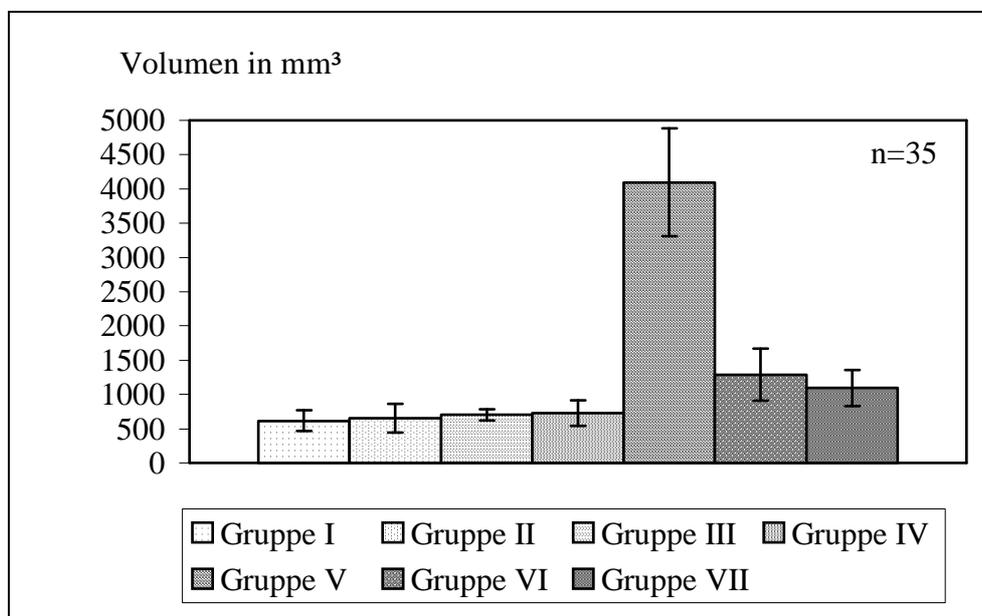
**Tab. 14:** Darstellung der durchschnittlichen Temperaturen ± SEM in Abhängigkeit von der applizierten Energiemenge in den Therapiegruppen Gruppen III-VII



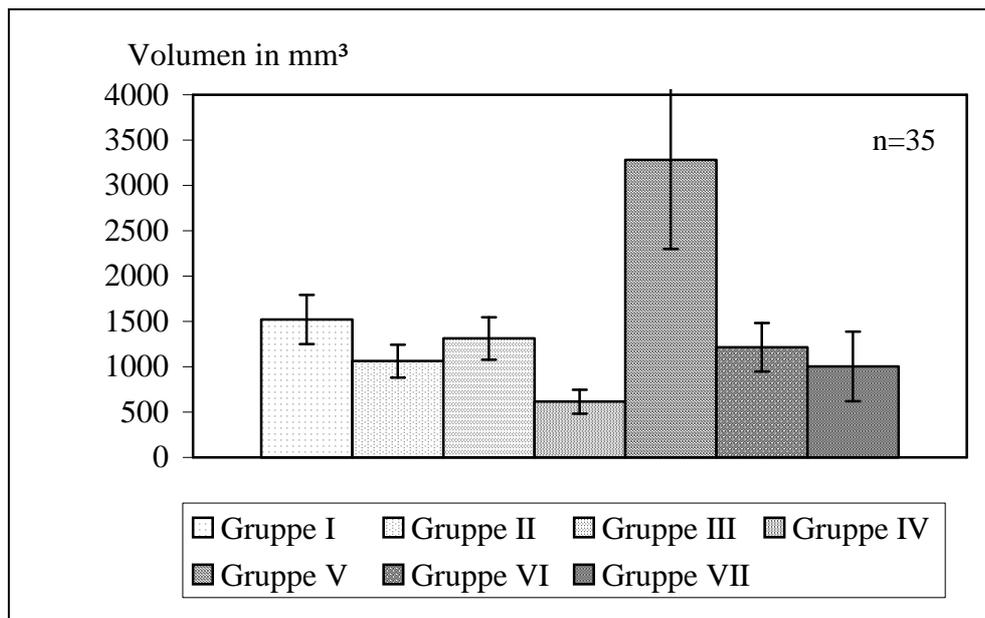
**Abb. 30:** Graphische Darstellung der durchschnittlichen Temperaturverläufe  $\pm$  SEM während der Laserapplikation der Therapiegruppen III (LITT-Mono), IV (LITT-DSM), V (LITT-Pringle), VI (LITT-Arterie), VII (LITT-Vene) von 0 - 1200 Joule



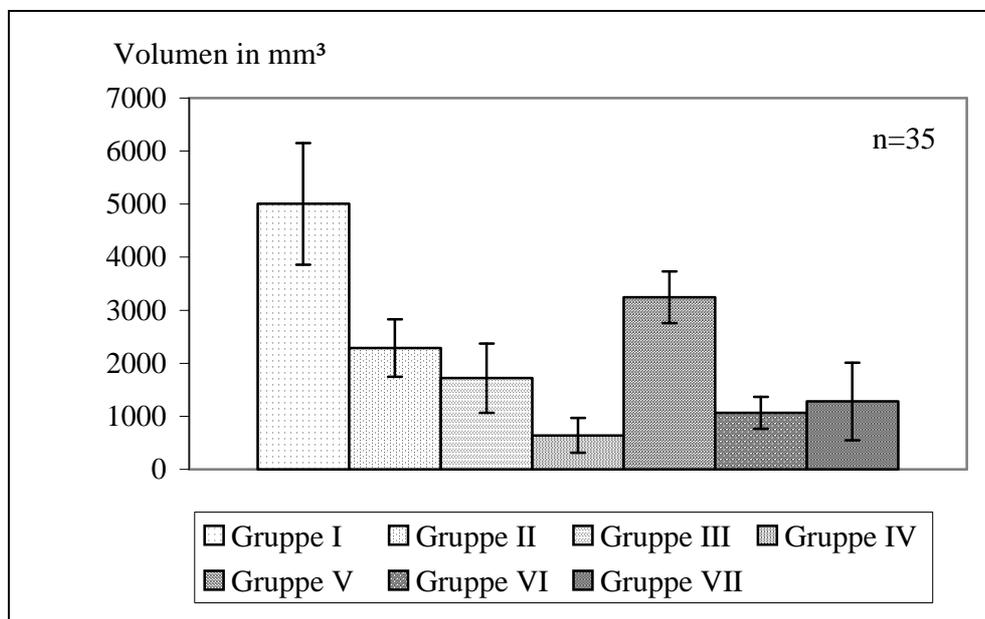
**Abb. 31:** Graphische Darstellung des mittleren Tumor/Läsionsvolumens  $\pm$  SEM in den Therapiegruppen I (Schein-OP), II (DSM-Mono), III (LITT-Mono), IV (LITT-DSM), V (LITT-Pringle), VI (LITT-Arterie) und VII (LITT-Vene) präinterventionell



**Abb. 32:** Graphische Darstellung des mittleren Tumor/Läsionsvolumens  $\pm$  SEM in den Therapiegruppen I (Schein-OP), II (DSM-Mono), III (LITT-Mono), IV (LITT-DSM), V (LITT-Pringle), VI (LITT-Arterie) und VII (LITT-Vene) 24 Stunden postinterventionell



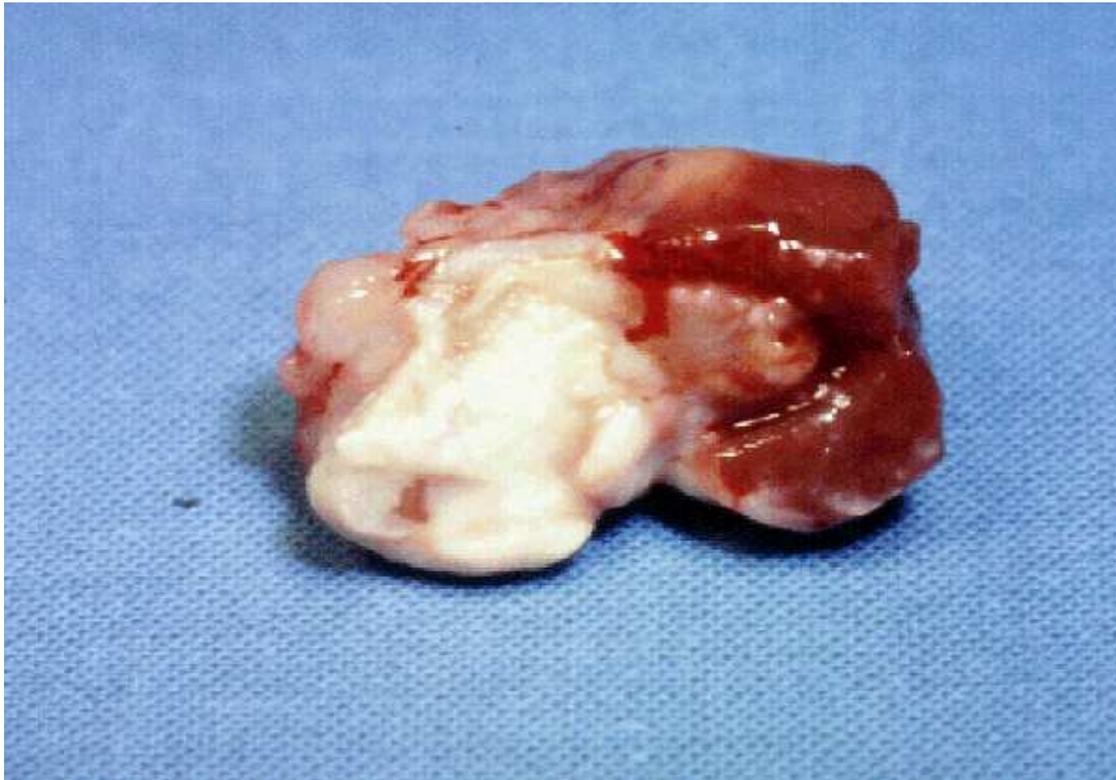
**Abb. 33:** Graphische Darstellung des mittleren Tumor/Läsionsvolumens  $\pm$  SEM in den Therapiegruppen I (Schein-OP), II (DSM-Mono), III (LITT-Mono), IV (LITT-DSM), V (LITT-Pringle), VI (LITT-Arterie) und VII (LITT-Vene) 7 Tage postinterventionell



