

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl

**Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT) maligner
Lebertumoren: Kann durch eine Messung der Hounsfieldeinheiten
des Lebergewebes der Energiebedarf für die Ablation vorhergesagt
werden?**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Anja Hilberg

aus Hanau

Frankfurt am Main, 2010

Dekan: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter
Referent: Prof. Dr. M. Mack
Korreferent: Prof. Dr. Dr. R. A. Sader
Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2011

INHALTSVERZEICHNIS

1	<u>EINLEITUNG, ZIELSETZUNG, PROBLEMSTELLUNG</u>	5
2	<u>GRUNDLAGEN</u>	7
2.1	LEBERFILIAE	7
2.1.1	THERAPIESTRATEGIEN	9
2.1.2	INDIKATIONEN ZUR DURCHFÜHRUNG EINER LITT	10
2.1.3	KOMPLIKATIONEN DER LITT	10
2.1.4	VOR- UND NACHTEILE DER LITT	11
2.2	CT UND HOUNSFELDEINHEITEN	11
2.3	THERMOABLATION	14
2.3.1	MRT-PRINZIPIEN	14
2.3.2	MR-THERMOMETRIE	19
2.3.3	WECHSELWIRKUNG LICHT-BIOLOGISCHES GEWEBE	20
2.3.4	THERMOEFFEKTE DES LASERLICHTES	26
3	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	27
3.1	PATIENTEN	27
3.1.1	ALTERS- UND GESCHLECHTERVERTEILUNG	27
3.1.2	PRIMÄRTUMOREN	29
3.1.3	INDIKATIONEN	29
3.1.4	ONKOLOGISCHE SITUATION	30
3.1.5	EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	33
3.1.6	AUFKLÄRUNG	34
3.2	TECHNIK DER LITT	35
3.2.1	CT-GESTEUERTE PUNKTION	35
3.2.2	MRT-GESTEUERTE LASERUNG	36
3.2.3	NACHKONTROLLEN IM MRT	39
3.2.4	KONTRASTMITTEL	40
3.2.5	FIBRINKLEBER	40
3.3	PUNKTIONSSET	41
3.4	APPLIKATIONSSYSTEME	44
3.5	UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL LITT	45
3.5.1	INTERVENTIONSSTRATEGIE	45
3.5.2	VORUNTERSUCHUNG	45
3.5.3	PUNKTION	45
3.5.4	LASERUNG	46
3.5.5	POSTINTERVENTIONELLE ÜBERWACHUNG	48
3.5.6	VERLAUFSKONTROLLEN	48
3.6	DATENERFASSUNG UND DOKUMENTATION	49
3.6.1	MESSUNG DER HOUNSFELDEINHEITEN	49
3.6.2	MESSUNG DER NEKROSENGRÖßE	50
3.6.3	MESSUNG DES ENERGIEBEDARFS	50
3.6.4	DATENBANK	50
3.6.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	51
3.7	AUSWERTEKRITERIEN	51
3.7.1	NEKROSENRÜCKBILDUNG IN DEN VERLAUFSKONTROLLEN	51
3.7.2	ÜBERLEBEN DER PATIENTEN	51
3.7.3	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN HOUNSFELDEINHEITEN, NEKROSENGRÖßE UND APPLIZIERTER ENERGIE	51

4	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>52</u>
4.1	NEKROSENRÜCKBILDUNG IN DEN VERLAUFSKONTROLLEN	52
4.2	ÜBERLEBEN DER PATIENTEN NACH KAPLAN-MEIER	52
4.2.1	GESAMTÜBERLEBENS DATEN	52
4.2.2	ÜBERLEBENSZEITEN NACH PRIMÄRTUMOREN	53
4.3	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN HOUNSFIELDEINHEITEN, NEKROSENGRÖÖE UND APPLIZIERTER ENERGIE	55
4.3.1	PRÜFUNG AUF KORRELATION IM GESAMTKOLLEKTIV	55
4.3.2	PRÜFUNG AUF KORRELATION IM KOLLEKTIV DER NICHT VOREMBOLISIERTEN PATIENTEN	58
4.3.3	PRÜFUNG AUF KORRELATION IM KOLLEKTIV DER VOREMBOLISIERTEN PATIENTEN	61
4.3.4	VERGLEICH DES ENERGIEBEDARFS: GESAMTKOLLEKTIV, VOREMBOLISIERTE UND NICHT VOREMBOLISIERTE PATIENTEN	64
5	<u>INTERPRETATION UND DISKUSSION</u>	<u>65</u>
5.1	DER STELLENWERT DER LITT ANHAND ÜBERLEBENSZEITEN IN DER THERAPIE VON LEBERMETASTASEN	65
5.2	VORHERSAGBARKEIT DES ENERGIEBEDARFS FÜR DIE ABLATION ANHAND DER HOUNSFIELDEINHEITEN?	78
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>81</u>
7	<u>ABSTRACT</u>	<u>83</u>
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>85</u>
9	<u>VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN</u>	<u>93</u>
10	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>95</u>
11	<u>CURRICULUM VITAE</u>	<u>96</u>
11.1	PERSÖNLICHE ANGABEN	96
11.2	SCHULLAUFBAHN	96
11.3	UNIVERSITÄTSLAUFBAHN	96
11.4	ÄRZTLICHE TÄTIGKEITEN	96
12	<u>ANHANG</u>	<u>98</u>
12.1	AUFKLÄRUNGSBOGEN FÜR DIE LASERINDUZIERTER THERMOTHERAPIE, DIE COMPUTERTOMOGRAPHISCH GESTEUERTE EINLAGE EINES LASERAPPLIKATIONSSYSTEMS UND DIE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	98

1 Einleitung, Zielsetzung, Problemstellung

Die Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT) ist ein minimalinvasives Verfahren zur Behandlung maligner Tumore der Leber entweder in Ergänzung zur Leberteilektomie und/oder Chemotherapie oder auch als alleinige Therapiestrategie. Seit der Etablierung des Verfahrens 1993 wurden bis heute 1979 Patienten mit 5104 Läsionen der Leber, vor allem durch Metastasen des kolorektalen Karzinoms, des Mamma-Karzinoms und durch primäre Lebertumore wie das hepatozelluläre Karzinom (HCC) behandelt. Hierfür wurden 11479 Laserapplikatoren eingesetzt und 20630 Laserapplikationen durchgeführt. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 37% bei kolorektalen Metastasen und 41% bei Metastasen der Mamma und einer Lokalrezidivrate, die zwischen 1,2 – 4,4 % schwankt, je nach Größe und Herkunft des Tumors [1, 2], ist dieses ablativische Verfahren eine wirkliche Alternative zur Leberchirurgie, die bei kolorektalen Lebermetastasen nur eine 5-Jahres-Überlebensrate von 32% und bei denen der Mamma nur von 22% aufweist [3, 4]. Die LITT findet nach einer CT-gesteuerten Punktion des Tumors unter Online-Monitoring im MRT statt.

Für die Anzahl der notwendigen Applikatoren waren bisher die Größe und die etwaige Vorbehandlung der Läsion mit der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) entscheidend. Hierbei ist bisher die neoadjuvante TACE der einzige Parameter, der nachgewiesenermaßen einen Einfluss auf die zu applizierende Energie hat. Durch den verminderten Blutfluss im Bereich des betroffenen Lebersegmentes wird die eingebrachte Energie langsamer abtransportiert, wodurch mit einem geringeren Energieaufwand eine volumengleiche Nekrose erzeugt werden kann [5]. Ist der Patient jedoch nicht durch eine TACE vorbehandelt, kann der nötige Energieaufwand und somit auch die notwendige Applikatorenanzahl lediglich an der Größe der Metastase abgeschätzt werden, obwohl auch sie keinen sicheren Parameter darstellt. So kommt es immer wieder vor, dass aus Sicherheitsgründen eher mehr Applikatoren eingesetzt werden als im Nachhinein notwendig gewesen wären. Dies macht die Therapie jedoch auch teurer als sie eigentlich sein müsste. Da diese Intervention meistens nicht von der jeweiligen gesetzlichen Krankenkasse übernommen wird, fällt ein Mehraufwand an Materialkosten direkt auf den Patienten zurück. Dies ist vor allem dann nicht unerheblich, wenn der Patient sich mehreren LITT-Behandlungen unterziehen muss. Aber auch das Krankenhaus profitiert von einer besseren Vorhersagbarkeit der Therapie und dadurch besserem

Zeitmanagement, wenn man etwaige überflüssige Punktionszeit oder aber auch längere Laserinterventionszeiten durch eine zu geringe Applikatorenzahl bedenkt. Geht man von physikalischen Grundgesetzen aus, erscheint ein Zusammenhang zwischen der Dichte eines bestrahlten Stoffes und der notwendigen Energie zur Ablation eines bestimmten Volumens wahrscheinlich. Je dichter ein Medium ist, umso größer ist die Wechselwirkung zwischen Photonen und Materie und umso geringer die Reichweite der Strahlung. Dies lässt vermuten, dass durch eine Messung der Leberdichte anhand der Hounsfieldeinheiten im CT im Vorfeld der Lasertherapie der Energiebedarf vorausgesagt werden könnte. Die Untersuchung eines bestehenden Zusammenhangs ist Thema der vorliegenden Arbeit.

Abbildung 1 zeigt einen schnellen Progress bei der Laserung einer Metastase. Nach 6 Minuten ist an Ort und Stelle bereits eine ausreichende Nekrose erreicht. In anderen Fällen kann die Laserung einer ähnlich großen Metastase auch mal 15 Minuten und länger dauern.

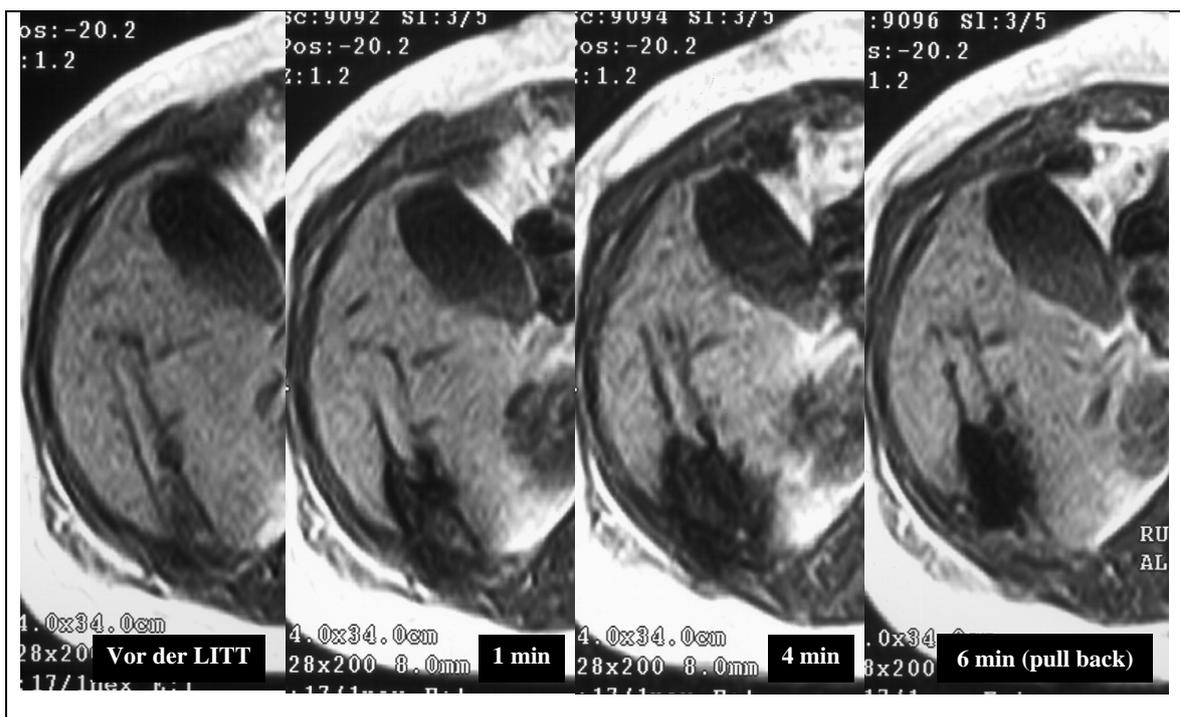


Abbildung 1

Schneller Progress während der Laserung. Bei anderen Patienten kann die Therapie einer ähnlich großen Metastase deutlich länger dauern.

2 Grundlagen

2.1 Leberfiliae

Die Durchbrechung der Basalmembran durch einen malignen Tumor stellt den ersten Schritt des Übergangs von einem lokalen Geschehen zu einer systemischen Erkrankung dar. Dies verschlechtert meist die Prognose und macht weitere Therapiestrategien außer der lokalen Rezession des Primärtumors nötig.

Die Leber ist aufgrund ihres Blutzufusses aus der Vena portae meist Ziel für Metastasen aus dem Magen-Darm-Trakt und des Pankreas, aber auch das Mamma-, das Bronchial-Karzinom und das maligne Melanom können Ursprung hepatischer Läsionen sein [6, 7]. Am Beispiel des Mamma-Karzinoms wurde gezeigt, dass der histologische Grad des Tumors mit seinem Metastasierungsort korreliert. Je maligner der Tumor ist, desto eher werden wichtige Organe wie die Lunge und die Leber befallen und desto schlechter ist die Prognose [8]. Im Gegensatz zu anderen Primarien metastasiert das kolorektale Karzinom zunächst nur in die drainierenden Lymphknoten und in die Leber. Folgeorgane wie die Lunge werden erst nach Fortschreiten der Erkrankung befallen. Therapiert man daher die solitären Lebermetastasen rechtzeitig, kann eine Heilung erzielt werden [9].

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über mögliche Primärtumoren mit Inzidenz der Leberfiliae.

	Inzidenz von Lebermetastasen	Überlebenszeit ohne Therapie
Mamma- Karzinom	54 % [10]	1 Monat [11] 5-7 % (5-Jahres-Überleben) [12]
Kolorektales Karzinom	29,3 % nach 3 Jahren [13]	8-10 Monate [14, 15]
Magen- Karzinom	6,3 % [16]	6 Wochen [17]
Ösophagus- Karzinom	47 % nach Autopsie [18]	
Pankreas- Karzinom	61,3 % nach Autopsie [19] 31 % nach Laparotomie [20] 78 %	5-8 Monate nach chirurgischer Therapie der Metastasen [21] 40 % (5-Jahres-Überleben) [22]
Bronchial- Karzinom	Plattenepithelkarzinom 8 % Kleinzelliges Karzinom 40 % Adenokarzinom 12,5 % Großzelliges Karzinom 6 % [23]	2,5 Monate Alle histologischen Typen: 2,1 % (5-Jahres-Überleben) Adenokarzinom: 12,5 % (5-Jahres-Überleben) [24]
Cervix- Karzinom	20 von 1665 Patienten [25]	10 Monate [25]
Malignes Melanom		8 Monate 7 % (5-Jahres-Überleben) [26]

Tabelle 1

Inzidenz von Lebermetastasen verschiedener Primärtumoren und deren Überleben ohne Therapie

2.1.1 Therapiestrategien

Liegen Lebermetastasen bei bekanntem Primärtumor vor, muss zunächst die weitere onkologische Situation abgeklärt werden. Das Vorliegen extrahepatischer Herde und die Eigenheiten des Primärtumors bezüglich seines Hormon- und Rezeptorstatus und die Chemosensitivität muss berücksichtigt werden. Nach Entfernung des Primarius kann über das weitere Vorgehen je nach Befund entschieden werden. Abbildung 2 gibt einen Überblick über das grobe Vorgehen bei hepatischen Filiae. Im Rahmen der Diskussion werden dann einige Therapieoptionen noch genauer beschrieben.

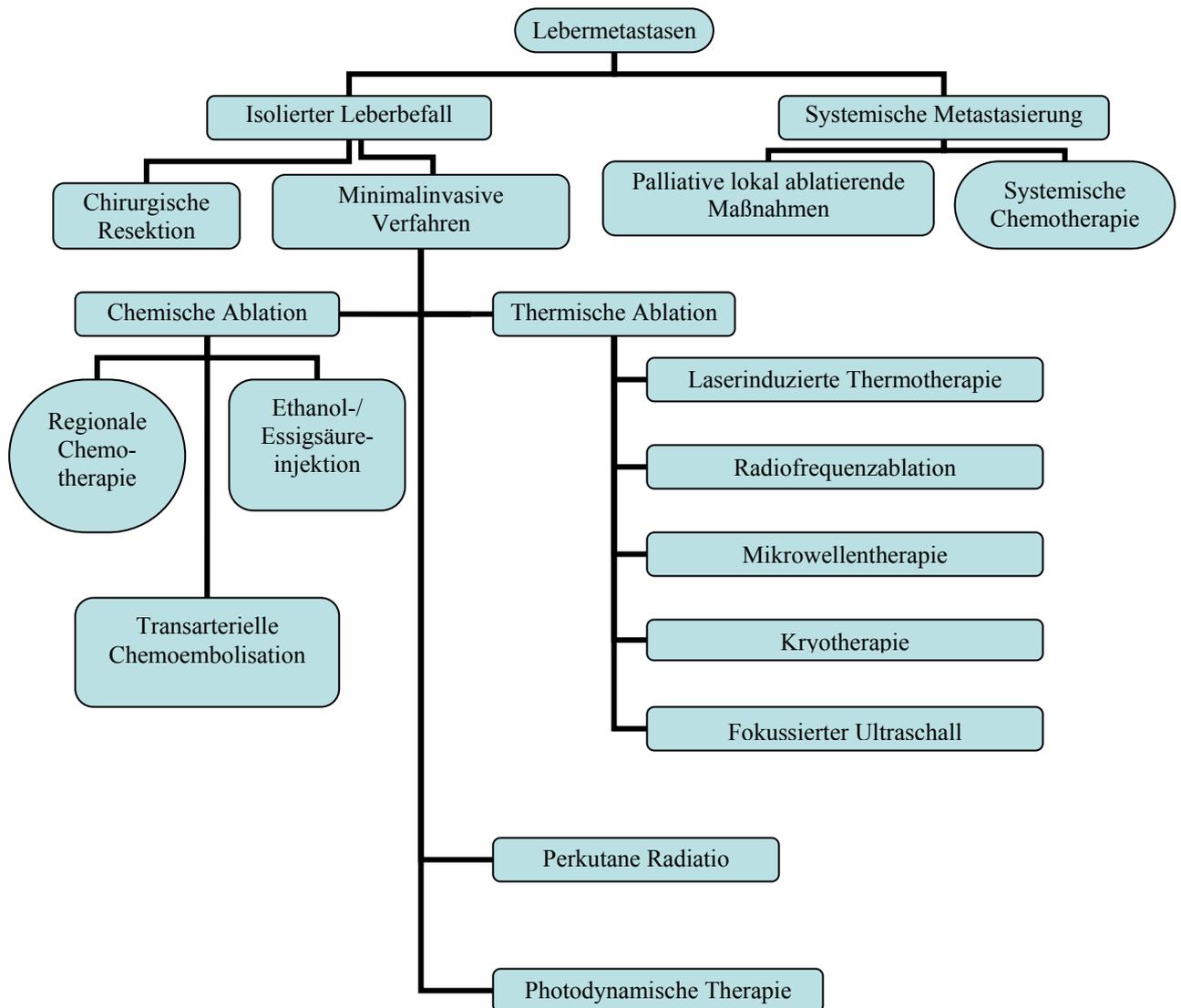


Abbildung 2
Therapiestrategien bei Leberfiliae

2.1.2 Indikationen zur Durchführung einer LITT

Die Indikationen für die Durchführung einer minimalinvasiven Therapieform wie der LITT werden im Folgenden genannt. Die Kriterien gelten für einen kurativen Therapieansatz. Die Ausweitung der Indikationen, z.B. bei Metastasen größer 5 cm, ist unter palliativen Gesichtspunkten möglich.

- Primärtumore verschiedener Herkunft
- Metastasengröße ≤ 5 cm
- Anzahl der Metastasen ≤ 5
- Bilobulärer Befall
- Allgemeine OP-Kontraindikationen
- Progression der Metastasen unter Chemotherapie/ Radiatio
- Rezidiv nach chirurgischer Metastasektomie
- Überführung aus einer primär inoperablen in eine operable Situation
- Patient lehnt OP oder Chemotherapie ab

2.1.3 Komplikationen der LITT

Die Laserinduzierte interstitielle Thermotheapie ist ein ambulant durchführbares Verfahren mit einer sehr geringen Rate an schwerwiegenden Komplikationen. Häufiger treten postinterventionell Fieber, Pleuraergüsse und subkapsuläre Hämatome auf, die jedoch meist nicht therapiebedürftig sind. Abbildung 3 zeigt die Häufigkeiten der Komplikationen getrennt nach schwerwiegenden therapiebedürftigen und nach geringgradigen ohne Behandlungsbedarf. Die Studie wurde an unserem Institut mit 899 Patienten und insgesamt 2520 Läsionen durchgeführt [87].

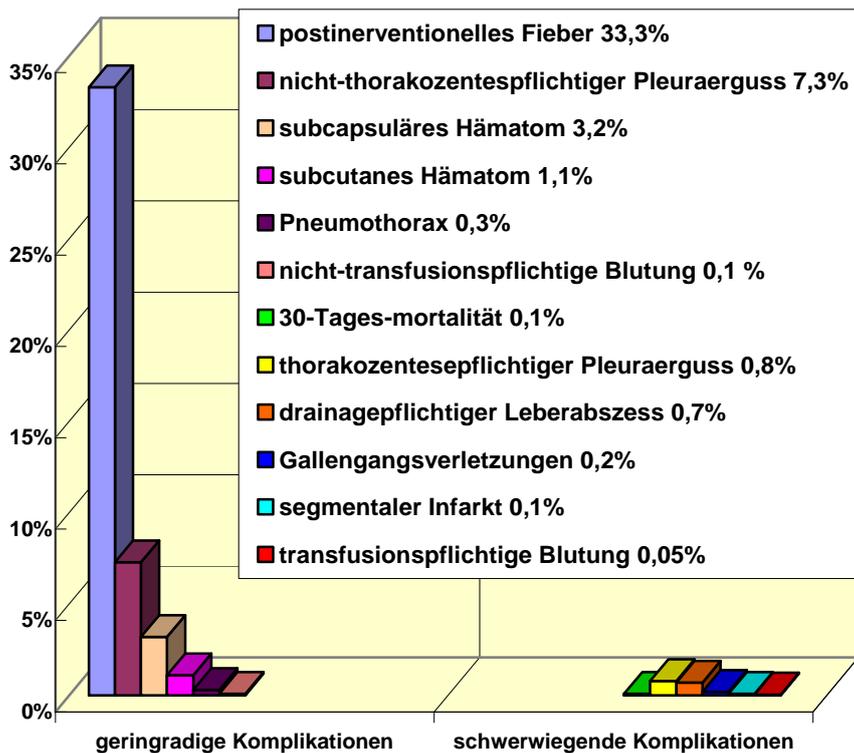


Abbildung 3
Häufigkeiten von Komplikationen

2.1.4 Vor- und Nachteile der LITT

Die LITT zeichnet sich im Vergleich mit anderen minimalinvasiven Verfahren und der chirurgischen Therapie von Lebermetastasen durch eine sehr hohe Tumorkontrollrate, geringe Komplikations- und Lokalrezidivraten und hohe Überlebenszeiten aus. Ebenso kann die Maßnahme ambulant durchgeführt werden, wobei nur eine kurze postinterventionelle Überwachungsphase von 6 h nötig ist. Die Therapie selbst dauert von der Punktion bis zum Ende der Laserung nur ca. eine Stunde. Es können Metastasen von bis zu 5 cm Durchmesser gelasert werden, auch wenn sie bilobulär liegen.

Nachteilig ist sicher, dass die LITT derzeit in der Regel nicht von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen wird.

2.2 CT und Hounsfieldeinheiten

1967 entwickelte der englische Physiker Hounsfield die Computertomographie, die Anfang der 70er Jahre in die Praxis eingeführt wurde. 1979 erhielt er hierfür den Nobelpreis. Das Prinzip dieses Röntgenverfahrens beruht auf einer unterschiedlichen

Abschwächung von Strahlung während der Passage durch die einzelnen Organe und Körperteile. Die Intensitätsminderung kann auf gegenüberliegenden elektronischen Strahlendetektoren gemessen und an einen Computer weitergeleitet werden, der Millionen verschiedene Absorptionen kleiner Volumenelemente (Voxel) der untersuchten Region berechnet und daraus ein Schnittbild zusammenfügt. Der Berechnung der verschiedenen Absorptionskoeffizienten μ wird folgende Formel zugrunde gelegt:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu(E)d}$$

Formel 1

I: Resultierende Strahlungsintensität nach Durchlaufen des Körpers
I₀: Strahlungsintensität des Computertomographen
E: Energie der monoenergetischen Strahlung
d: Dicke der untersuchten Materialschicht

Diesem errechneten Absorptionskoeffizienten wird eine CT-Zahl zugeordnet, deren Einheit nach Hounsfield Hounsfield-Einheit (HE) benannt wurde. Die Festlegung der Skala erfolgte willkürlich mit der Zuordnung von 0 HE als Dichtewert zu Wasser und -1000 HE als Dichtewert zu Luft. Alle übrigen Werte errechnen sich mit folgender Formel [88]:

$$\text{CT-Zahl} = 1000 \cdot (\mu_x - \mu_{\text{Wasser}}) / \mu_{\text{Wasser}}$$

Formel 2

Bei modernen Computertomographen gibt es per Definition 4096 solcher CT-Zahlen, die auch Grauwerte genannt werden. Am Monitor sind jedoch nur maximal 256 Graustufen darstellbar und vom menschlichen Auge nur etwa 20 Grautöne unterscheidbar. Die Dichtewerte des menschlichen Körpers beschränken sich auf einen engen Bereich dieses Gesamtspektrums, daher kann die Ausspielung des gewählten Fensters dem vorherrschenden Dichtebereich angepasst werden. Bei der Untersuchung parenchymatöser Organe sollte ein Weichteilfenster mit einer Fenstermitte von 50 HE und einer Fenstergesamtbreite von 350 HE gewählt werden. Dieses erstreckt sich dann von -125 HE bis +225 HE, wodurch alle Gewebe mit Werten unterhalb der -125 HE schwarz und alle oberhalb der +225 HE weiß dargestellt werden. Für andere Gewebe wie die Lunge, Knochen oder das Gehirn

sollte passend dazu ein Lungen-oder Pleurafenster (z.B. -200 ± 1000 HE), ein Knochenfenster ($+300 \pm 750$ HE) oder ein Hirnfenster ($+35 \pm 80-100$ HE) gewählt werden. Tabelle 2 zeigt die Dichtewerte menschlichen Gewebes im Normbereich [89] und Abbildung 4 die Korrelation der Hounsfieldeinheiten mit der Dichte des Gewebes.

Gewebeart	Dichtewerte [HE]
Luft	-1000
Lunge	-700 ± 200
Fett	-90 ± 10
Fett-/Bindegewebe	-15 ± 65
Parenchymatöse Organe:	
• Wasser	0 ± 5
• Nebenniere	17 ± 7
• Transsudat	18 ± 2
• Exsudat	25 ± 5
• Niere	30 ± 10
• Pankreas	40 ± 10
• Milz/ Muskel/ Lymphome	45 ± 5
• Blut	55 ± 5
• Leber	65 ± 5
• Schilddrüse	70 ± 10
• Blut (geronnen)	80 ± 10
Spongiosa	130 ± 100
Knochenkompakta	> 250

Tabelle 2
Normbereiche der Dichtewerte menschlichen Gewebes im CT

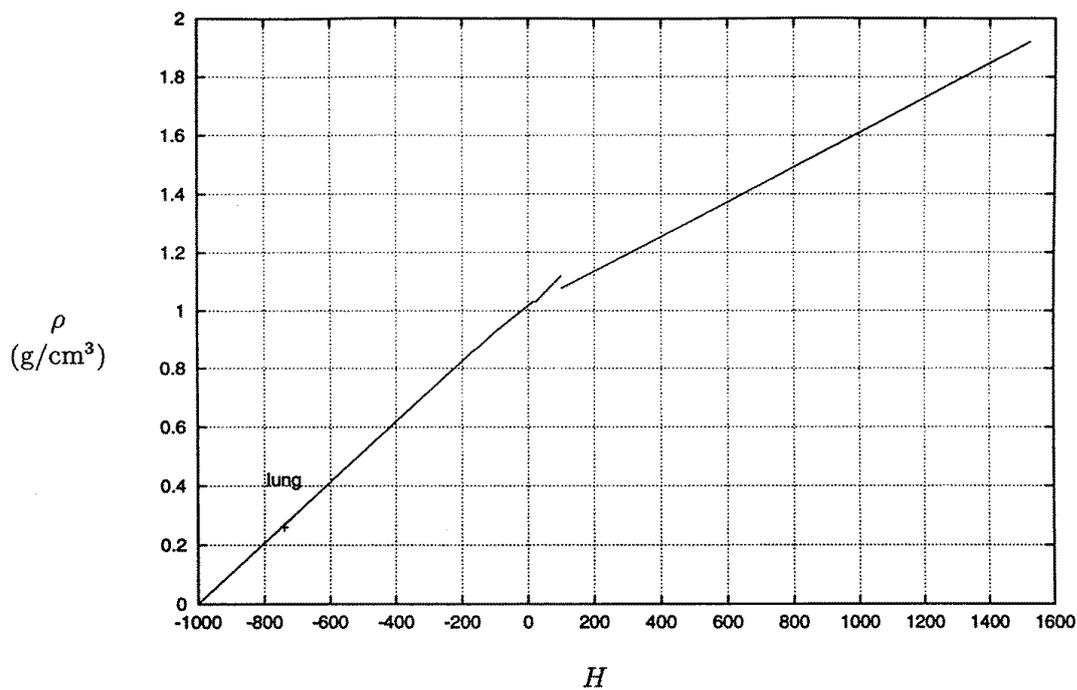


Abbildung 4

Korrelation der Hounsfieldeinheiten mit der Dichte des gewählten Gewebes [90]

2.3 Thermoablation

Unter Thermoablation versteht man die Zerstörung eines Gewebes aufgrund thermischer Schädigung. Wie bereits beschrieben, kann dies durch Einwirkung sowohl von Kälte als auch von Wärme entstehen. Da die Überwachung und Kontrolle des Therapiefortschritts bei der LITT im Kernspintomographen erfolgt, seien hier die Grundlagen der MRT, der Thermometrie und das Geschehen während der Lasereinwirkung erläutert.