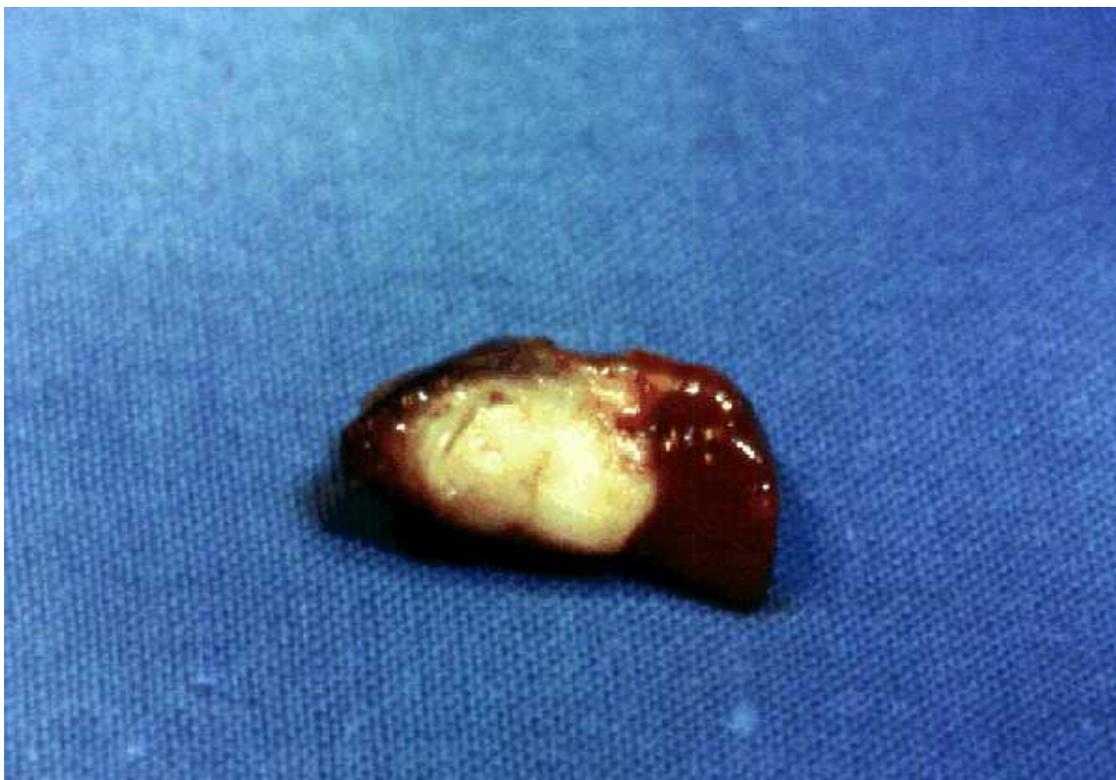
**Abb. 34:** Graphische Darstellung des mittleren Tumor/Läsionsvolumens  $\pm$  SEM in den Therapiegruppen I (Schein-OP), II (DSM-Mono), III (LITT-Mono), IV (LITT-DSM), V (LITT-Pringle), VI (LITT-Arterie) und VII (LITT-Vene) 21 Tage postinterventionell

	<b>24 h post-interventionell</b>	<b>7 d post-interventionell</b>	<b>21 d post-interventionell</b>	<b>Gesamt</b>
	<b>Tumorrezidiv/ Anzahl Tiere</b>	<b>Tumorrezidiv/ Anzahl Tiere</b>	<b>Tumorrezidiv/ Anzahl Tiere</b>	
<b>Gruppe I (Schein-Op)</b>	5/5	5/5	5/5	15/15
<b>Gruppe II (DSM-Mono)</b>	5/5	4/5	5/5	14/15
<b>Gruppe III (LITT-Mono)</b>	5/5	5/5	4/5	14/15
<b>Gruppe IV (LITT-DSM)</b>	0/5	0/5	0/5	0/15
<b>Gruppe V (LITT-Pringle)</b>	1/5	1/5	2/5	4/15
<b>Gruppe VI (LITT-Arterie)</b>	2/5	1/5	2/5	5/15
<b>Gruppe VII (LITT-Vene)</b>	2/5	3/5	2/5	7/15

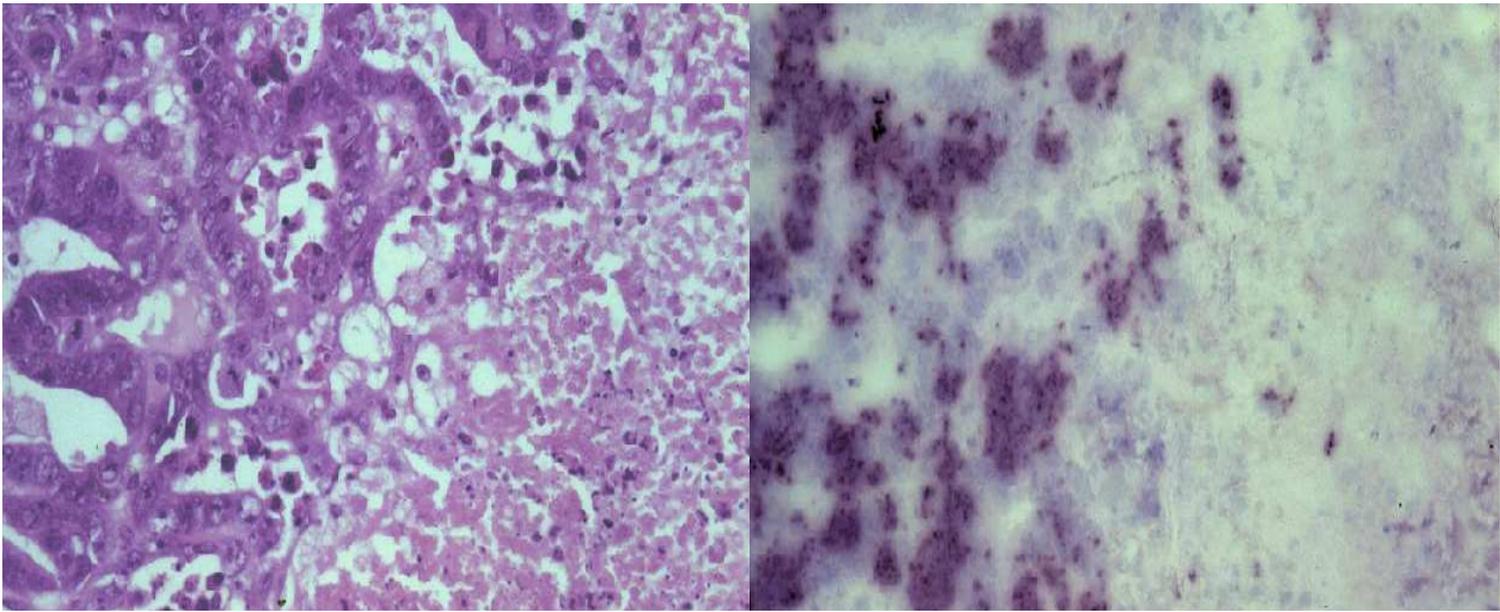
**Tabelle 15:** Tabellarische Übersicht der histologisch verifizierten Tumorrezidive pro Versuchsgruppe nach 24 h, 7 und 21 d postinterventionell



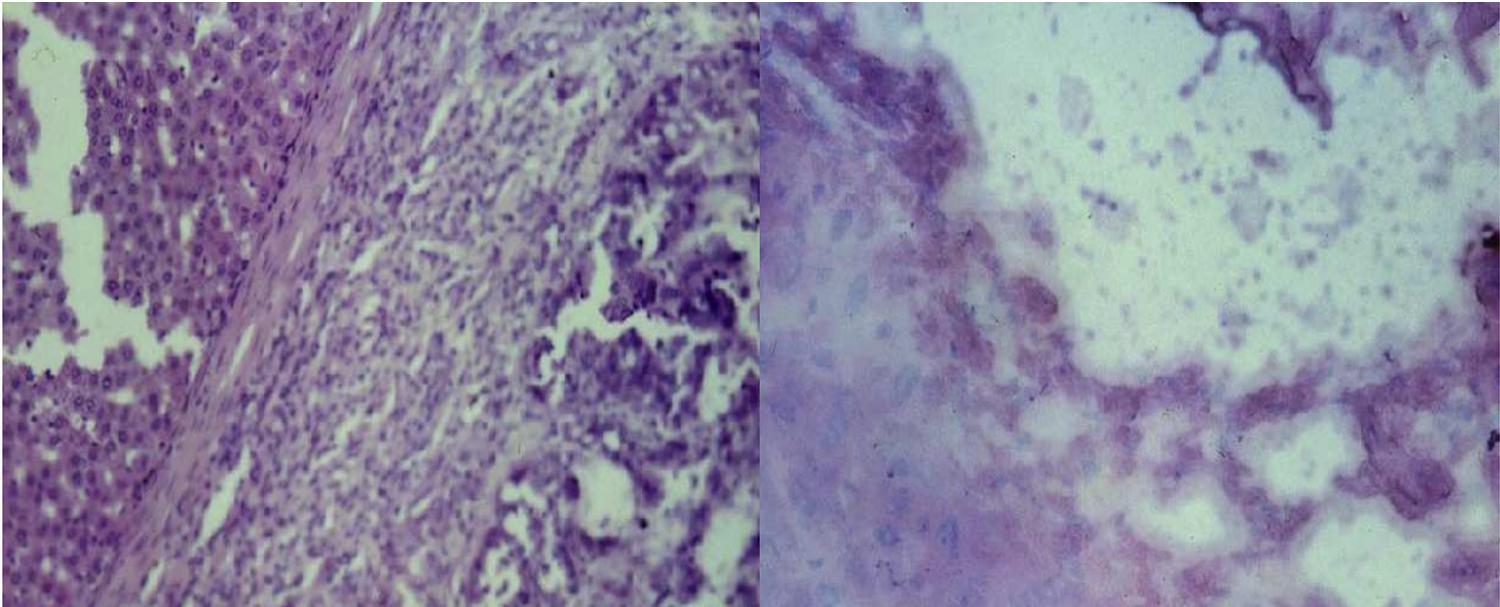
**Abb. 35:** Makroskopischer Aspekt 21 Tage postinterventionell nach Monotherapie mittels LITT-Applikation mit Tumorrezidiv