2.3.1 MRT-Prinzipien

Die Möglichkeit, mithilfe eines Kernspintomographen ein Bild des menschlichen Körpers erzeugen zu können, beruht auf der Magnetisierbarkeit der menschlichen Atomkerne. Jeder Atomkern mit einer ungeraden Anzahl an Protonen resultiert in einem magnetischen Moment. Atomkerne mit gerader Protonenanzahl sind magnetisch neutral und spielen daher für die Bildgebung keine Rolle. Den größten Anteil der Kerne macht der Kern des Wasserstoff-Atoms aus, da der Mensch zu einem Großteil aus Wasser besteht. Dieser Kern besteht genau aus einem Proton und wird daher synonym mit der Bezeichnung Proton verwendet. Den kleineren Teil der

magnetisierbaren Kerne stellen u.a. das Kohlenstoff- (^{13}C), Natrium- (^{23}Na) und Phosphor-Atom (^{31}P) dar.

Protonen besitzen keine statischen Eigenschaften, sondern präzedieren in zufälliger Richtung wie ein Kreisel um eine Achse [Abbildung 5]. Diese Eigenschaft bezeichnet man auch als Spin.

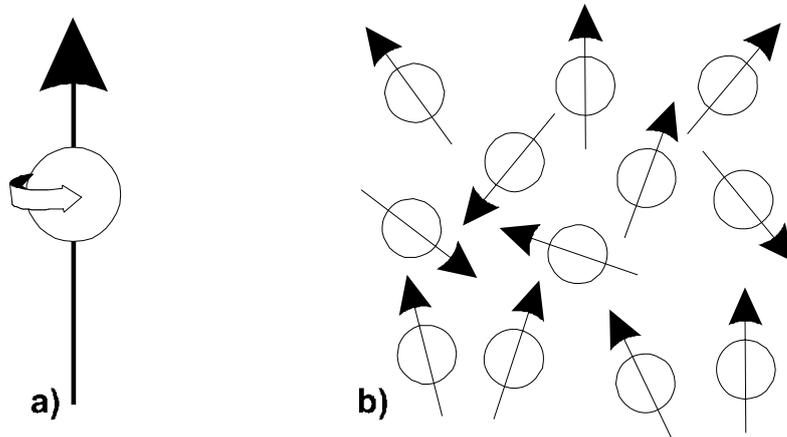


Abbildung 5

a) rotierender Kernspin

b) statistisch zufällige Ausrichtung der Kernspins

Bedenkt man die Grundlagen einer elektromagnetischen Welle, so wird klar, dass jede bewegte Ladung ein Magnetfeld erzeugt und umgekehrt. Präzediert also ein positiv geladenes Proton, so bildet sich um seine Achse ein Magnetfeld aus, das ihm die Eigenschaften eines kleinen Stabmagneten gibt. Bringt man nun den Patienten in das Magnetfeld eines MRT-Gerätes (meist 0,5 – 1,5 Tesla) richten sich seine Protonen entlang der Feldlinien parallel oder antiparallel aus. Sie präzedieren mit einer Frequenz, die sich mit Hilfe der Larmor-Gleichung berechnen lässt:

$$\nu_L = \gamma \cdot B_L / (2\pi)$$

Formel 3

ν_L : Präzessionsfrequenz [Hertz]

γ : gyromagnetisches Verhältnis (für Protonen: 42,58 MHz/T)

B_L : Stärke des externen Magnetfeldes [Tesla]

Tabelle 3 zeigt beispielhaft die Larmorfrequenzen verschiedener Atomkerne bei unterschiedlich starken Magnetfeldern.

Atomkern	Larmorfrequenz (MHz / 0,5 T)	Larmorfrequenz (MHz / 1 T)
1H	21,29	42,58
2D	3,27	6,53
13C	5,36	10,71
19F	20,03	40,05
23Na	5,63	11,26
31P	8,62	17,23
39K	1,00	1,99

Tabelle 3

Larmorfrequenzen verschiedener Atomkerne in Magnetfeldern der Stärke 0,5 Tesla und 1 Tesla [91]

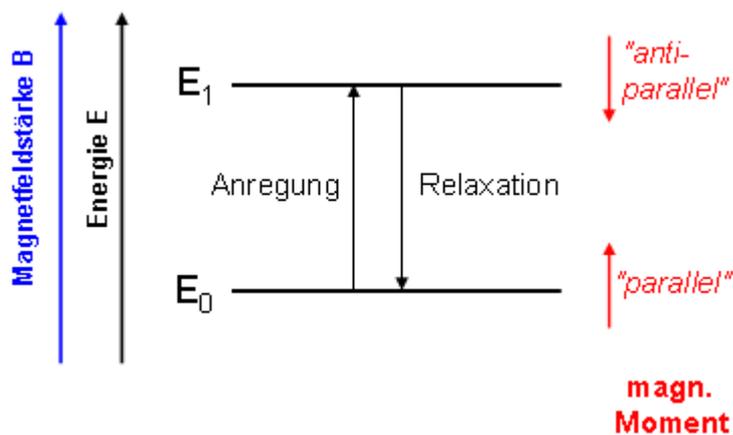


Abbildung 6

Abhängigkeit der Ausrichtung der Protonen von der Magnetfeldstärke [92]

Ob sich das Proton parallel oder antiparallel ausrichtet, hängt von der Präzessionsfrequenz und damit von der Magnetfeldstärke ab [Abbildung 6]. Diese entscheidet über die zugefügte Energie und somit den Anregungszustand der Kerne. Die parallele Ausrichtung ist energetisch günstiger, so dass immer mehr Protonen parallel als antiparallel angeordnet sein werden. Dies resultiert in einem parallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichteten magnetischen Moment. Dieser Vektor wird auch als Longitudinalmagnetisierung bezeichnet [Abbildung 7].

Formel 4 zeigt den Zusammenhang zwischen Energieaufwand ΔE und Magnetfeldstärke B_L :

$$\Delta E = h \cdot \nu_L = h \cdot \gamma \cdot B_L / (2\pi)$$

Formel 4

ΔE : Energiedifferenz der Ausrichtungszustände zum Grundzustand
h: Planck'sches Wirkungsquantum ($6,6261 \cdot 10^{-34} \text{ J s} = 4,1375 \cdot 10^{-15} \text{ eV s}$)

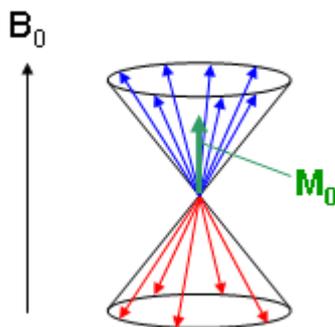
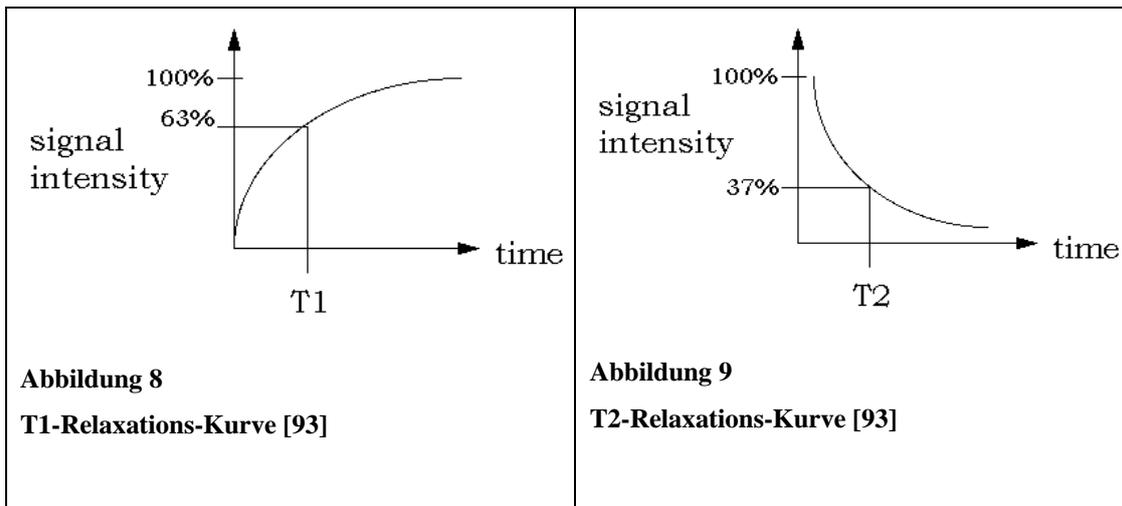


Abbildung 7

Magnetischer Moment der Kerne/ resultierende Longitudinalmagnetisierung [92]

Nach Ausrichtung der Kerne im Magnetfeld wird ein Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) eingestrahlt, der je nach Energiezufuhr zu einer Auslenkung von mehr oder weniger Protonen aus dem energieärmeren parallelen Zustand in den energiereicheren antiparallelen Zustand führt. Dies bewirkt eine Richtungsänderung des resultierenden magnetischen Moments, also des Summenvektors der Protonen in einer Momentaufnahme. Bei Wahl des passenden Energiebetrages dreht sich das magnetische Moment genau um 90° , so dass eine Transversalmagnetisierung desselben Betrages entsteht und die Longitudinalmagnetisierung auf null zurückgeht. Zudem kann durch den eingestrahlteten Impuls Phasenkohärenz erreicht werden und so das entstehende Signal verstärkt werden. Das soeben angesprochene elektrische Signal entsteht durch Zurückkehren der Kerne in den Ruhezustand und den Verlust der Phasenkohärenz nach Ausschalten des Hochfrequenzimpulses. Die Zeitkonstante, die die Erholung der Longitudinalmagnetisierung zu 63% charakterisiert, wird als T1 und die, die das Verschwinden der Transversalmagnetisierung auf 37% des Ausgangswertes beschreibt, als T2 bezeichnet [Abbildung 8, Abbildung 9].



Für die spätere Bildentstehung aus den gewonnenen Signalen ist es von Bedeutung, dass einem Signal auch ein Ursprungsort zugewiesen werden kann. Hierzu wird während des Hochfrequenzimpulses ein Gradientenfeld dem eigentlichen Magnetfeld überlagert. Dieses in der Feldstärke abgestufte Feld sorgt für eine Abstufung der Präzessionsfrequenzen der Protonen entlang der Körperachse und lässt so die zu untersuchende Schicht auswählen (Schichtselektionsgradient). Darauf folgend wird ein weiterer Gradient entlang des ursprünglichen Magnetfeldes angelegt. Dieser sorgt für Frequenzunterschiede der gewählten Schicht (Frequenzkodiergradient). Um auch noch in jeder einzelnen Schicht jedes einzelne Proton unterscheiden zu können, wird zu einem späteren Zeitpunkt kurzzeitig wieder ein Gradientenfeld senkrecht zu dem Vorherigen zugeschaltet, das nach dem Abschalten zu einer Phasenverschiebung der Protonen innerhalb der Schicht geführt hat (Phasenkodiergradient). Auf diese Weise kann durch einen Computer mit Hilfe der Fourier-Transformation ein Bild des jeweiligen Körperabschnitts berechnet werden.

Für die Interpretation der Bilder ist es wichtig bestimmte Sequenzen, also Abfolgen von Hochfrequenzimpulsen, anzuwenden. Dafür charakteristische Parameter sind die Zeit zwischen den HF-Impulsen („time to repeat“, TR), die Zeit bis zur Registrierung des Signals („time to echo“, TE) und die Art des Impulses (90°-, 180°-Impuls oder andere Flip-Winkel). Diese entscheiden darüber, ob ein Bild T1-, T2- oder Protonengewichtet ist [94].

Im Folgenden soll darauf nicht weiter eingegangen werden.

2.3.2 MR-Thermometrie

Es gibt prinzipiell vier grundlegende Veränderungen eines Gewebes unter Hitzeeinwirkung, die mit dem MRT erfasst werden können.

1. Abnahme der T1-Relaxationszeit
2. Veränderung des Diffusionskoeffizienten
3. Veränderung der Protonenresonanzfrequenz
4. Veränderung des Relaxationsverhaltens der Fluocarbonspektrallinien

Besonderes Augenmerk gilt der Veränderung der T1-Relaxationszeit, da sie relativ einfach durch entsprechend gewichtete Bildsequenzen dargestellt werden kann und nicht besonders anfällig für Bewegungsartefakte ist. Unter den verfügbaren Sequenzen stellen die FLASH-Sequenzen den Temperaturverlauf genügend dar und sind am wenigsten anfällig für Artefakte [95].

Die T1-Relaxationszeit ist ein Merkmal für die Geschwindigkeit, in der das Proton seine aufgenommene Energie wieder an das umgebende Gitter abgeben kann. Sie ist abhängig von der Feldstärke, der Gewebestruktur und auch von der Temperatur. Unter Temperatureinwirkung kommt es zu einer Abnahme der T1-Relaxationszeit, welche einen Signalverlust bei gleich bleibenden Sequenzparametern zur Folge hat. Die Longitudinalmagnetisierung erholt sich so schnell, dass kein Unterschied mehr verzeichnet werden kann. Der erhitzte Bereich erscheint schwarz im MRT-Bild [Abbildung 10]. Nach Abschalten des Lasers und Abkühlen des Gewebes ist dieser Effekt voll reversibel [96].

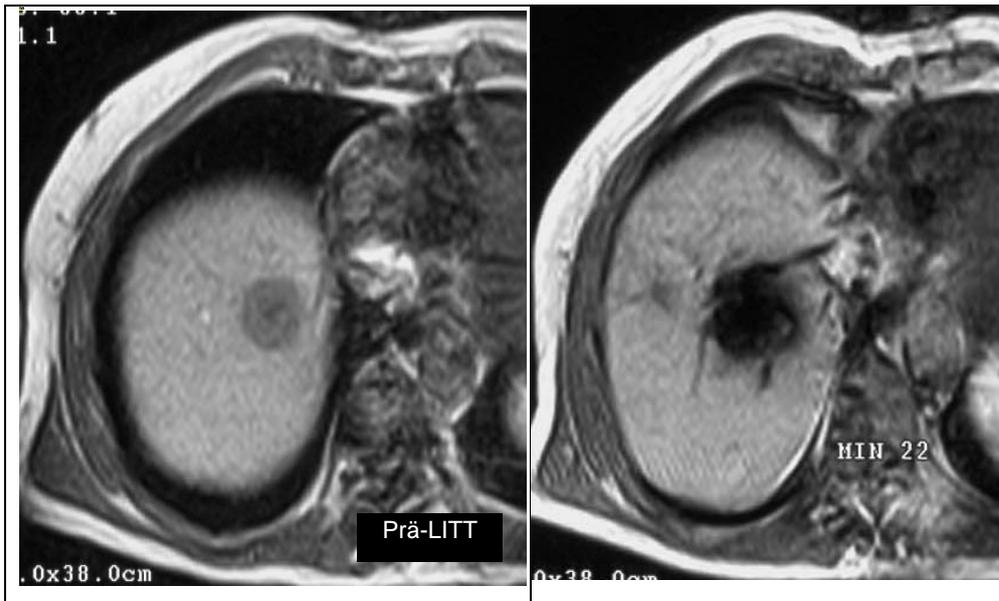


Abbildung 10

FLASH-2D-Sequenzen vor und während der Laserung: der Signalverlust des Tumors wird deutlich

2.3.3 Wechselwirkung Licht-biologisches Gewebe

Prinzipiell kann man zwei Arten von Wechselwirkungen zwischen Laserlicht und biologischem Gewebe unterscheiden. Dies sind zum einen die linearen und zum anderen die nichtlinearen Wechselwirkungen, die sich durch ihre Leistungsdichten unterscheiden.

Zu den linearen Wechselwirkungen zählen photochemische und photothermische Effekte. Ein Beispiel für einen photochemischen Effekt ist die Photodynamische Therapie, bei der mit Hilfe von Photosensitizern (organische Farbstoffe) unter Bestrahlung mit aktivierendem Laserlicht hochreaktiver, cytotoxischer Singulett-Sauerstoff erzeugt wird. Hierbei sind Laserleistungsdichten von kleiner 1 W/cm^2 nötig.

Die Ablation von Lebermetastasen mittels Laser basiert auf photothermischen Effekten. Hierbei wird Tumorgewebe durch Erzeugung von Temperaturen bis zu 100°C zerstört. Irreversibler Zelltod durch Koagulation tritt bereits bei Temperaturen oberhalb von 60°C auf, unterhalb dieses Temperaturbereiches bis ca. 43°C kommt es nur zu reparablen Schädigungen und hätte keine vollständige Ablation zur Folge. Ab ca. 150°C besteht die Gefahr der Gewebekarbonisation, die Thermotransfusionsprozesse unmöglich macht. Die Hitze kann im Gewebe nicht mehr weitertransportiert werden und die resultierende Nekrose bleibt so meist klein und unvollständig. Zudem

kommt es zum Wärmestau, wodurch das Applikationssystem beschädigt werden kann.

Nichtlineare Wechselwirkungen treten bei Leistungsdichten oberhalb von etwa 1 MW/cm² auf und dienen der Abtragung von Gewebe, z.B. bei Laserung der Cornea zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten und bei der Laserangioplastie.

Elektromagnetische Wellen bzw. Laserphotonen werden an biologischem Gewebe reflektiert, gestreut, transmittiert und absorbiert [Abbildung 11]. Die Wechselwirkungen sind vielfältig und die genauen Abläufe lassen sich mathematisch aufgrund starker Inhomogenitäten von biologischen Geweben in ihren optischen Eigenschaften nur schwer berechnen. Für die Simulation einer solchen Gewebe-Photonen-Interaktion wurde die Monte-Carlo-Methode entwickelt. Mit dieser statistischen Methode ist es möglich, Photonen auf ihrem zufällig gewählten Weg durch das Gewebe zu verfolgen. Die statistische Unsicherheit der Monte-Carlo-Simulation ist proportional zu $1/\sqrt{N}$, wobei N die Anzahl der betrachteten Photonen ist.

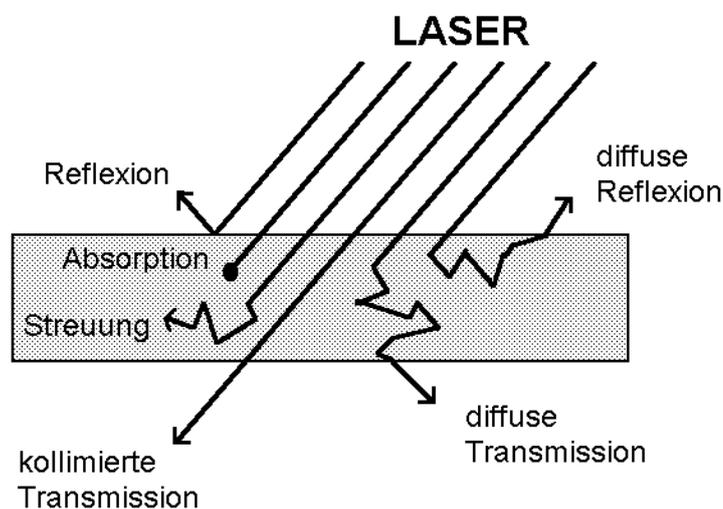


Abbildung 11

Möglichkeiten der Wechselwirkung von Laserlicht mit Gewebe [97]

Ob ein einfallender Laserstrahl an der auftreffenden Grenzfläche reflektiert wird oder nicht, hängt von seinem Einfallswinkel, dem relativen Brechungsindex und seinem Polarisationszustand ab (Fresnel-Formeln). Die Photonen, die statt reflektiert zu werden in das Gewebe eindringen können, werden entsprechend des Snellius'schen

Brechungsgesetz gebrochen, diffus reflektiert, gestreut oder absorbiert. Der Anteil des Lichts, der das Gewebe wieder verlassen kann, wurde entweder diffus oder kollimiert transmittiert, d.h. verlässt die Probe abweichend oder in Einstrahlrichtung. Zusammen bezeichnet man die Transmissionen als totale Transmission. Photonen, die ein Gewebe ohne Wechselwirkung passieren, werden „ballistische Photonen“ genannt.

Bei direkten Wechselwirkungen zwischen Photonen und Materie kann Energie auf verschiedene Weise übertragen werden. Prinzipiell lassen sich drei Mechanismen unterscheiden:

1. Compton-Effekt (Streuung)
2. Photoeffekt
3. Paarbildung

Welcher Effekt auftritt, hängt von der Energie und damit von der Frequenz des jeweiligen Photons ab. Die Energie E des Photons ist durch folgende Gleichung definiert:

$$E = h \cdot f = h \cdot c / \lambda$$

Formel 5

h : Planck-Konstante

f : Frequenz des eingestrahnten Photons

λ : Wellenlänge des eingestrahnten Photons

c : Ausbreitungsgeschwindigkeit des Lichtes im Vakuum ($2,99792458 \cdot 10^8$ m/s)

Beim Compton-Effekt (Compton-Streuung) vollzieht sich ein Stoßprozess zwischen einem Photon und einem freien oder Hüllen-Elektron. Hierdurch wird Energie an das Elektron übertragen, wodurch es den Kernverband verlassen kann und das eingestrahlte Photon mit einer geringeren Frequenz in anderer Richtung wieder ausgestrahlt wird [Abbildung 12]. Dieser Effekt tritt bei Photonenenergien von 100 keV bis ca. 1 MeV auf.

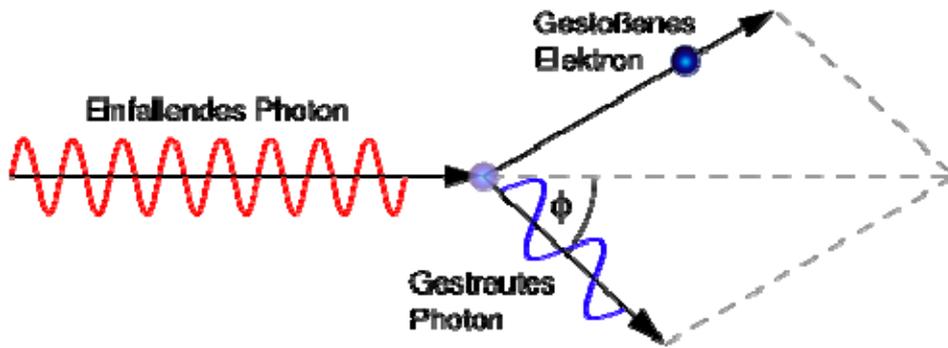


Abbildung 12
Compton-Effekt

Beim Photoeffekt wird so viel Energie an den Reaktionspartner abgegeben, dass ein Elektron der Kernhülle den Atomverbund verlassen kann, während das Photon vollständig absorbiert wird. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als Ionisation. Der dazu nötige Energiebetrag hängt stark von der jeweiligen Materie und deren Bindungsenergien ab. Besonders häufig kann man diesen Effekt bei kleineren und mittleren Energiebeträgen beobachten.

Unter der Paarbildung versteht man die Verwandlung eines energiereichen Photons im elektrischen Feld eines Atomkernes zu einem Elektron und einem Positron. Für diese Reaktion ist ein Energiebetrag $> 1,022 \text{ MeV}$ nötig, der sich aus den ergebenden Massen der entstehenden Teilchen (2-mal die Elektronenmasse) und deren kinetischer Energie für die Fortbewegung zusammensetzt:

$$E = h \cdot f = 2 m_E \cdot c^2 + E_{\text{kin}}$$

Formel 6

Weiterhin sind auch noch andere Kernphotoeffekte möglich, die jedoch erst bei Photonenenergien von mehr als 2 MeV auftreten. Solche Effekte können nur in der Strahlenmedizin beobachtet werden.

Nach dem Schwächungsgesetz werden nun alle auf Materie treffenden Photonen um einen bestimmten Wert nach Durchlaufen einer bestimmten Schicht der Dicke d abgeschwächt:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot d}$$

Formel 7

I : Intensität der Strahlung nach Durchlaufen der Schichtdicke d
 I_0 : Ausgangsintensität der Strahlung
 μ : Schwächungskoeffizient
 d : Schichtdicke

Der Schwächungskoeffizient und der vorher erwähnte Absorptionskoeffizient gelten als Maß für die Wahrscheinlichkeit eines auftretenden Streu- oder Absorptionsereignisses [Abbildung 13]. Sie haben die Dimension einer reziproken Länge und ihr Kehrwert gibt an, nach welcher zurückgelegten Wegstrecke ein Lichtstrahl in seiner ursprünglichen Ausbreitungsrichtung durch Streuung und Absorption auf den $1/e$ -ten Teil seiner Ausgangsintensität abgeschwächt worden ist. Diese Stoffkonstanten sind abhängig von der Dichte des bestrahlten Materials.

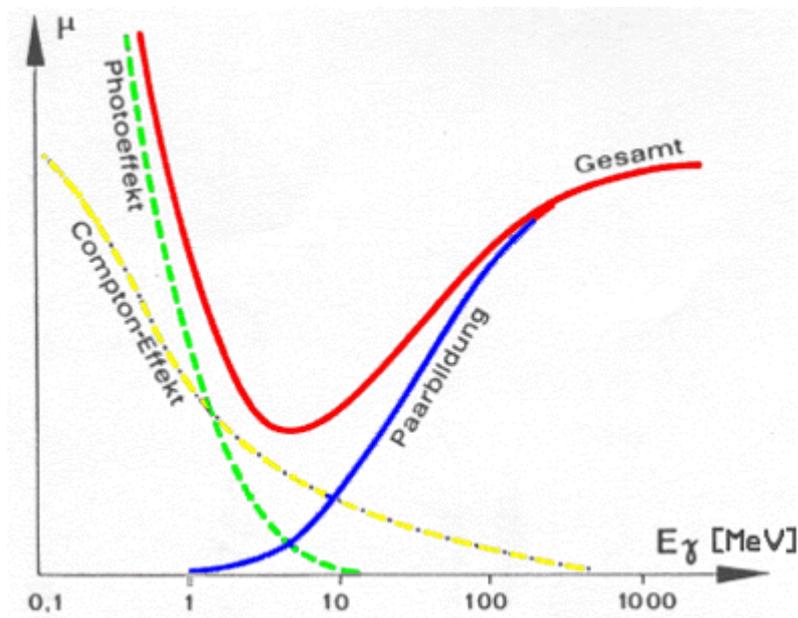


Abbildung 13

Verlauf des Schwächungskoeffizienten μ als Summe seiner Anteile aus dem Photoeffekt, dem Comptoneffekt und der Paarbildung in Abhängigkeit der Energie [98]

Für den medizinischen Nd:YAG-Laser der Wellenlänge 1064 nm kann man nach Formel 5 den Energiebetrag der eingestrahlten Photonen berechnen und daraus Rückschlüsse auf die vorherrschenden Wechselwirkungsprozesse gezogen werden:

$$E = 4,1375 \cdot 10^{-15} \text{ eV s} \cdot 2,99792458 \cdot 10^8 \text{ m/s} / 1064 \cdot 10^{-9} \text{ m} \\ = \sim 1,17 \text{ eV}$$

Anhand dieser Berechnung wird deutlich, dass bei derart kleinen Energiebeträgen, wie sie mit einem Laser der Wellenlänge 1064 nm appliziert werden, oben genannte Wechselwirkungsprozesse nicht zum Tragen kommen.

Die Laserphotonen werden im Gewebe elastisch gestreut oder vollständig absorbiert. Zu den elastischen Streueignissen zählen die Rayleigh- und die Mie-Streuung (die Wellenlänge des gestreuten Photons ist mit der vorherigen identisch). Diese unterscheiden sich durch die Streuwinkel der gestreuten Photonen.

Bei der Rayleigh-Streuung sind Vorwärts- und Rückwärtsstreuung gleich, während bei der Mie-Streuung die Vorwärtsstreuung überwiegt. Welche Art Streuung in biologischem Gewebe dominiert lässt sich mit der Streuphasenfunktion berechnen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Resultat dieser Berechnung ist jedoch eine eher dominierende Vorwärtsstreuung in menschlichem Gewebe.

Da ein elastischer Streuprozess nicht zu einer Energieübertragung führt, muss die Absorption der Photonen für die Erwärmung und somit für die Zerstörung des Gewebes verantwortlich sein. Auf molekularer Ebene lässt sich diese Erwärmung - da nicht durch oben erläuterte Absorptionsmöglichkeiten verursacht – am ehesten durch eine Anregung von Molekülschwingungen erklären.

Da der menschliche Körper zu einem Großteil aus Wasser besteht, spielt der Absorptionskoeffizient von Wasser eine bedeutende Rolle. Abbildung 14 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen dem Absorptionskoeffizienten von Wasser und der jeweiligen Wellenlänge drei verschiedener medizinischer Laser. Der Nd:YAG-Laser hat im Vergleich zu den anderen Lasern einen geringeren Absorptionskoeffizienten. Hierdurch wird eine größere Eindringtiefe erreicht.