**Abb. 36:** Makroskopischer Aspekt 21 Tage postinterventionell nach Kombinationstherapie mit LITT und DSM-Applikation ohne Tumorrezidiv



**Abb. 37:** Mikroskopischer Aspekt 21 Tage postinterventionell. Darstellung mittels HE-Färbung (links) und BrdU-Färbung (rechts). Monotherapie mit LITT-Applikation Nachweis eines Tumorrezidivs



**Abb. 38:** Mikroskopischer Aspekt 21 Tage postinterventionell. Darstellung mittels HE-Färbung (links) und BrdU-Färbung (rechts). Nach Kombinationstherapie mit LITT und DSM-Applikation kein Nachweis eines Tumorrezidivs

### 3.2.3 Ergebnisse der Effektivität und Durchführbarkeit der laserinduzierten Thermotherapie in Kombination mit der kompletten und selektiven hepatischen Blutflussunterbrechung bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen

#### 3.2.3.1 Patientenkollektiv

Im Erhebungszeitraum wurden insgesamt 124 Laserapplikationen bei 104 Lebermetastasen an 56 Patienten (22 w, 34 m, 45-87 Jahre) durchgeführt. Bei 25 Metastasen (14 Patienten) erfolgte die LITT ohne Blutflussunterbrechung (10 percutan und 4 offen-chirurgisch), bei 42 Metastasen (23 Patienten) wurde die LITT mit einem Pringle-Manöver im Rahmen einer Laparotomie kombiniert und bei 37 Metastasen (19 Patienten) erfolgte die Blutflussunterbrechung percutan mit interventioneller Applikation intraarterieller Stärkemikrosphären (s. Abb. 39). Einen Überblick über die Patienten und die Art der hepatischen Perfusionsunterbrechung gibt Tabelle 16.

Parameter	Ohne Perfusionsunterbrechung (Percut/Laparot.)	Perfusionsunterbrechung DSM (Percutan)	Perfusionsunterbrechung Pringle (Laparotomie)
Anzahl der Patienten	14	19	23
Anzahl der Metastasen	25	37	42
Anzahl der Applikationen	31	44	49
Metastasenanzahl/ Patient	1,8 (1-4)	1,9 (1-4)	1,8 (1-5)
Mittl. Metastasendurchmesser (cm)	2,8 ± 1,3	2,1 ± 1,1	2,8 ± 1,2
Maximaler Metastasendurchmesser (cm)	5,0 x 5,0 (1-5)	4,4 x 3,8 (1-4,4)	5 x 5 (0,5-5)
Durchschnittliche Applikationen/ Patient	2,2 ± 0,8	2,3 ± 1,3	2,1 ± 1,4
Geschlechtsverhältnis (m:w)	8 / 6	12 / 7	14 / 9
Alter (Jahre)	64,3 ± 13	62,1 ± 16	59,8 ± 17

**Tab. 16:** Parameter der Patientengruppen im Verhältnis zur Art der Perfusionsunterbrechung

### 3.2.3.2 Effektivität der Kombinationstherapie

Die präoperativen Volumina der Metastasen betragen  $9,8 \pm 14 \text{ cm}^3$  (ohne Perfusionsunterbrechung),  $12,9 \pm 11 \text{ cm}^3$  (Pringle-Manöver) und  $9,5 \pm 8 \text{ cm}^3$  (DSM) und wiesen zwischen den drei Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede auf ( $p > 0,05$ ). Die Menge an applizierter Energie pro behandelte Metastase betrug in der Gruppe ohne Perfusionsunterbrechung  $32861 \pm 9100$  Joule. Bei Patienten mit selektiver arterieller Blutflussunterbrechung (DSM) wurden im Mittel  $37875 \pm 3480$  Joule und während der kompletten Blutflussunterbrechung  $30507 \pm 10500$  Joule appliziert ( $p > 0,05$  zwischen den Behandlungsgruppen). Bei der Berechnung der postinterventionellen thermischen Läsionsvolumina zeigte sich in allen drei Gruppen ein signifikant höheres Volumen als das des Ausgangsvolumens (Normale Perfusion:  $p = 0,04$ , DSM:  $p = 0,01$ ; Pringle:  $p = 0,001$ ). Die thermischen Läsionsvolumina betragen 24-48 Stunden nach LITT ohne Gefäßunterbrechung  $25,3 \pm 14 \text{ cm}^3$ , nach selektiver Perfusionsunterbrechung mit Stärkemikrosphären  $65,4 \pm 19 \text{ cm}^3$  und nach kompletter Blutflussunterbrechung durch ein Pringlemanöver  $76,5 \pm 28 \text{ cm}^3$ . Eine Übersicht der erhobenen Werte ist in Tabelle 17 wiedergegeben.

Der mittlere Volumenzuwachs gegenüber der Ausgangsläsion betrug bei Patienten ohne Unterbrechung der Perfusion  $15,5 \pm 9 \text{ cm}^3$ , bei einer selektiven Okklusion mit Stärkemikrosphären  $55,9 \pm 22 \text{ cm}^3$  und bei einer LITT in Kombination mit einem Pringle-Manöver  $63,6 \pm 27 \text{ cm}^3$ , entsprechend einer Steigerung um den Faktor 1,5 (ohne Gefäßunterbrechung), 6,8 (DSM) und 5,9 (Pringle). Beim Vergleich der selektiven Perfusionsunterbrechung mit arteriellen Mikrosphären gegenüber dem Pringle-Manöver zeigte sich ein um  $5,48 \pm 3 \text{ cm}^3$  größeres Läsionsvolumina ( $p = 0,04$ ). Die Gegenüberstellung des Effektivitätsindex (induziertes thermisches Läsionsvolumen/ 10kJ applizierter Energie) erbrachte einen Wert von 7,69 für Patienten ohne Gefäßunterbrechung, 17,3 nach DSM-Applikation ( $p = 0,01$  versus „ohne Unterbrechung“) und 25,1 nach Pringle-Manöver ( $p = 0,01$  versus „ohne Unterbrechung“). Zwischen den Gruppen mit Perfusionsunterbrechung war kein signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p = 0,07$  DSM versus Pringle) (s. Tab. 17 und Abb. 40a-c).

### **3.2.3.3 Komplikationen und Liegedauer**

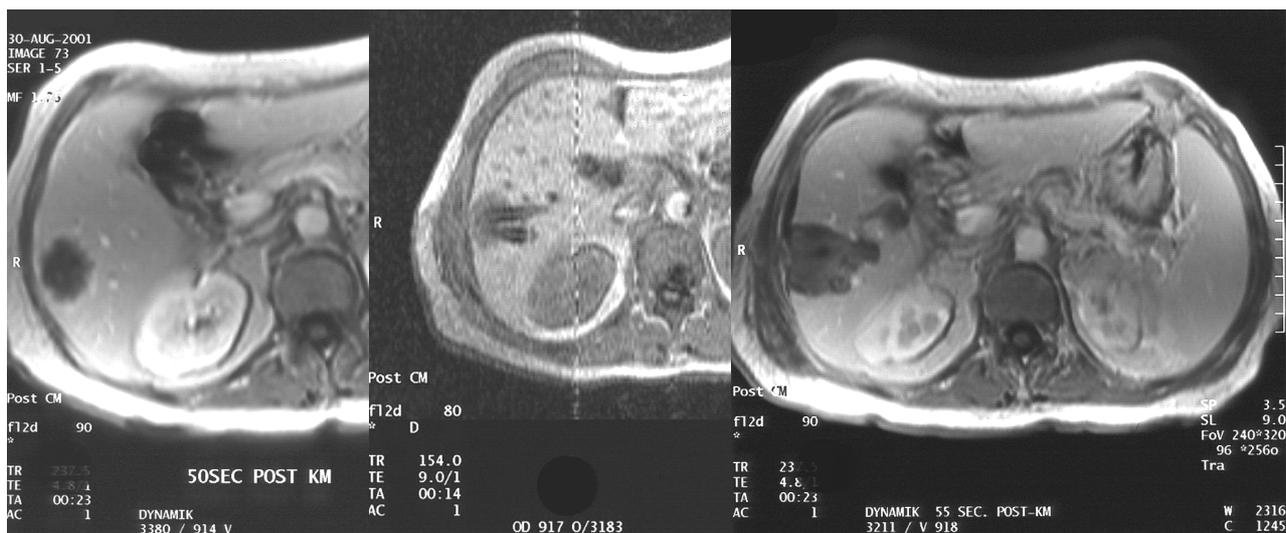
Postinterventionell traten bei 12 Patienten therapiebezogene Komplikationen auf, entsprechend einer Komplikationsrate von 21,4% (Normale Perfusion: 21,4%, DSM: 15,7%, Pringle: 26,1%). 6 Patienten entwickelten ein subkapsuläres Leberhämatom, ein Pleuraerguß musste bei 5 Patienten therapiert werden, ein Patient (Pringle-Gruppe) entwickelte eine superinfizierte Thermonekrose mit konsekutiver Cholangitis. Es kam zu keinen therapiebedingten Todesfällen. Die Komplikationsrate ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der jeweiligen Untergruppen. Bei Betrachtung der postinterventionellen Liegezeit zeigte sich, dass Patienten nach percutaner LITT 5,7 (2-11) Tage stationär betreut wurden, während nach offen chirurgischer LITT die stationäre Liegedauer 12,8 (8-19) Tage betrug.

### **3.2.3.4 Verlaufskontrolle**

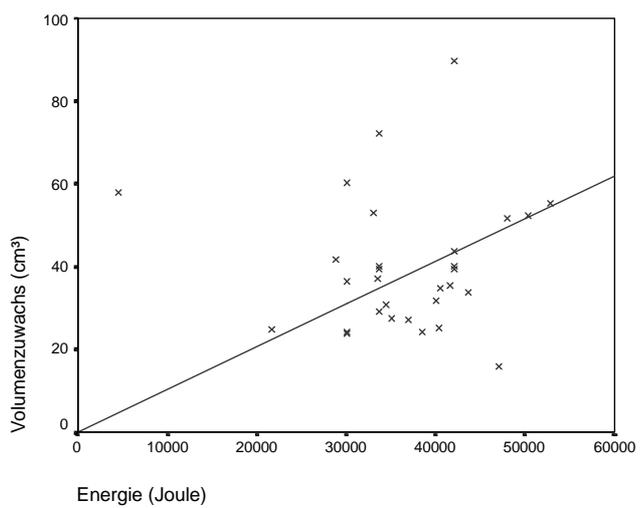
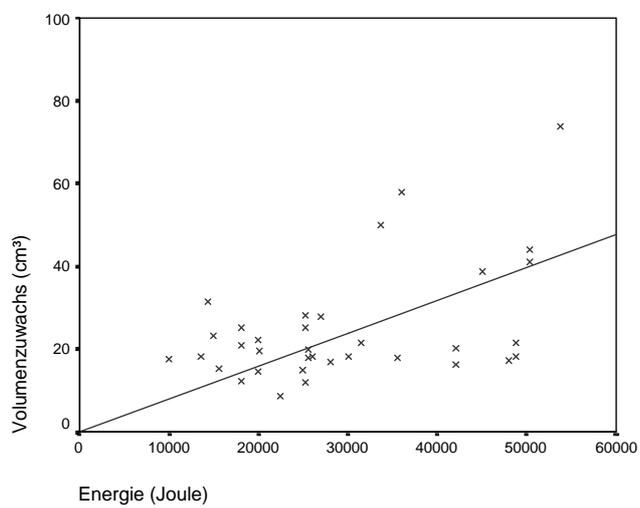
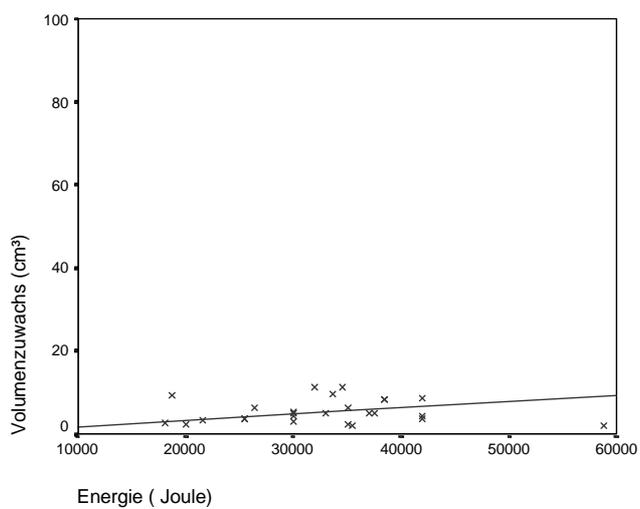
Bei der MRT-Verlaufkontrolle nach 3 Monaten zeigten sich in allen Thermoläsionen (n=104) eine nach radiomorphologischen Kriterien komplette Ablation der thermischen Läsion (keine Größenprogredienz, keine KM-Aufnahme). Bei der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten wurde bei zwei Patienten nach einer LITT ohne Gefäßunterbrechung ein intraläsionäres Tumorrezidiv im Bereich der Thermoläsion nachgewiesen, da sich hier eine deutliche Größenprogredienz der Läsion zeigte. Diese Patienten wurden einer erneuten percutanen LITT-Ablation unterzogen. Die Patienten mit selektiver oder kompletter Gefäßunterbrechung wiesen keine Zeichen eines intraläsionären Rezidivs auf. Insgesamt zeigte sich zusätzlich bei 4 Patienten (2 Patienten nach LITT ohne Gefäßunterbrechung, je 1 Patient nach LITT mit DSM-Gabe und Pringle-Manöver) ein extraläsionäres Tumorrezidiv in der Restleber. Extrahepatische Metastasen waren zum Zeitpunkt der 6-Monatskontrolle nicht nachweisbar.

Art der hepatischen Gefäßunterbrechung	Ohne Perfusionsunterbrechung (Percut/Laparot.)	Perfusionsunterbrechung DSM (Percutan)	Perfusionsunterbrechung Pringle (Laparotomie)
Metastasenvolumen (cm <sup>3</sup> )	9,8 ± 14	9,5 ± 8	12,9 ± 11
Energie/ Metastase (J)	32861 ± 9100	37875 ± 3480	30507 ± 10500
Läsionsvolumen (cm <sup>3</sup> )	25,3 ± 14	65,4 ± 19	76,5 ± 28
Mittl. Vol.-zuwachs (cm <sup>3</sup> )	15,5 ± 9	55,9 ± 22	63,6 ± 27
Effektivitätsindex(cm <sup>3</sup> /10kJ)	7,69	17,3	25,1

**Tab. 17:** Effektivität der LITT in Kombination mit selektiver und kompletter hepatischer Perfusionsunterbrechung (Mittelwerte mit Standardabweichung)



**Abb. 39:** MRT-Darstellung einer kolorektalen Lebermetastase Segment VII vor (links), während (Mitte; percutaner Zugang mit Spherex 28 W 25 Minuten im offenen MRT) und 24 Stunden nach LITT



**Abb. 40 a-c:** Volumenzuwachs der Läsionen bei der LITT in Relation zur eingebrachten Energie ohne Perfusionsunterbrechung (a), nach Pringle-Manöver (b) und nach DSM-Applikation (c).

### 3.3 Ergebnisse der Untersuchungen zur Dosimetrie und Therapieplanung bei der laserinduzierten Thermochemotherapie von Lebermetastasen

#### 3.3.1 Ergebnisse der Bestimmung der optischen Parameter von kolorektalen Lebermetastasen und deren Primärtumoren für die Entwicklung einer Dosimetrie thermischer Laseranwendungen

##### 3.3.1.1 Ergebnisse der Bestimmung der optischen Gewebeparameter bei den Wellenlängen 850, 980 und 1064 nm (Lebermetastasen human, nativ/koaguliert)

In dieser Versuchsreihe wurde der Einfluss von Licht verschiedener Wellenlänge und thermischer Koagulation auf die optischen Parameter des Lebermetastasengewebes bestimmt und anschließend die Mittelwerte und Standardabweichungen der 3 unabhängigen Messungen für jede Probe und jeden Gewebezustand berechnet. Eine Übersicht der resultierenden Mittelwerte ist in Tabelle 18 angegeben. Die Einzelwerte der Messungen finden sich im tabellarischen Anhang.

Lebermetastasengewebe	nativ			koaguliert		
	850	980	1064	850	980	1064
Wellenlänge (nm)	850	980	1064	850	980	1064
Absorptionskoeffizient ( $\text{mm}^{-1}$ )	0,062 $\pm 0,025$	0,064 $\pm 0,022$	0,028 $\pm 0,020$	0,066 $\pm 0,026$	0,068 $\pm 0,022$	0,036 $\pm 0,021$
Streukoeffizient ( $\text{mm}^{-1}$ )	10,18 $\pm 0,88$	9,70 $\pm 0,86$	9,28 $\pm 1,04$	10,03 $\pm 1,11$	9,81 $\pm 0,99$	9,64 $\pm 0,94$
Anisotropiefaktor	0,875 $\pm 0,04$	0,883 $\pm 0,03$	0,885 $\pm 0,04$	0,782 $\pm 0,04$	0,810 $\pm 0,04$	0,826 $\pm 0,04$
Reduzierter Streukoeffizient ( $\text{mm}^{-1}$ )	1,26 $\pm 0,47$	1,13 $\pm 0,42$	1,06 $\pm 0,40$	2,19 $\pm 0,58$	1,87 $\pm 0,53$	1,68 $\pm 0,46$
Optische Eindringtiefe (mm)	2,21 $\pm 0,61$	2,24 $\pm 0,54$	4,08 $\pm 1,73$	1,63 $\pm 0,47$	1,68 $\pm 0,39$	2,72 $\pm 1,10$

**Tab. 18:** Die im statistischen Mittel resultierenden Werte der optischen Parameter von Lebermetastasengewebe vor und nach Koagulation mit Angabe der Standardabweichung

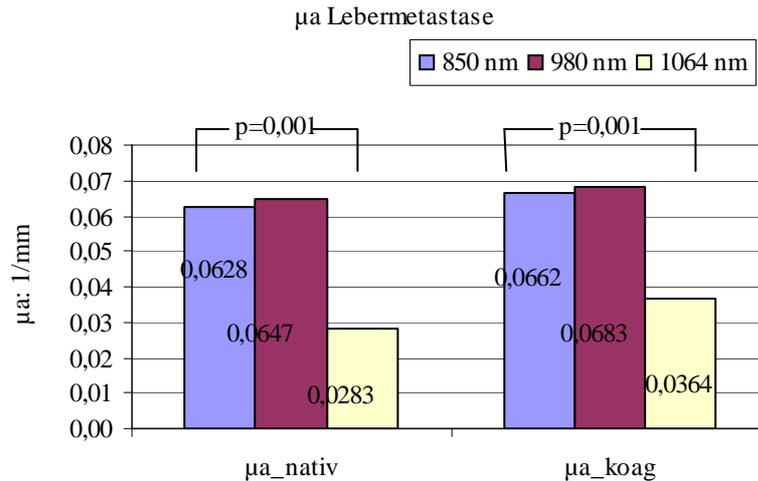
### 3.3.1.2 Statistische Analyse der Einflussgrößen Wellenlänge und Thermokoagulation auf die optischen Parameter