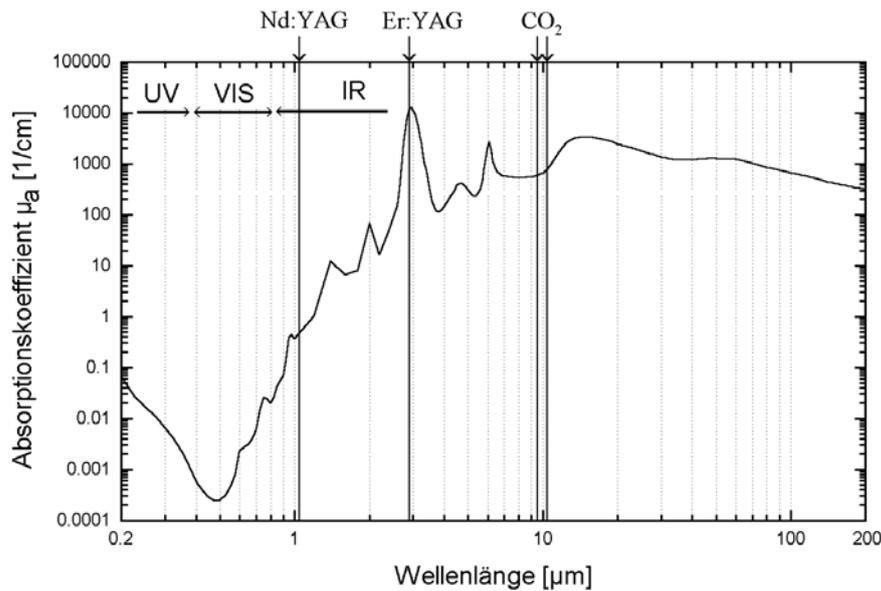


Abbildung 14

Absorptionskoeffizient von flüssigem Wasser als Funktion der Wellenlänge. Für den Nd:YAG-Laser liegt μ zwischen 0,1 und 1/cm [99]

2.3.4 Thermoefekte des Laserlichtes

Durch oben beschriebene Absorption des Laserlichtes in biologischem Gewebe wird kontinuierlich Energie übertragen, die zu einer Erwärmung des umliegenden Gewebes führt. Die Destruktion der Zellen hängt von der Temperaturhöhe und der Einwirkzeit der Temperatur ab. Abbildung 15 zeigt die Gewebeveränderungen in Abhängigkeit des Temperaturanstiegs, Abbildung 16 das Ausmaß der Gewebeerstörung in Abhängigkeit von Zeit und Temperatur.

Temperaturbedingte Gewebeveränderungen

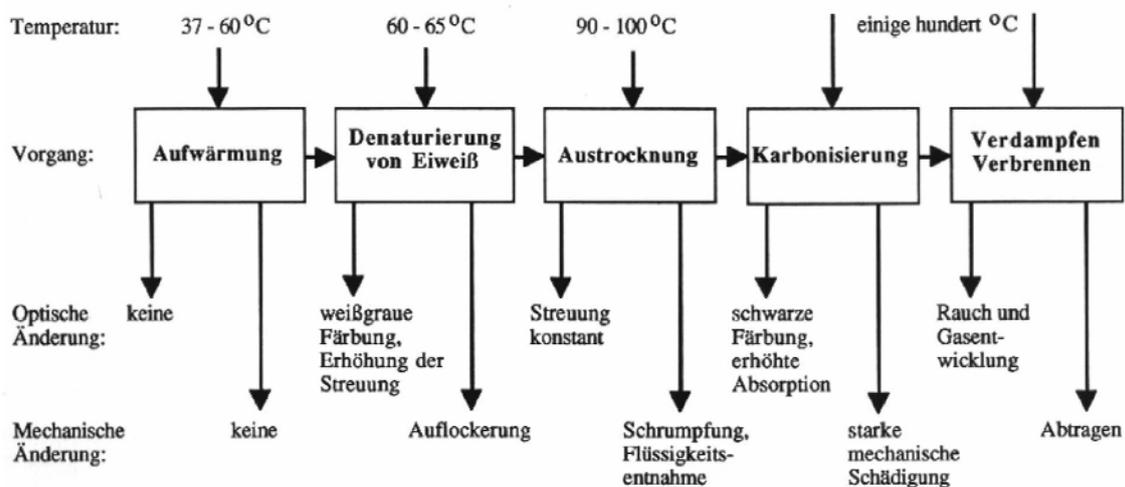


Abbildung 15

Temperaturbedingte Gewebeveränderungen

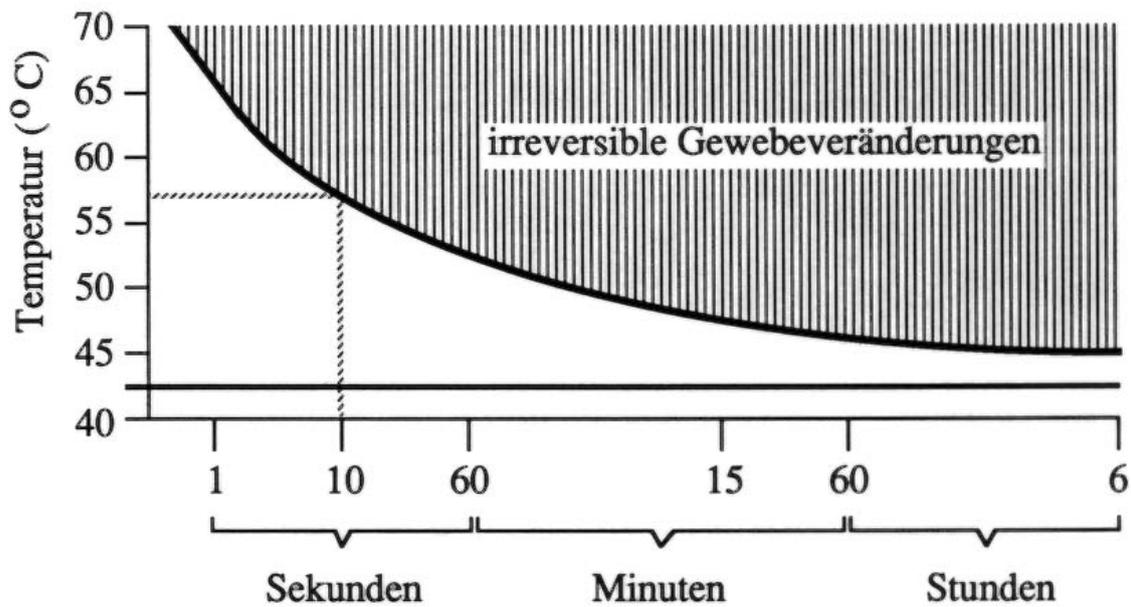


Abbildung 16
Zeit-Temperatur-Charakteristik zur Gewebeveränderung

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

In die vorliegende Dissertation wurden 168 Patienten mit insgesamt 279 Metastasen eingeschlossen, die sich im Zeitraum von März 2006 bis März 2007 im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie einer LITT-Behandlung unterzogen.

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Von den insgesamt 168 Patienten waren 75 (44,6%) Männer und 93 (55,4%) Frauen. Das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 60 Jahre, wobei der jüngste Patient 32 und der Älteste 89 Jahre alt war [Abbildung 17, Abbildung 18].

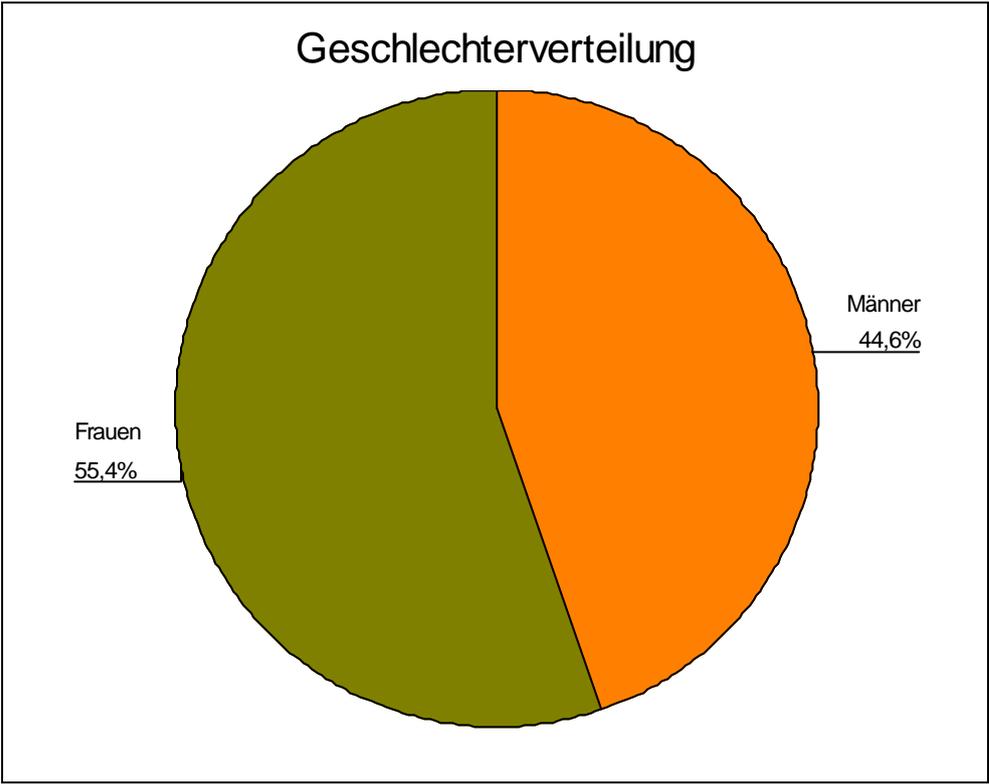


Abbildung 17
Geschlechterverteilung der behandelten Patienten

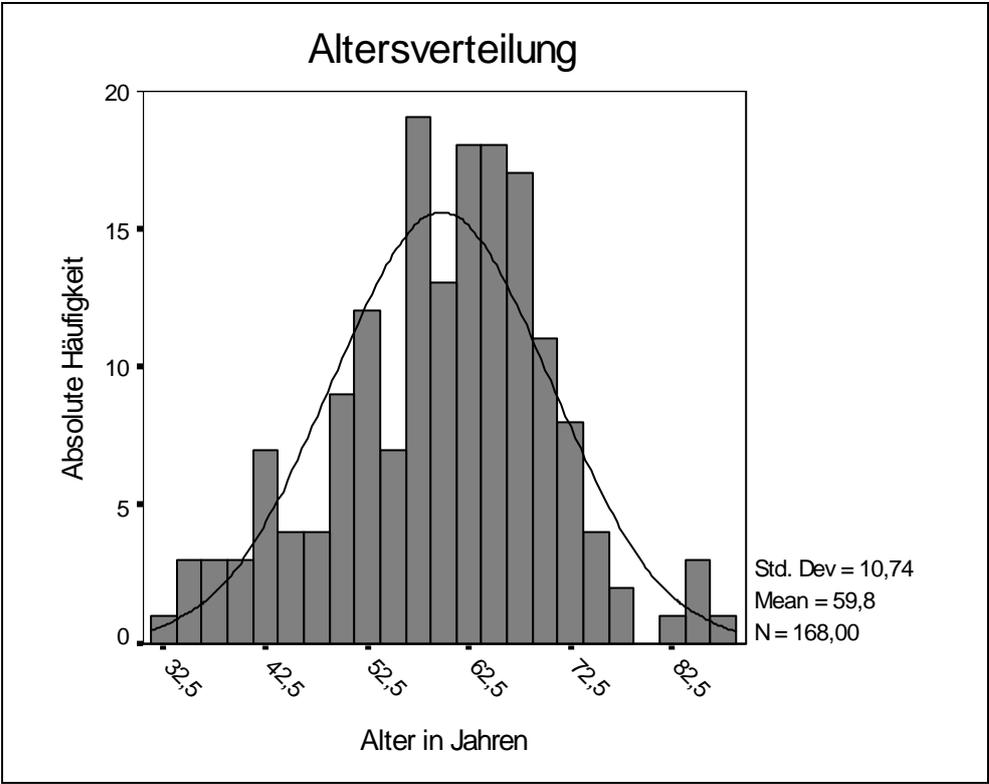


Abbildung 18
Altersverteilung der behandelten Patienten

3.1.2 Primärtumoren

Betrachtet man die behandelten Patienten nach ihren Primärtumoren dominieren das kolorektale Karzinom (47%) und das Mamma-Karzinom (29,8%). Desweiteren waren aber auch das HCC, das Pankreas-Karzinom, ein HNO-Tumor und verschiedene andere Tumore Ursachen einer mit der LITT-behandelbaren Metastasierung.

Abbildung 19 veranschaulicht die Zusammensetzung der Primärtumoren.

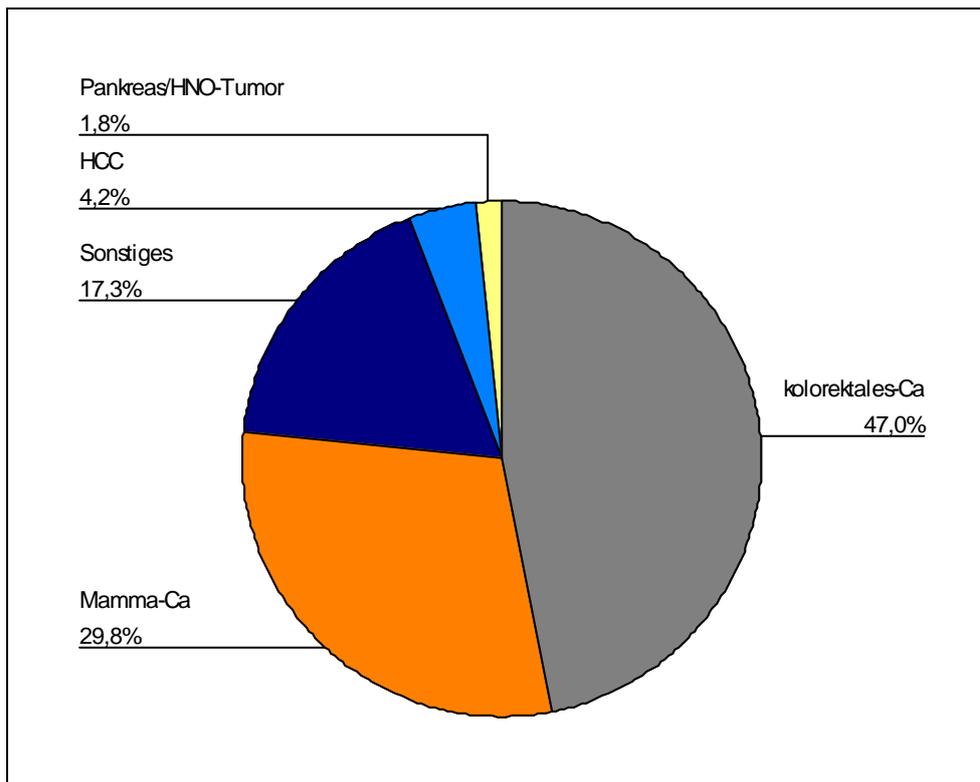


Abbildung 19
Aufteilung des Patientenguts nach ihren Primärtumoren

3.1.3 Indikationen

Die oben bereits beschriebenen Indikationen für die LITT waren in folgender Häufigkeit vertreten [Abbildung 20]:

In den meisten Fällen wurden die Patienten der LITT unterzogen, weil ein bilobulärer Befall der Leber vorgelegen hat (46,4%). In absteigender Häufigkeit war die Metastase inoperabel (22%), der Patient lehnte eine OP ab (16,7%), der Patient war bereits leberteilreseziert (10,1%) oder es sprachen allgemeine OP-Kontraindikationen (4,8%) für die Anwendung der LITT.