#### 3.3.1.2.1 Absorptionskoeffizient $\mu_a$

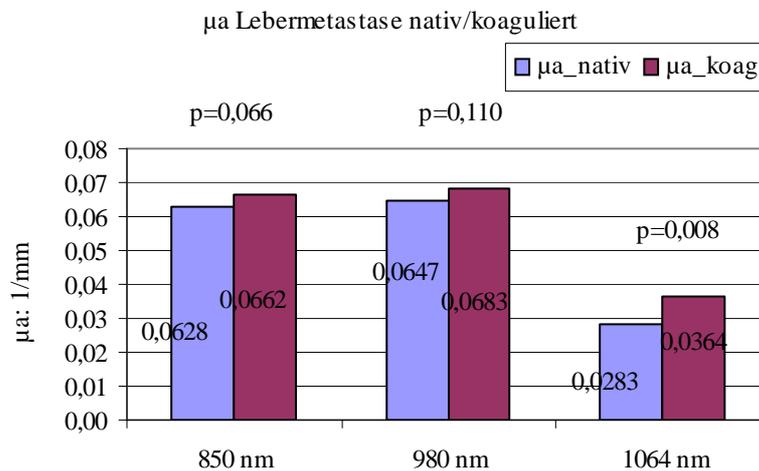
Das native Metastasengewebe zeigte zwischen 850 und 980 nm einen nahezu konstanten ( $p=0,477$ ) Absorptionskoeffizienten ( $0,062 \text{ mm}^{-1}$  bei 850 nm,  $0,064 \text{ mm}^{-1}$  bei 980 nm). Zwischen 980 nm und 1064 nm bzw. 850 nm und 1064 nm kam es zu einer signifikanten ( $p=0,008$  bzw.  $p=0,001$ ) Abnahme des Wertes. Das koagulierte Metastasengewebe zeigte keine Veränderung zwischen 850 und 980 nm ( $p=0,477$ ). Zwischen 980 und 1064 nm betrug die Differenz zwischen den Absorptionskoeffizienten  $0,032 \text{ mm}^{-1}$ . Dieser Anstieg des Wertes mit zunehmender Wellenlänge war statistisch signifikant ( $p=0,008$ , bzw.  $p=0,001$ ). Durch die Koagulation von nativem Lebermetastasengewebe stieg der Absorptionskoeffizient nur gering an. Bei 850 und 980 nm betrug die Zunahme  $0,004 \text{ mm}^{-1}$ , bei 1064 nm betrug sie  $0,008 \text{ mm}^{-1}$  ( $p=0,066$  und  $p=0,110$ ; s. Abb. 41 und 42).

#### 3.3.1.2.2 Streukoeffizient $\mu_s$

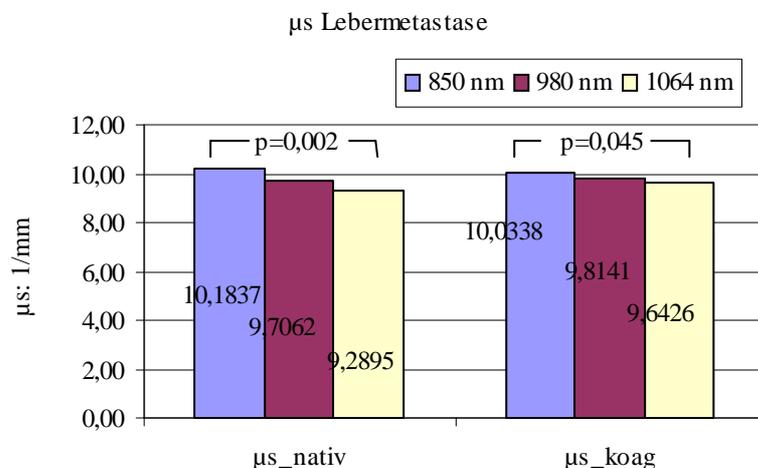
Das Metastasengewebe zeigte zwischen 850 nm und 980 nm (nativ und koaguliert), sowie zwischen 980 und 1064 nm (nativ) eine signifikante Abnahme von  $\mu_s$  ( $p=0,008$ ,  $p=0,011$ ,  $p=0,038$ ). Die Abnahme des Streukoeffizienten für koaguliertes Gewebe zwischen 980 nm und 1064 nm war nicht signifikant ( $p=0,086$ ). Durch Koagulation des Metastasengewebes reduzierte sich der Streukoeffizient bei 850 nm von  $10,18 \text{ mm}^{-1}$  auf  $10,03 \text{ mm}^{-1}$ . Bei 980 nm und bei 1064 nm nahm der Streukoeffizient zu. Diese Veränderungen waren nicht signifikant ( $p=0,859$ ;  $0,594$ ;  $0,086$ ; s. Abb. 43 und 44).



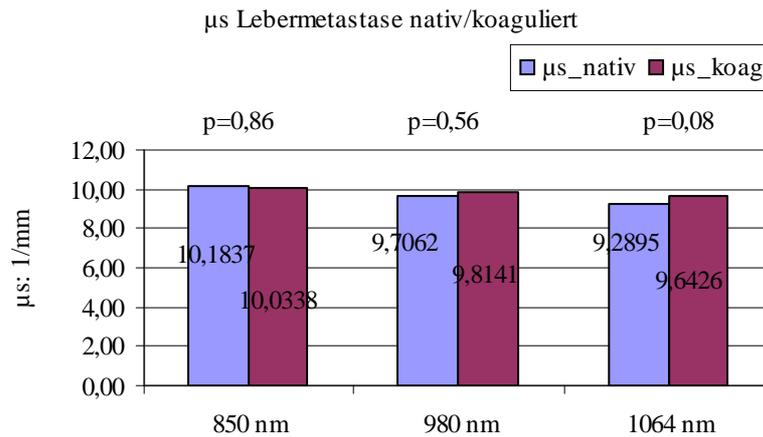
**Abb. 41:** Graphische Darstellung des mittleren Absorptionskoeffizienten ( $\mu_a$  in  $\text{mm}^{-1}$ ) von Lebermetastasengewebe bei 850, 980 und 1064 nm (nativ und koaguliert)



**Abb. 42:** Graphische Darstellung des mittleren Absorptionskoeffizienten ( $\mu_a$  in  $\text{mm}^{-1}$ ) von humanem Lebermetastasengewebe vor und nach thermischer Gewebekoagulation



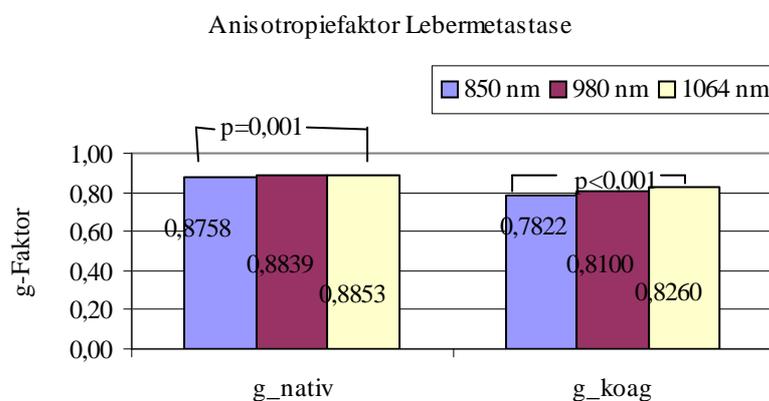
**Abb. 43:** Graphische Darstellung des mittleren Streukoeffizienten ( $\mu_s$  in  $\text{mm}^{-1}$ ) von Lebermetastasengewebe bei 850, 980 und 1064 nm (nativ und koaguliert)



**Abb. 44:** Graphische Darstellung des mittleren Streukoeffizienten ( $\mu_s$  in  $\text{mm}^{-1}$ ) von humanem Lebermetastasesgewebe vor und nach thermischer Gewebekoagulation

### 3.3.1.2.3 Anisotropiefaktor $g$

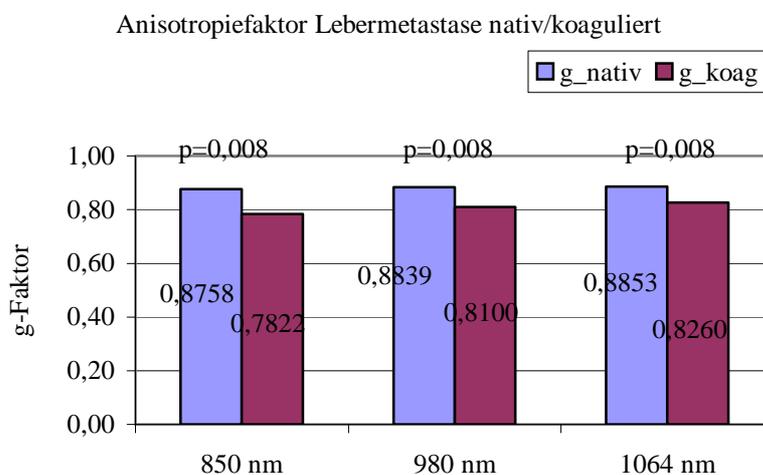
Der Anisotropiefaktor von nativem Lebermetastasesgewebe betrug bei einer Wellenlänge von 850 nm: 0,875, bei 980 nm: 0,883 und bei 1064 nm: 0,885. Diese Zunahme mit steigender Wellenlänge war statistisch signifikant ( $p=0,001$ ). Nach der thermischen Gewebekoagulation betrug der Wert bei 850 nm: 0,782, bei 980 nm: 0,810 und bei 1064 nm 0,826. Diese Veränderung war ebenfalls signifikant ( $p=0,0001$ ). Durch die Koagulation des nativen Metastasesgewebes kam es zu einer Abnahme des Anisotropiefaktors. Diese Veränderung war bei allen drei Wellenlängen signifikant ( $p=0,008$ ; s. Abb. 45 und 46).



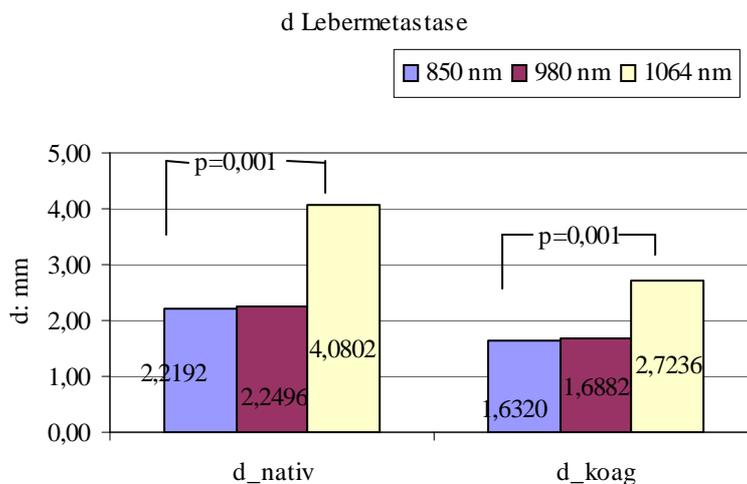
**Abb. 45:** Graphische Darstellung des mittleren Anisotropiefaktors (g-Faktor) von Lebermetastasesgewebe bei 850, 980 und 1064 nm (nativ und koaguliert)

### 3.3.1.2.4 Optische Eindringtiefe

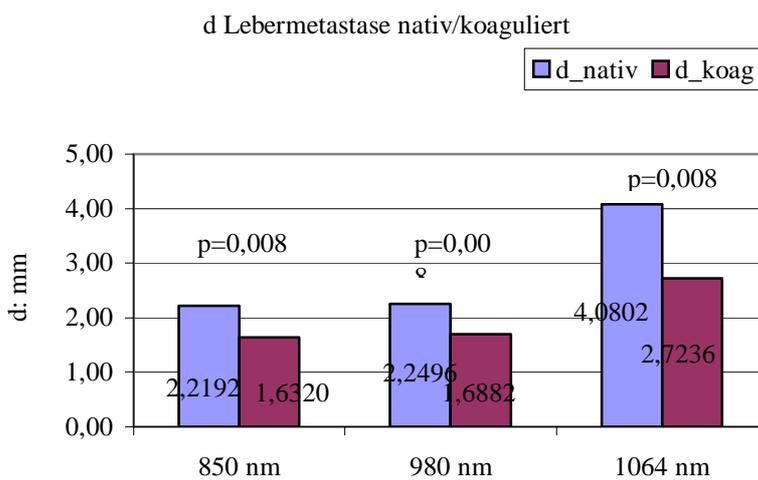
Bei nativem Lebermetastasenewebe betrug die optische Eindringtiefe bei 850 nm 2,21 mm, bei 980 nm 2,24 mm und bei 1064 nm 4,08 mm. Die mittlere Eindringtiefe bei 850 nm betrug für koaguliertes Lebermetastasenewebe 1,63 mm, bei 980 nm 1,68 mm und bei 1064 nm 2,72 mm. Die Eindringtiefe zeigte eine Zunahme mit ansteigender Wellenlänge. Zwischen 850 nm und 980 nm erhöhte sich die Eindringtiefe um 0,03 mm ( $p= 0,515$ ). Im Wellenlängenbereich zwischen 980 nm und 1064 nm betrug die Differenz 1,83 mm ( $p= 0,008$ ). Der Unterschied zwischen 850 nm und 1064 nm war signifikant ( $p= 0,001$ ). Im koagulierten Metastasenewebe stieg die Eindringtiefe um 0,05 mm im unteren Bereich ( $p= 0,110$ ) und um 1,03 mm im oberen Wellenlängenbereich. Zwischen 850 nm und 1064 nm kam es zu einer signifikanten Zunahme ( $p= 0,001$ ). Das Metastasenewebe zeigte nach thermischer Koagulation eine Abnahme der optischen Eindringtiefe. Bei 850 nm nahm die optische Eindringtiefe um 0,58 mm ab. Bei 980 nm waren es 0,56 mm und bei 1064 nm 1,35 mm. Die Abnahme war für metastatisch verändertes Lebergewebe signifikant ( $p= 0,008$ ; s. Abb. 47 und 48).



**Abb. 46:** Graphische Darstellung des mittleren Anisotropiefaktors (g-Faktor) von humanem Lebermetastasenewebe vor und nach thermischer Gewebekoagulation.



**Abb. 47:** Graphische Darstellung der mittleren optischen Eindringtiefe (d in mm) von Lebermetastasengewebe bei 850, 980 und 1064 nm (nativ und koaguliert)



**Abb. 48:** Graphische Darstellung der mittleren optischen Eindringtiefe (d in mm) von Lebermetastasengewebe vor und nach thermischer Gewebekoagulation.

### 3.3.1.3 Vergleichende Analyse der optischen Parameter von Lebermetastasen und deren kolorektalen Primärtumoren

#### 3.3.1.3.1 Absorptionskoeffizient $\mu_a$

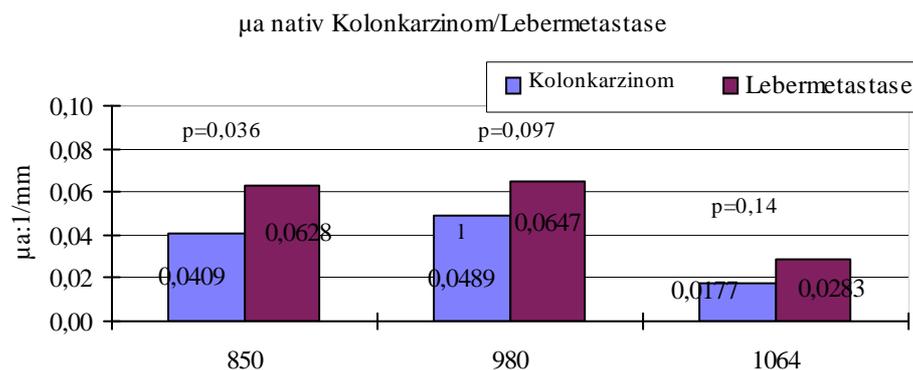
Eine Übersicht über die mittleren Wellenlängen von Lebermetastasen und deren kolorektalen Primärtumoren geben Tabelle 19 und 20. Mit zunehmender Wellenlänge fand sich eine Abnahme des Absorptionskoeffizienten des Kolonkarzinom- sowie Lebermetastasengewebes. Diese Abnahme betraf die nativen wie auch die koagulierten Proben beider Gewebearten. Durch die Koagulation trat eine geringe Zunahme des Absorptionskoeffizienten sowohl des Kolonkarzinom- als auch des Lebermetastasengewebes bei 850 nm, 980 und 1064 nm auf. Der Absorptionskoeffizient des Kolonkarzinomgewebes wies einen niedrigeren Wert auf als der Absorptionskoeffizient des Lebermetastasengewebes. Das native Gewebe zeigte bei 850 nm einen signifikanten Unterschied ( $p= 0,036$ ). Bei 980 nm und 1064 nm waren die Unterschiede nicht signifikant ( $p= 0,097$ ,  $p= 0,139$ ). Die Unterschiede des koagulierten Gewebes waren nicht signifikant ( $p= 0,097$  bei 850 nm und  $p= 0,173$  bei 980 nm und 1064 nm; s. Abb. 49 und 50).

Natives Gewebe	Lebermetastase			Kolonkarzinom		
	850	980	1064	850	980	1064
Wellenlänge (nm)						
Absorptionskoeffizient ( $\text{mm}^{-1}$ )	0,062 $\pm 0,025$	0,064 $\pm 0,022$	0,028 $\pm 0,020$	0,049 $\pm 0,083$	0,048 $\pm 0,007$	0,018 $\pm 0,006$
Streukoeffizient ( $\text{mm}^{-1}$ )	10,18 $\pm 0,88$	9,70 $\pm 0,86$	9,28 $\pm 1,04$	7,14 $\pm 0,45$	6,32 $\pm 0,48$	5,97 $\pm 0,57$
Anisotropiefaktor	0,875 $\pm 0,04$	0,883 $\pm 0,03$	0,885 $\pm 0,04$	0,923 $\pm 0,005$	0,920 $\pm 0,004$	0,921 $\pm 0,006$
Reduzierter Streukoeffizient ( $\text{mm}^{-1}$ )	1,26 $\pm 0,47$	1,13 $\pm 0,42$	1,06 $\pm 0,40$	0,55 $\pm 0,03$	0,49 $\pm 0,02$	0,46 $\pm 0,03$
Optische Eindringtiefe (mm)	2,21 $\pm 0,61$	2,24 $\pm 0,54$	4,08 $\pm 1,73$	3,79 $\pm 0,45$	3,61 $\pm 0,33$	7,47 $\pm 2,89$

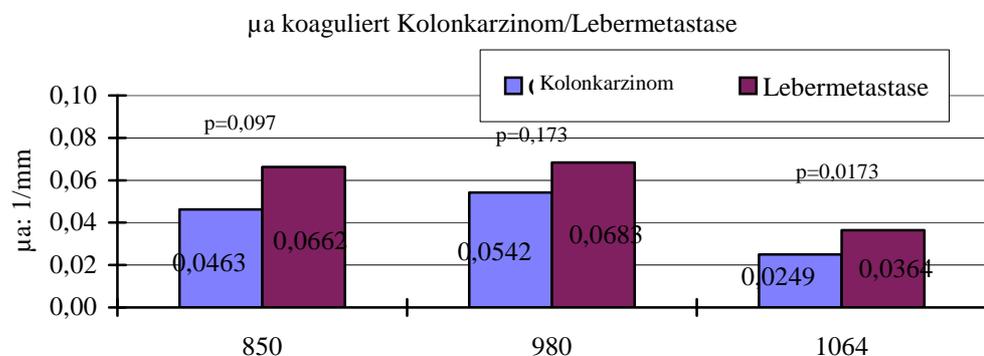
**Tab. 19:** Die im statistischen Mittel resultierenden Werte der optischen Parameter von nativem Lebermetastasengewebe und Kolonkarzinomgewebe mit Standardabweichung

Koaguliertes Gewebe	Lebermetastase			Kolonkarzinom		
	850	980	1064	850	980	1064
Wellenlänge (nm)	850	980	1064	850	980	1064
Absorptionskoeffizient ( $\text{mm}^{-1}$ )	0,066 $\pm 0,026$	0,068 $\pm 0,022$	0,036 $\pm 0,021$	0,046 $\pm 0,007$	0,054 $\pm 0,007$	0,025 $\pm 0,006$
Streukoeffizient ( $\text{mm}^{-1}$ )	10,03 $\pm 1,11$	9,81 $\pm 0,99$	9,64 $\pm 0,94$	9,75 $\pm 0,55$	9,50 $\pm 0,47$	9,39 $\pm 0,54$
Anisotropiefaktor	0,782 $\pm 0,04$	0,810 $\pm 0,04$	0,826 $\pm 0,04$	0,829 $\pm 0,01$	0,854 $\pm 0,01$	0,868 $\pm 0,01$
Reduzierter Streukoeffizient ( $\text{mm}^{-1}$ )	2,19 $\pm 0,58$	1,87 $\pm 0,53$	1,68 $\pm 0,46$	1,66 $\pm 0,08$	1,38 $\pm 0,08$	1,22 $\pm 0,06$
Optische Eindringtiefe (mm)	1,63 $\pm 0,47$	1,68 $\pm 0,39$	2,72 $\pm 1,10$	2,17 $\pm 0,23$	2,15 $\pm 0,21$	3,62 $\pm 0,85$