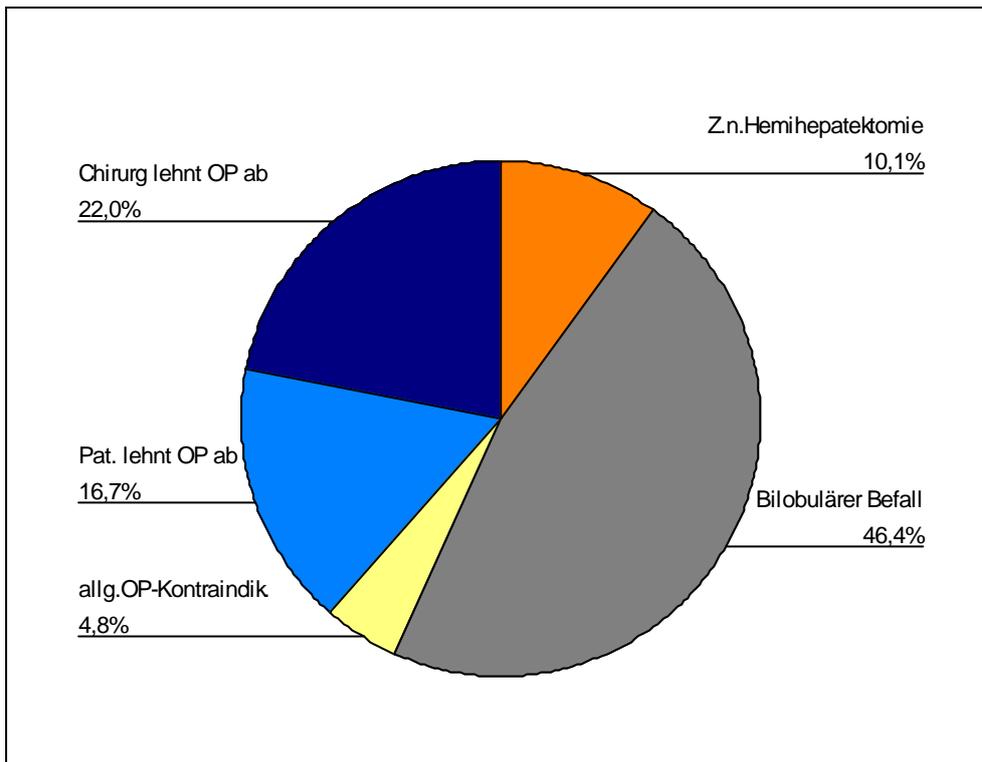


Abbildung 20

Indikationen zur LITT

3.1.4 Onkologische Situation

Abbildung 21 veranschaulicht, in welchen Tumorstadien sich die gelaserten Patienten zum Zeitpunkt der Therapie befanden. Hierbei ist, soweit es bekannt war, das Stadium T 3 am häufigsten vertreten.

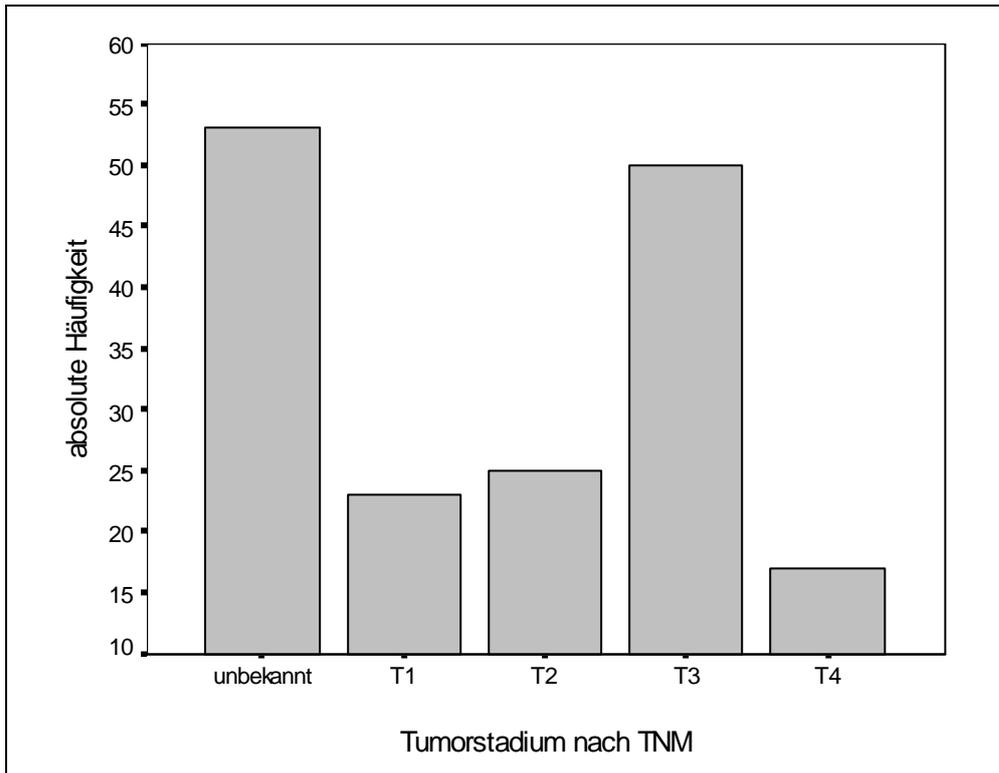


Abbildung 21

Häufigkeiten der Tumorstadien, in denen sich die Patienten befanden

Bei der Metastasenanzahl zeigt sich der Schwerpunkt auf Patienten mit bis zu 5 Metastasen, wobei unter palliativen Gesichtspunkten auch mehr Läsionen behandelt wurden [Abbildung 22]. Insgesamt wurden 59,5 % der Patienten mit einem kurativen Gedanken und 40,5 % unter palliativer Sicht therapiert [Abbildung 23].

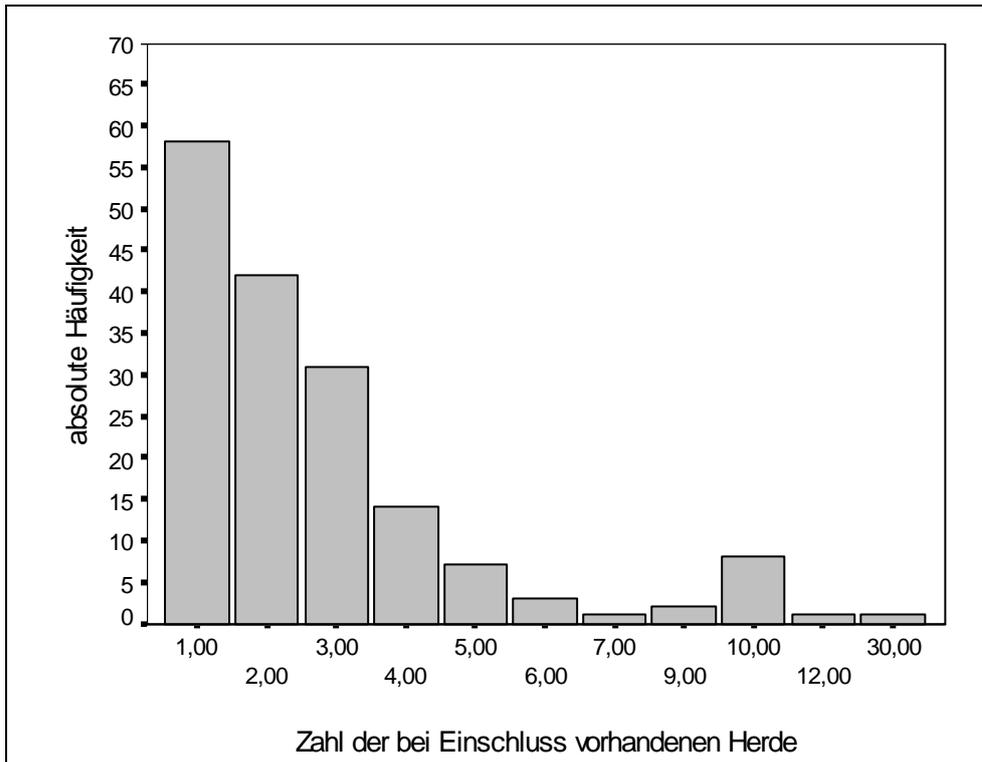


Abbildung 22
Metastasenanzahl zu Beginn der LITT-Therapie

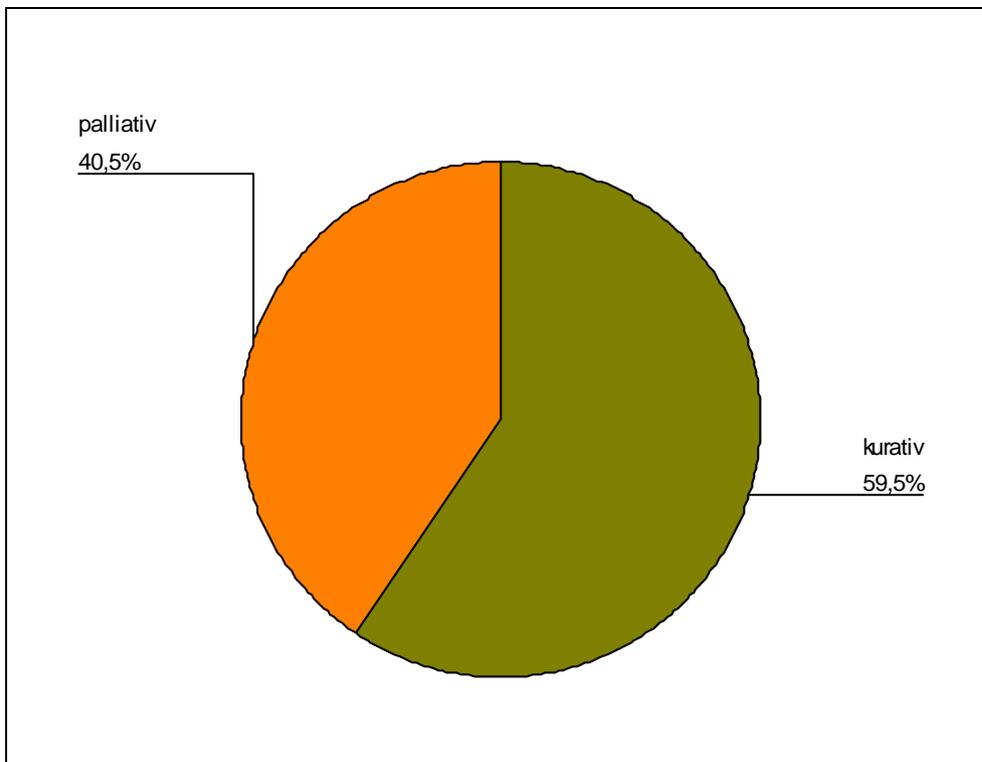


Abbildung 23
Therapieansätze

Unten stehende Graphik [Abbildung 24] zeigt die Häufigkeit der neoadjuvanten TACE im Patientengut. Hierbei waren bereits 55,4 % im Vorfeld embolisiert worden und 44,6 % nicht.

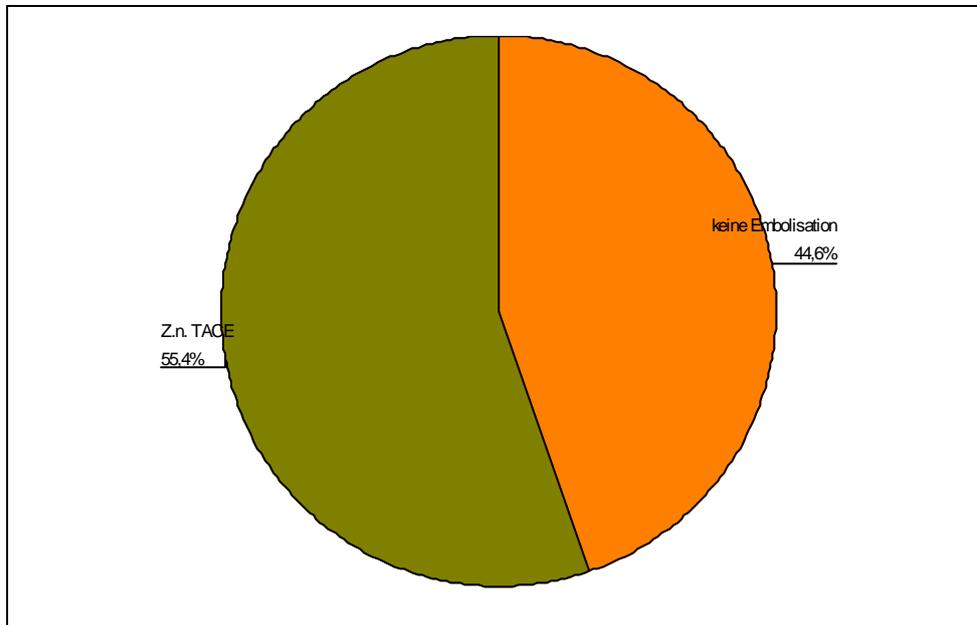


Abbildung 24

Vorbehandlung der Patienten mit TACE

3.1.5 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die folgende Vorgaben erfüllten, konnten mit der LITT behandelt werden und somit in diese Studie eingeschlossen werden:

- Vollständige Resektion des Primärtumors
- Maximale Anzahl der Läsionen ≤ 5
- Maximaler Durchmesser der Läsionen ≤ 5 cm
- Radiatio und/ oder Chemotherapie bringen keinen weiteren Benefit
- Progression der Metastasen unter Chemotherapie
- Rezidivmetastase nach Hemihepatektomie
- Bilobulärer Befall
- Allgemeine OP-Kontraindikationen
- Überführung des Patienten durch LITT von primärer Inoperabilität in eine operable Situation
- Patient lehnt OP oder systemische/lokale Chemotherapie ab
- Volljährigkeit des Patienten

- Patient ist bei klarem Bewusstsein
- Anhand Biopsie, Bildgebung oder Klinik eindeutig geklärte Dignität der Läsion
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung mindestens 24 h vor dem Eingriff
- Zeitraum neoadjuvante TACE – LITT \leq 3 Monate

Bei Vorhandensein eines der folgenden Kriterien konnte der Patient nicht mit der LITT behandelt werden:

- Vorhandensein extrahepatischer Metastasen
- Absolute Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (Herzschrittmacher, eisenhaltige Splitter in gefährdeten Organen wie Auge, Lunge, Gehirn oder Herz)
- Gerinnungsparameter unterhalb der Normwerte
- Stark kreislauf- und/oder atmungsbeeinträchtigende Begleiterkrankungen (z.B. massiver Pleuraerguss)

3.1.6 Aufklärung

Mit Hilfe eines speziellen Aufklärungsformulars wurden die Patienten im Vorfeld über den Nutzen und die Risiken der LITT-Behandlung aufgeklärt. Erst nach Einwilligung durch Unterschrift konnte mit der Therapie begonnen werden. Ein Muster eines solchen Aufklärungsbogens befindet sich im Anhang der Arbeit.