**Tab. 20:** Werte der Parameter von Lebermetastasengewebe und Kolonkarzinomgewebe



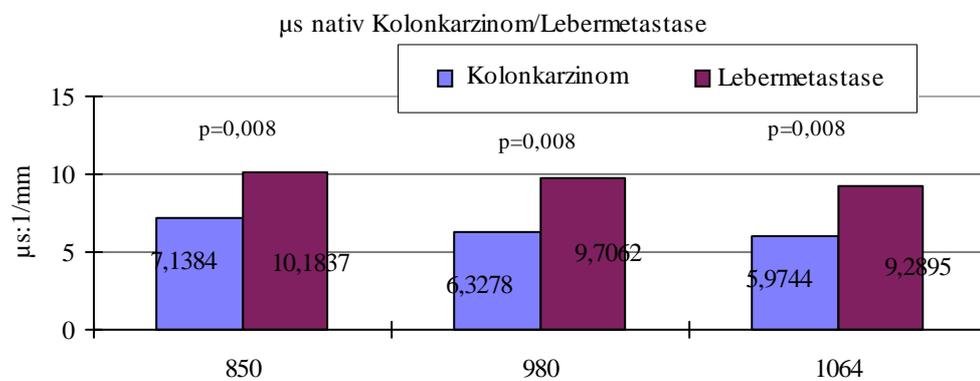
**Abb. 49:** Graphische Darstellung des Absorptionskoeffizienten ( $\mu_a$  in  $\text{mm}^{-1}$ ) von humanem Kolonkarzinomgewebe und Lebermetastasengewebe im nativen Zustand.



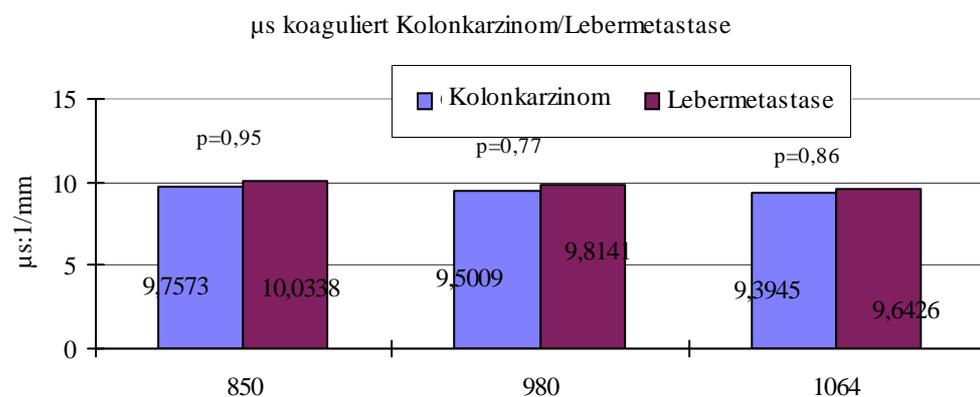
**Abb. 50:** Graphische Darstellung des Absorptionskoeffizienten ( $\mu_a$  in  $\text{mm}^{-1}$ ) von humanem Kolonkarzinomgewebe und Lebermetastasengewebe im koagulierten Zustand.

### 3.3.1.3.2 Streukoeffizient $\mu_s$

Der Streukoeffizient nahm bei beiden Gewebearten mit zunehmender Wellenlänge ab (natives und koaguliertes Gewebe). Das Kolonkarzinomgewebe zeigte bei allen drei Wellenlängen eine Zunahme des Streukoeffizienten durch die thermische Gewebekoagulation. Der Streukoeffizient des nativen Kolonkarzinomgewebes war niedriger als der des nativen Lebermetastasengewebes. Dies traf für alle Wellenlängen zu und zeigte sich auch bei koaguliertem Gewebe. Die Unterschiede zwischen nativem Kolon- und Lebergewebe waren statistisch signifikant ( $p=0,008$  alle Wellenlängen). Die Unterschiede bei koaguliertem Gewebe waren mit  $p=0,953$ ,  $p=0,767$  und  $p=0,859$  nicht signifikant (s. Abb. 51 und 52).



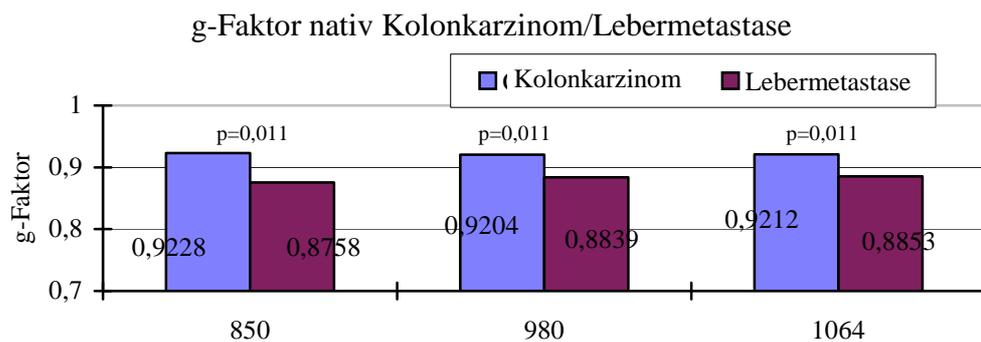
**Abb. 51:** Graphische Darstellung des Streukoeffizienten ( $\mu_s$  in  $\text{mm}^{-1}$ ) von humanem Kolonkarzinomgewebe und Lebermetastasengewebe im nativen Zustand.



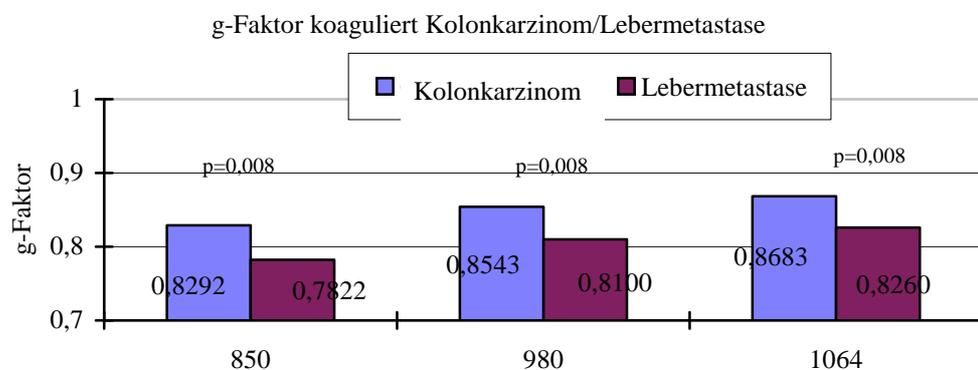
**Abb. 52:** Graphische Darstellung des Streukoeffizienten ( $\mu_s$  in  $\text{mm}^{-1}$ ) von humanem Kolonkarzinomgewebe und Lebermetastasengewebe im koagulierten Zustand.

### 3.3.1.3.3 Anisotropiefaktor g

Der Anisotropiefaktor des nativen Lebermetastasesgewebes und Kolonkarzinomgewebes blieb mit zunehmender Wellenlänge nahezu konstant. Bei koagulierte Leber- und Kolongewebe zeigte sich eine Zunahme des Wertes zwischen 850 nm und 1064 nm. Durch die Koagulation des Lebermetastasesgewebes resultierte bei 850 nm, 980 nm und 1064 nm eine Abnahme des Anisotropiefaktors bei beiden Geweben. Der Anisotropiefaktor von Kolonkarzinomgewebe war bei 850 nm, 980 nm und 1064 nm höher als das Lebermetastasesgewebe. Bei den nativen Proben betrug die Differenz bei 850 nm: 0,047, bei 980 nm: 0,037 und bei 1064 nm: 0,036. Die koagulierten Proben zeigten einen Unterschied von 0,047 bei 850 nm, 0,044 bei 980 nm und 0,042 bei 1064 nm. Die Unterschiede waren statistisch signifikant ( $p = 0,011$  bei allen Wellenlängen). Auch das koagulierte Gewebe zeigte signifikante Unterschiede ( $p = 0,008$ ; s. Abb. 53 und 54).



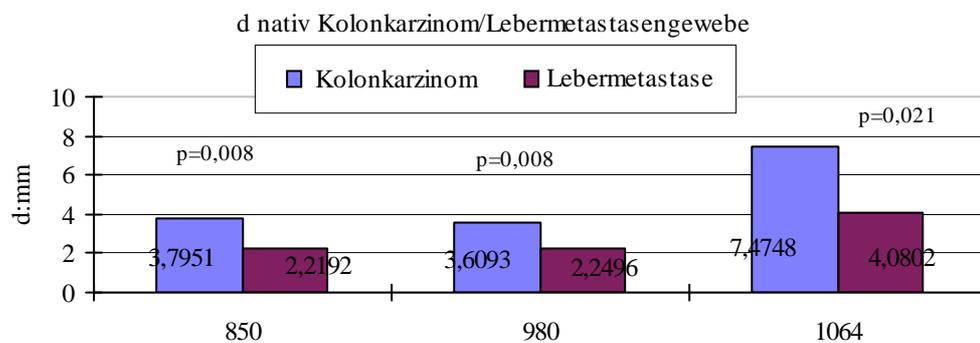
**Abb. 53:** Graphische Darstellung des Anisotropiefaktors (g-Faktor) von humanem Kolonkarzinomgewebe und Lebermetastasesgewebe im nativen Gewebezustand