3.2 Technik der LITT

3.2.1 CT-gesteuerte Punktion

Das für die Punktion verwendete CT-Gerät war das Multislice-CT Somatom Plus 4 Volume Zoom (Siemens, Forchheim) [Abbildung 25].



Leistungsdaten

- Durchmesser: 70 cm
- max. Rotationsgeschw.: 500 ms
- min. Schichtdicke: 1,0 mm
- max. zeitl. Auflösung: 250 ms
- Adaptive Array Detektor System mit 8 Detektorzeilen
- Röntgenröhre: DURA Akron B
- Strom: 28-500 mA
- Spannung: 80, 120, 140 kV
- Max. Röntgengenerator-Leistung: 60 kW

Abbildung 25

Siemens Somatom Plus 4 Volume Zoom

Dieses Gerät ist ein Spiral-CT. Die Röntgenröhre rotiert um den Patienten, der zusätzlich auf der Liege durch das Gerät bewegt wird. Es ergibt sich ein spiralförmiger Datensatz, der eine gute dreidimensionale Darstellung des Gewebes ermöglicht. Zusätzlich hat ein Multislice-CT (MSCT) gegenüber einem Singleslice-CT (SSCT) mehrere Detektorzeilen, die es erlauben mehrere Schichten gleichzeitig aufzunehmen, wodurch die Untersuchungszeit verkürzt wird, beliebige Schichtdicken gewählt werden können oder durch Zusammenschalten von Detektorzeilen die axiale Auflösung erhöht wird. Nachteilig ist jedoch eine höhere Strahlenbelastung des Patienten im MSCT, die die des SSCT im Mittel um 20% übersteigt [100].

3.2.2 MRT-gesteuerte Laserung

Die Laserung erfolgte nach Umlagerung des Patienten in das MRT-Gerät Elscint Privilege (Haifa, Israel) [Abbildung 26], das unter Verwendung thermosensibler MR-Sequenzen zur Kontrolle des Therapiefortschritts diente (Tabelle 4). Es wurden in einminütigen Abständen Bilder in zwei aufeinander senkrecht stehenden Ebenen angefertigt.



Leistungsdaten

- Magnet: 0,5 Tesla
- Länge: 150 cm
- Durchmesser: 60 cm
- Field-of-View: 40 cm

Abbildung 26
MRT Elscint Privilege

Sequenz	Gradientenecho
TR [ms]	140
TE [ms]	12
Flipwinkel [°]	80
Matrix [mm]	128x200
FOV [mm]	128 - 256
Schichtdicke [mm]	8
Anzahl der Schichten	5
Akquisitionen	4
Dauer	16 sec
Schichtorientierung	transversal und sagittal

Tabelle 4
Sequenzparameter des MRT Elscint Privilege während der LITT-Sitzung

Für die Laserung kamen Nd:YAG-Lasergeräte der Firma Dornier (MediLAS 5060 und 5100) zum Einsatz, die sich durch ihre kompakte Bauweise und hohe mittlere Laserleistung auszeichnen [Abbildung 27]. Bei dieser Laserart führt ein Neodym (Nd^{3+})-Ion im Wirtskristall Yttrium-Aluminium-Granat (YAG) zur Emission von Laserstrahlung der Wellenlänge 1064 nm. Photonen dieser Wellenlänge gehören zum Infrarotbereich A und zeichnen sich durch eine große Eindringtiefe aus, die bei der LITT therapeutisch auch für größere Metastasen genutzt werden kann. Dies wiederum macht den Nd:YAG-Laser jedoch auch zu einer möglichen Gefahrenquelle für medizinisches Personal. Besonders gefährlich sind gepulst betriebene Laser, die evtl. sogar noch mit einem Q-Switch ausgestattet sind. Dieser Q-Switch dient der Erzeugung besonders kurzer Laserimpulse mit hoher Laserleistung. Diese können bei Auftreffen auf das menschliche Auge aufgrund einer ungehinderten Passage der Hornhaut und Linse direkt Netzhautschädigungen durch Thermokoagulation hervorrufen [101-103]. Auch die Haut kann betroffen sein. Hier können Verbrennungen entstehen, die bis in die Subkutis reichen. Aufgrund dieser Tatsache gehört der Nd:YAG-Laser der Gefahrenklasse IV an und es bedarf bestimmter Sicherheitsvorkehrungen für den Umgang mit dem Laser:

- 1) Bei Inbetriebnahme des Lasers haben Unbefugte den Laserschutzbereich zu verlassen.
- 2) Der Laserschutzbereich muss eindeutig gekennzeichnet sein und der Betrieb des Lasers durch optische Warnsignale angezeigt werden.
- 3) Die bauliche Anordnung des Laserschutzbereiches muss so erfolgen, dass direkte Strahleffekte, sowie indirekte Lasereffekte (Reflexe, Dämpfe, Rauch, Gase) im Schutzbereich verbleiben und abgefangen werden können, z.B. durch räumliche Trennung von Laserbetriebsraum und Kontrollraum. Auch innerhalb des Laserschutzbereiches sollte auf nicht brennbare Materialien und Wandverkleidungen geachtet werden, die Licht des IR-A-Bereiches nicht reflektieren.
- 4) Auf das Vorhandensein von Laserschutzbrillen ist zu achten. Sie müssen so aufbewahrt werden, dass sie vor Betreten des Laserschutzbereiches für jeden gut zugänglich sind.
- 5) Bei Lasern der Klassen IIIb und IV muss dem Personal Schutzkleidung zur Verfügung gestellt werden.

- 6) Bei Inbetriebnahme des Lasers ist der Betreiber dazu verpflichtet, sich von der Funktionssicherheit des Lasergerätes und seiner Peripherie, insbesondere auch der Sicherheit in der Strahlführung und der Schutzfunktionen zu überzeugen.
- 7) Alle Personen, die Zugang zu einem Laserschutzbereich haben, müssen eingehend in den Umgang mit den Lasergeräten eingewiesen werden.

In unserem Institut wurde der Laser nicht gepulst, sondern kontinuierlich betrieben, um eine Karbonisation des Gewebes durch hohe Energiedichten zu vermeiden. Trotzdem gilt dieselbe Gefahrenklasse und alle oben genannten Schutzvorkehrungen waren vorhanden. Von Dezember 2005 bis März 2007 kam es zu keinerlei Laserbedingten Zwischenfällen in Bezug auf medizinisches Personal oder Patienten.



Lasertyp:	Nd:YAG-Laser
Betriebsart:	cw (=kontinuierlich)
Laserwellenlänge:	1064 nm
Maximale Leistung:	100 W

Abbildung 27

Medilas Fibertom 5100 der Fa. Dornier, der neben dem Medilas Fibertom 5060 für die LITT eingesetzt wird

3.2.3 Nachkontrollen im MRT

Die Nachkontrollen der gelaserten Läsionen erfolgten mit unten aufgeführtem Protokoll (Tabelle 5) im Magnetom Symphony Quantum von Siemens 24 h nach der Laserung und darauffolgend nach drei, sechs und 12 Monaten. Die technischen Daten dieses Kernspintomographen zeigt Abbildung 28.



Leistungsdaten

- Magnet: 1,5 Tesla
- Länge: 160 cm
- Durchmesser: 60 cm
- Field-of-View: 50 cm
- Gradient-Stärke: 30 mT/m
- Slew-Rate: 125 T/m/s

Abbildung 28

Siemens Magnetom Symphony

Sequenz	FLASH-2D	TRUFI	HASTE	Turbo Spin Echo
TR [ms]	135	4,5	1000	4000
TE [ms]	6	2,1	61	101
Flipwinkel [°]	90	70	150	150
Matrix [mm]	134x256	163x256	134x256	115x256
FOV [mm]	256-350	256-500	256-350	256-350
Schichtdicke [mm]	8	8	8	8
Anzahl der Schichten	20	20	20	20
Akquisitionen	2	1	1	2
Schichtorientierung	transversal und sagittal	koronar	transversal	transversal

Tabelle 5

Sequenzparameter des Magnetom Symphony während der Kontrolluntersuchungen 24 h, 3-, 6- und 12-Monate nach der LITT

3.2.4 Kontrastmittel

Sowohl bei der Laserung, als auch bei den Nachkontrollen wurde das paramagnetische Kontrastmittel Magnevist[®] 0,5 mmol/ml (Gd-DTPA) in der Dosierung 0,2 ml/kg Körpergewicht verwendet. Dies ist besonders geeignet, um Tumorgewebe von normalem Gewebe und Narbengewebe abzugrenzen und so sowohl vor als auch nach der LITT den Therapieerfolg zu verifizieren und eventuelle Rezidivmetastasen zu eruieren. Es wird intravenös verabreicht, worauf sofort die Untersuchung begonnen werden kann. Der Patient sollte danach für ungefähr zwei Stunden überwacht werden. Es sind keine Gegenanzeigen für dieses Medikament bekannt.

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) sind:

- Erbrechen und Übelkeit
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Schmerzempfindung sowie allgemeines Hitzegefühl und Wärme- oder Kältegefühl an der Injektionsstelle

Auch anaphylaktoide Reaktionen und andere Nebenwirkungen wie z.B. Konjunktivitis, Laryngospasmus, Agitiertheit und Herzrhythmusstörungen können auftreten, sind jedoch eher selten ($< 1/1000$).

Da Magnevist[®] zu fast 100% unverändert renal eliminiert wird, ist bei Niereninsuffizienz der Nutzen der Anwendung gegen die Risiken abzuwägen. Magnevist[®] kann mittels Hämodialyse aus dem Organismus entfernt werden.

3.2.5 Fibrinkleber

Zur Füllung des durch die Punktion entstandenen Defektes in der Leber und um Nachblutungen des stark vaskularisierten Organs zu verhindern, wird bei Entfernung des Applikators ein biologischer Zweikomponentenkleber in die Wunde eingebracht. In unserer Arbeitsgruppe kam hierfür der Tissucol Duo S 2 ml Immuno (Baxter) als Fibrinkleber zum Einsatz. Da dieses medizinische Produkt aus Humanplasma hergestellt wird, bedarf die Verabreichung einer Einwilligung des Patienten und einer genauen Dokumentation der verwendeten Charge, um eventuell in dem Zusammenhang mit dem Präparat auftretende Komplikationen zurückverfolgen zu können.

Die detaillierten Bestandteile des Fibrinklebers zeigt Tabelle 6.

Kleberproteinlösung 2 ml:	Thrombinlösung 2 ml:
<ul style="list-style-type: none"> • Humanplasmaproteinfraktion 160 - 240 mg • mit Fibrinogen 140 - 220 mg • Gerinnungsfaktor XIII 20 - 100 E • Plasmafibrinectin 4 – 18 mg • Aprotinin (bovin) 6000 KIE 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombin (human) 1000 I.E. • Calciumchlorid x 2 H₂ 11,76 mg

Tabelle 6

Bestandteile des Fibrinklebers Tissucol Duo 2 ml Immuno

Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören:

- anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen: Flush, Urtikaria, Juckreiz, Tachykardie, Blutdruckabfall, Übelkeit, Bradykardie, Atemnot, schwere Hypotension, anaphylaktischer Schock
- anaphylaktische Reaktion oder thromboembolische Ereignisse bei intravasaler Anwendung
- Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (Typ II)
- Übertragung von Infektionskrankheiten

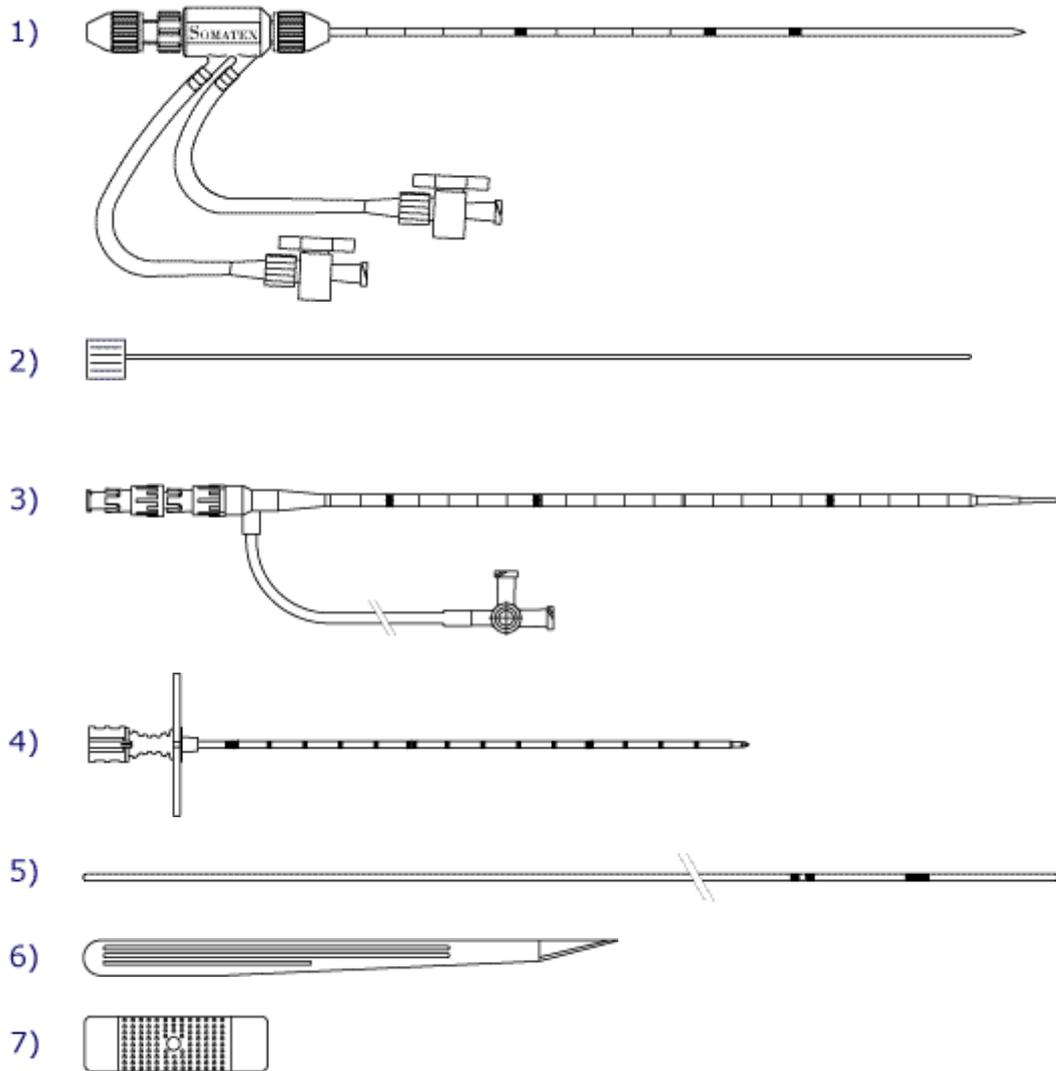
Nach Applikation des Fibrinklebers ist die Wunde noch für mindestens drei Minuten unter leichter Kompression zu halten, um Nachblutungen zu verhindern und einen guten Wundverschluss zu gewährleisten.