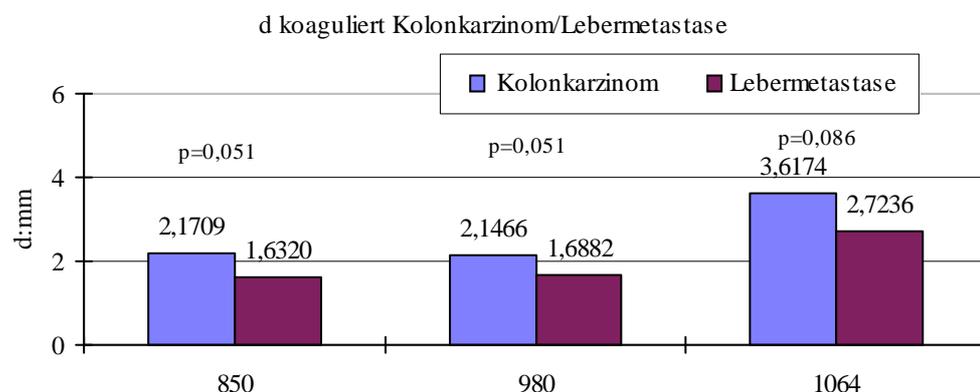
**Abb. 54:** Graphische Darstellung des Anisotropiefaktors (g-Faktor) von humanem Kolonkarzinomgewebe und Lebermetastasesgewebe im koagulierten Gewebezustand

### 3.3.1.3.4 Optische Eindringtiefe $d$

Die optische Eindringtiefe des nativen und koagulierten Lebermetastasesgewebes nahm mit zunehmender Wellenlänge zu. Ebenso zeigte das native und koagulierte Kolonkarzinomgewebe zwischen 850 nm und 1064 nm eine Zunahme. Die optische Eindringtiefe des nativen Lebermetastasesgewebes nahm durch die Koagulation ab. Das native Metastasesgewebe zeigte bei allen drei Wellenlängen eine niedrigere optische Eindringtiefe als das zu vergleichende Tumorgewebe. Die Unterschiede waren statistisch signifikant ( $p=0,008$  bei 850 nm und 980 nm,  $p=0,021$  bei 1064 nm). Die Eindringtiefe des koagulierten Lebermetastasesgewebes war bei 850 nm, 980 nm sowie 1064 nm niedriger als im koagulierten Kolonkarzinomgewebe. Die Differenzen waren bei 850 nm und 980 nm mit  $p=0,051$ , bei 1064 nm mit  $p=0,086$  nicht signifikant (s. Abb. 55 und 56).



**Abb. 55:** Graphische Darstellung der optischen Eindringtiefe ( $d$  in mm) von humanem Kolonkarzinomgewebe und Lebermetastasesgewebe im nativen Zustand.



**Abb. 56:** Graphische Darstellung der optischen Eindringtiefe ( $d$  in mm) von humanem Kolonkarzinomgewebe und Lebermetastasesgewebe im koagulierten Zustand.

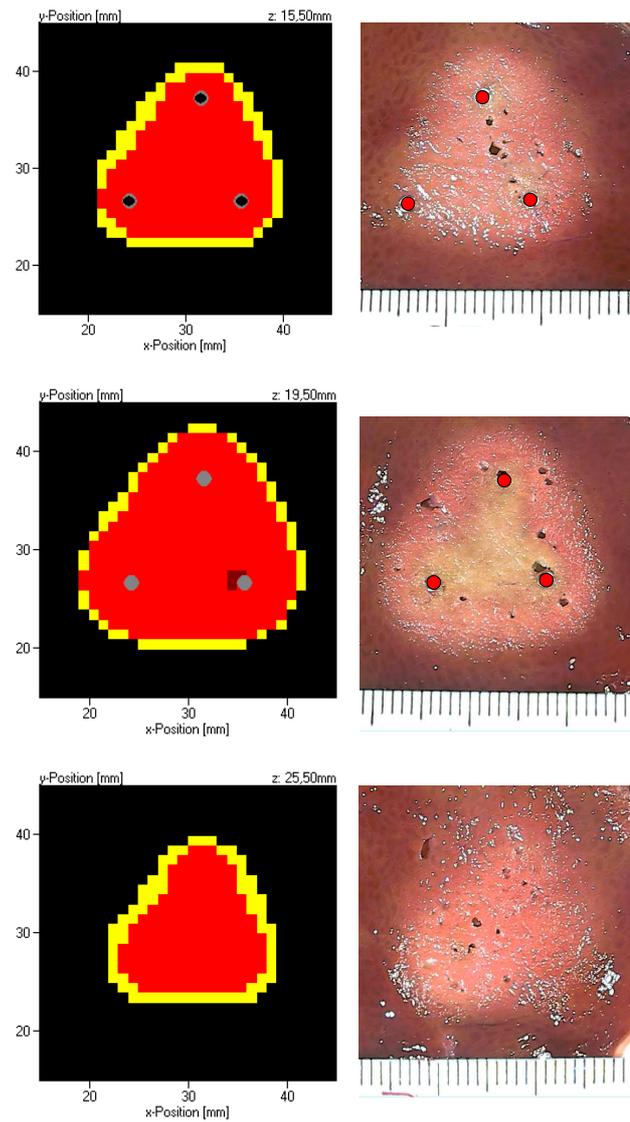
### **3.3.2 Ergebnisse der Entwicklung und Evaluation eines dreidimensionalen Bestrahlungsprogramms für die laserinduzierte Thermotherapie von Lebermetastasen**

#### **3.3.2.1 Ex-vivo Evaluation**

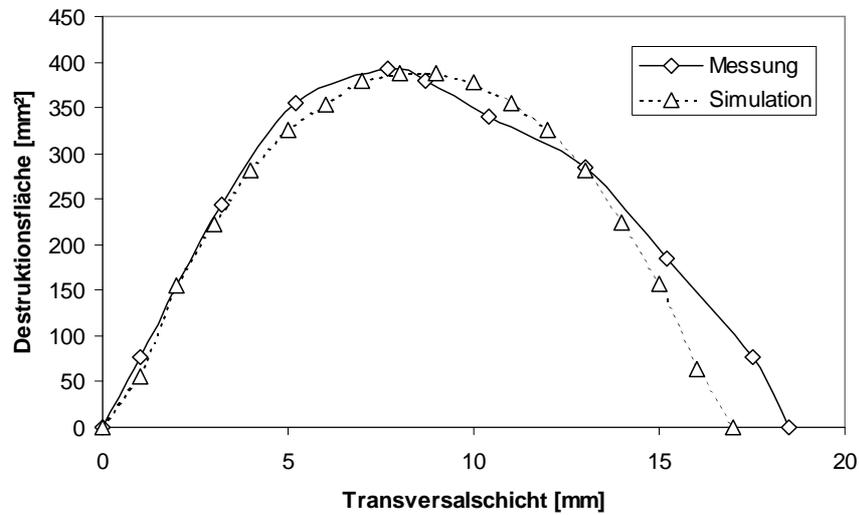
Der Zeitbedarf für die Simulation eines Bestrahlungszeitraums von 20 Minuten erforderte bei einer Gesamtzahl von  $10^6$  Photonen  $45 \pm 12$  Minuten. Der Vergleich zwischen simulierter und experimentell bestimmter thermischer Destruktion ist exemplarisch für drei unterschiedliche Transversalebene in Abbildung 57 dargestellt. Die Koagulationsnekrose ist im Ex-vivo Experiment deutlich anhand der Gewebeausbleichung zu erkennen und zeigt in Form und Größe eine gute Übereinstimmung mit den Simulationsergebnissen. Abbildung 58 zeigt die Destruktionsflächen für alle Ebenen im direkten Vergleich. Die maximalen Unterschiede bezüglich der Fläche waren im Bereich der Applikatorzentralebene kleiner 10 %, zu den Läsionspolen hin stieg die Abweichung auf bis zu 25 % an. Wurde das gesamte Destruktionsvolumen ermittelt, so war eine Abweichung von 7 % festzustellen.

#### **3.3.2.2 In-vivo Evaluation**

Die Simulation des Koagulationsausmaßes beanspruchte 28,5 (23-37) Minuten. Die Perfusionsunterbrechung führte im Vergleich zur Monotherapie (Volumen:  $6,3 \pm 0,4$  ccm bei LITT versus  $6,1 \pm 0,2$  ccm bei Simulation) unter Simulation und in-vivo zu einem Anstieg des Läsionsvolumens um das 9-fache (Volumen bei Pringle-Manöver:  $60,2 \pm 2,2$  ccm, bei Simulation:  $59,8 \pm 1,3$  ccm). Tabelle 21 zeigt eine Übersicht der gemessenen und simulierten Läsionsdurchmesser. Die Abweichung der Simulationsdaten von den gemessenen In-vivo-Daten betrug im Durchmesser maximal  $3,1\% \pm 0,3$  (Monotherapie) und  $2,6\% \pm 0,3$  (Pringle-Manöver), entsprechend einem Unterschied von maximal 0,3 cm, beziehungsweise 0,7 cm. Unter allen Bedingungen war erwartungsgemäß ein stetiger Anstieg des Destruktionsvolumens mit fortschreitender Expositionszeit zu beobachten. Bei den Simulationsrechnungen mit Blutperfusion war die Ausbildung eines Plateaus zu beobachten, während das Destruktionsvolumen bei unterbrochener Blutzufuhr nahezu linear anstieg.



**Abb. 57:** Vergleich der thermischen Gewebeschädigung zwischen Simulation (links, rot:  $T > 60^\circ\text{C}$ , gelb:  $\Omega > 1$ ) und Experiment (rechts, hell: Koagulationsnekrose) für eine 3-fach-Applikation in Schweineleber; oben: 5 mm oberhalb der Applikatorzentralebene, mitte: Applikatorzentralebene, 5 mm unterhalb der Applikatorzentralebene



**Abb. 58:** Vergleich der simulierten und experimentell bestimmten thermischen Destruktionsflächen für verschiedene Transversalebene der ROI (3-fach-Applikation, Schweineleber ex-vivo)

Applikations- art	Longitudinal (LITT/ mm)	Longitudinal (Simul./ mm)	Transversal (LITT/ mm)	Transversal (Simul./ mm)
LITT <sub>mono</sub>	34,2 ± 3,4	35,5 ± 2,9	18,7 ± 1,8	19,2 ± 1,8
LITT <sub>Pringle</sub>	54,3 ± 5,2	53,2 ± 4,2	45,8 ± 3,2	46,1 ± 3,3

**Tab. 21:** Übersicht über die gemessenen und simulierten Läsionsdurchmesser und Volumina nach LITT mit normaler Perfusion und Pringle-Manöver