3.3 Punktionsset

Bei der Punktion der Lebertumoren findet das gekühlte Power-Laser-Applikationsset von Somatex (Berlin) Verwendung. Dieses besteht aus einer dreikantgeschliffenen Punktionsnadel, einem Führungsdraht, einem 9-F-Schleusensystem und einem doppelumigen 7-F-Hüllkatheter mit Mandrin. Zusätzlich enthält das Set einen Dilatator, ein Skalpell zur Inzision und ein Pflaster zur Fixierung des Katheters an der Haut [Abbildung 29].

Desweiteren wird ein Anästhesiekatheter zur Instillation des Fibrinklebers und ein Twin-Schlauch für den Anschluss der Spülflüssigkeit benötigt [Abbildung 30, Abbildung 31].

Alle im Patienten verbleibenden Bestandteile des Punktionssets sind MR-kompatibel und somit problemlos bei der MR-kontrollierten LITT einsetzbar.



- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| 1) Hüllkatheter | 5) Führungsdraht |
| 2) Mandrin für Hüllkatheter | 6) Skalpell |
| 3) Schleuse mit Dilatator | 7) Pflaster zur Applikatorfixierung |
| 4) Punktionsnadel | |

Abbildung 29

Power-Laser-Applikationsset von Somatex



Abbildung 30

Twin-Schlauch



Abbildung 31
Anästhesiekatheter

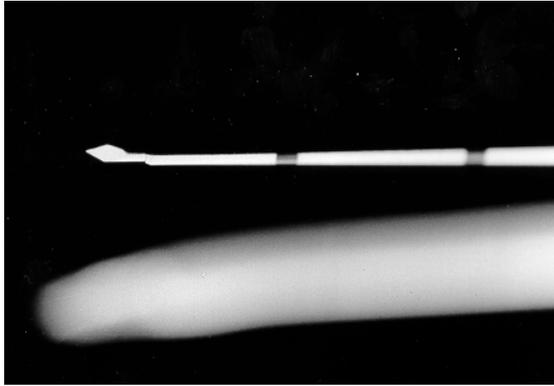


Abbildung 32
dreikantgeschliffene Spitze der Punktionsnadel

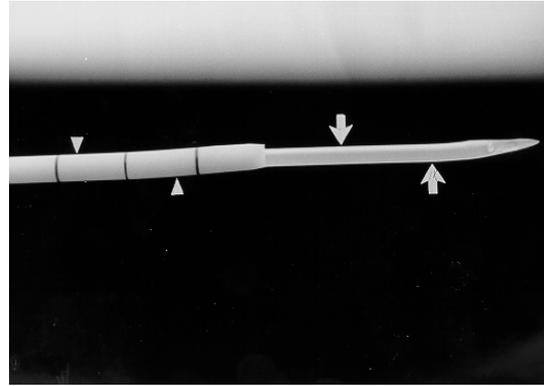


Abbildung 33
Distales Ende des Schleusensystems mit Hüllkatheter (Pfeile) und Schleuse (Pfeilspitzen)

Der Hüllkatheter ist lichtdurchlässig und auf seiner Oberfläche mit Markierungen versehen, die eine optimale Positionierung im Schleusensystem ermöglichen. Befindet sich der Katheter bis zur ersten Markierung in der Schleuse, schließt seine Spitze mit der der Schleuse ab. Wird er nun bis zur zweiten Markierung vorgeschoben, überragt er das Schleusenende um 5cm. Zusätzlich finden sich am distalen Ende Kontrollmarken in Zentimeterabständen, anhand derer eine Umpositionierung der Laserfaser, wie sie z.B. bei der pull-back-Methode zum Einsatz kommt, quantifiziert werden kann. Das distale Katheterende ist spitz zulaufend und ermöglicht so mit Hilfe des stabilisierenden Mandrin eine eventuell nachträgliche Umpositionierung des Applikationssystems. Am Katheterkopf finden sich ein Zu- und ein Ablauf für die Spülflüssigkeit. Aufgrund des geschlossenen Systems besteht zu keiner Zeit ein direkter Kontakt zwischen Laserfaser, Kühlflüssigkeit und Patient. So kann bei einem eventuellen Applikatorschaden die gebrochene Laserfaser komplett mit dem Hüllkatheter entfernt werden, ohne dass Faserreste im Patienten verbleiben.

Die Schleuse ist lichtundurchlässig, weshalb es besonders wichtig ist, dass der Hüllkatheter die Schleuse im Patienten mindestens um 5 cm überragt, um einen

Energiestau mit folgenden Hitzeschäden am System zu verhindern. Am Schleusenkopf befindet sich ein Sideport, über den eine zusätzliche Applikation von Lokalanästhetika während der Punktion erfolgen kann.

Der Führungsdraht ist mit 2 Markierungen versehen, die die exakte Positionierung der Schleuse im Tumor ermöglichen.

3.4 Applikationssysteme

Für die Applikation des Laserlichtes kam der flexible Diffuser-Applikator von Somatex[®] zum Einsatz. Durch seine Biegsamkeit und Stabilität wird die Gefahr des Faserbruchs auf ein Minimum reduziert. Um die aktive Zone wird das Laserlicht in definierter Form diffus zerstreut, so dass eine gestreckte kugelähnliche Lichtverteilung resultiert [Abbildung 34]. Tabelle 7 zeigt die technischen Daten des Applikators.

Aktivzerstreuungslänge:	20 mm
Faserlänge:	12 m
Zugelassener Wellenlängenbereich:	980 – 1064 nm

Tabelle 7

Technische Daten des flexiblen Lightguide Diffusors von Somatex[®]



Abbildung 34

Aktive Zone des flexiblen Lightguide Diffusors von Somatex[®]

3.5 Untersuchungsprotokoll LITT

Die LITT ist eine in der Regel ambulant durchführbare Intervention, für die es nach gegebener Indikation lediglich eines normalen Blutbildes und Gerinnungsstatus (Quick, PTT, Thrombozyten und TZ) bedarf, um einen komplikationslosen postinterventionellen Verlauf zu gewährleisten. Diese Untersuchungen werden daher im Vorfeld vom Hausarzt durchgeführt.

3.5.1 Interventionsstrategie

Bei der Vorbesprechung eines eigens für die LITT zusammengestellten Teams werden anhand bestimmter MRT-Sequenzen Zugangsweg, Applikationsart und Anzahl der Applikatoren in Abhängigkeit der Metastasengröße, -anzahl und -lage bestimmt. Hierbei ist über den Zugangsweg entscheidend, in welchem Leberlappen die zu behandelnde Läsion liegt und ob sie wichtigen Strukturen wie z.B. der Vena cava, dem Magen-Darm-Trakt, dem Herzen oder der Gallenblase benachbart ist. Die hierbei entstandenen Skizzen dienen während der Punktion und der Laserung als Anhaltspunkt und gewährleisten so einen zügigen und reibungslosen Ablauf der Therapiesitzung.

3.5.2 Voruntersuchung

Zur Verifizierung der Metastase wird an allen Patienten eine standardisierte MRT-Voruntersuchung am Siemens Magnetom Symphony Quantum durchgeführt. Das Untersuchungsprotokoll entspricht dem der Verlaufskontrollen und ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Bei nicht eindeutig geklärter Dignität des Tumors wurde eine CT-gesteuerte Biopsie der Läsion mit anschließender feingeweblicher Untersuchung notwendig.

3.5.3 Punktion

Die Punktion erfolgt CT-gesteuert im Somatom Plus 4 Volume Zoom (Siemens, Forchheim).

Zunächst wird die Läsion, die sich in den MRT-Voraufnahmen gezeigt hat, mittels des CT dargestellt und anhand röntgendichter Klebmarkierungen auf der Haut die zu punktierende Stelle und der Punktionswinkel festgelegt. Anhand der angefertigten CT-Aufnahmen lässt sich im Folgenden auch die Punktionstiefe bemessen. Danach wird das umgebende Areal großflächig steril abgedeckt und die Punktionsstelle mit

Xylocain 1 % lokal betäubt. Der Patient erhält zusätzlich zur Analgesie Dipidolor 15 mg i.v. in 500 ml isotoner NaCl-Infusion.

Die Punktion erfolgt nach Bereitlegen aller notwendigen Bestandteile des oben beschriebenen Punktionssets in folgender Reihenfolge:

1. Schnitinzision der Haut an der Punktionsstelle
2. Einführen der Punktionsnadelspitze in die Tumormitte in Einapplikator-technik oder an den Rand der Läsion in Multiapplikator-technik unter CT-Einzelbildführung
3. Herausziehen des Mandrin aus der Nadel und Einbringen des Führungsdrahtes bis zur ersten Markierung
4. Entfernung der Punktionsnadel über den Führungsdraht, während dieser an seiner Position gehalten werden muss
5. Fädeln der Schleuse mit Dilatator über den Draht und vorsichtiges Aufweiten des Punktionskanals bis die zweite Markierung des Drahtes aus dem Schleusenkopf herausragt; Diese zeigt an, dass nun das distale Schleusenende bündig mit der Führungsdrahtspitze abschließt.
6. Nach Entriegelung der Verbindung Dilatator-Schleusenkopf Entfernung des Führungsdrahtes und anschließend des Dilatators aus der Schleuse
7. Lagekontrolle mittels CT-Aufnahme; evtl. Lagekorrektur und nochmalige Lagekontrolle
8. Fixierung des Schleusenschaftes mittels speziellem Pflaster an der Haut
9. Einbringen des Hüllkatheters mit Mandrin bis zur zweiten Markierung in die Schleuse

Nach Abschluss der Punktion kann der Patient mittels einer Trage vom CT in das benachbarte MRT umgelagert werden.

3.5.4 Laserung

Nach Positionierung des Patienten auf dem Tisch des MRT Elscint kann die Laserung nach folgendem Ablauf erfolgen:

1. Entfernung des Führungsmandrins aus dem Hüllkatheter
2. Einbringen von Magnetitmarkern in das System, die es ermöglichen, den Applikatorverlauf im MRT zu verfolgen, so nochmalig eine Lagekontrolle durchzuführen und die optimalen Einstellungen für die nachfolgenden MRT-Sequenzen während der Laserung zu finden
3. Einstellmessungen anhand axialer, sagittaler, koronarer oder paraaxial gewinkelter Gradientenechosequenzen
4. Evtl. Lagekorrektur mit anschließender erneuter Lagekontrolle
5. Entfernung des Magnetitmarkers und Einbringen der Laserfaser mit anschließender Fixierung der Faser und des Applikators
6. Anbringen der Fingersonde des Pulsoxymeters zur Kontrolle von Puls und Sauerstoffsättigung unter nachfolgender Analgosedierung
7. Injektion von Midazolam 3-5 mg, Dolantin 10-20 mg und Dipidolor 3-5 mg i.v. unter zusätzlicher Infusion von NaCl
8. Aktivierung der Lasergeräte unter unmittelbar folgendem Online-Monitoring (eine Bildsequenz pro Minute)
9. Nach erreichtem Behandlungsziel Abschalten des Lasers und Injektion von Magnevist 0,2 ml/ kg KG
10. Erneute Bildfolge in zwei Ebenen nach dem bisherigem Protokoll und Evaluation des Behandlungserfolges
11. Entfernen der Laserfaser und Umlagerung des Patienten in das Überwachungsareal im Interventionsbereich
12. Unter Kreislaufkontrolle (Blutdruck, Sauerstoffsättigung) und Sauerstoffzufuhr über eine Nasensonde wird der Hüllkatheter entfernt, der Anästhesiekatheter in die Schleuse eingebracht und unter langsamem Rückzug des Systems der Fibrinkleber (Tissucol Duo[®]) in den Punktionskanal instilliert.
13. Leichte Kompression der Punktionsstelle mit einem sterilen Tupfer für mindestens 3 Minuten und anschließende Abdeckung mit einem sterilen Wundpflaster

Ist der Patient kreislaufstabil, wach und ansprechbar, kann er zur weiteren sechsständigen Überwachung auf die Überwachungsstation gebracht werden.

3.5.5 *postinterventionelle Überwachung*

Die unmittelbar an die Intervention anknüpfende Überwachung umfasst den sechsstündigen Aufenthalt auf der Überwachungsstation und die Kontrolluntersuchung im MRT Symphony (Siemens) 24 h nach der Laserung. In der sechsstündigen unmittelbar postinterventionellen Phase wird der Patient engmaschig kreislaufüberwacht, um Frühkomplikationen wie Blutungen aus der Leber selbst oder benachbarten Strukturen, sowie Medikamenten- oder Kontrastmittelzwischenfälle frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Innerhalb der ersten beiden Stunden finden daher Blutdruck- und Pulskontrollen halbstündig, danach einmal pro Stunde statt. Unterstützend erhalten die Patienten bei Bedarf Sauerstoff über eine Nasensonde, parenterale Flüssigkeitssubstitution und bei auftretender Übelkeit und anhaltenden Schmerzen eine Kombination aus analgetisch und antiemetisch wirksamen Medikamenten (24 mg Fortecortin, 1000 mg Novalgin, 8 mg Zofran).

Treten weiterhin überwachungspflichtige Komplikationen oder starke Schmerzen auf, kann der Patient im Anschluss stationär aufgenommen werden.

Bei Wohlbefinden des Patienten und komplikationslosem postinterventionellen Verlauf bleibt die Behandlung ambulant. Einen Tag nach der Laserbehandlung, in der 24 h Kontrolle, wird besonders auf Spätkomplikationen wie beginnende Abszedierung, Pleuraergüsse, stattgehabte Blutungen und Serome geachtet. Ebenso wird das zerstörte Tumorgewebe auf Vollständigkeit hin beurteilt und die entstandene Nekrose in ihrer Größe ausgemessen. Diese gilt als Maß für die kommenden Verlaufskontrollen.

Je nach klinischer Relevanz von eventuell aufgetretenen Komplikationen oder eines Tumorstadiums kann im Anschluss an die Untersuchung das weitere Vorgehen (z.B. Pleurapunktion, Reintervention) geplant werden.

3.5.6 *Verlaufskontrollen*

Im Anschluss an die erfolgreiche LITT eines Lebertumors finden Verlaufskontrollen nach 3, 6 und 12 Monaten statt. Diese dienen der Kontrolle des Nekrosevolumens als bedeutender Parameter für den Therapieerfolg [Abbildung 35]. Wird die Nekrose im Verlauf nicht kleiner, sondern gewinnt sogar noch an Volumen, lässt dies auf ein Tumorrezidiv im Bereich der LITT-Stelle schließen.

Auch in anderen Lebersegmenten oder benachbart neu aufgetretene Metastasen lassen sich in den Verlaufskontrollen entdecken und wenn möglich in einer neuen Therapiesitzung behandeln.

Das Untersuchungsprotokoll der Verlaufskontrollen entspricht dem der Voruntersuchung und ist in Tabelle 5 aufgezeigt.

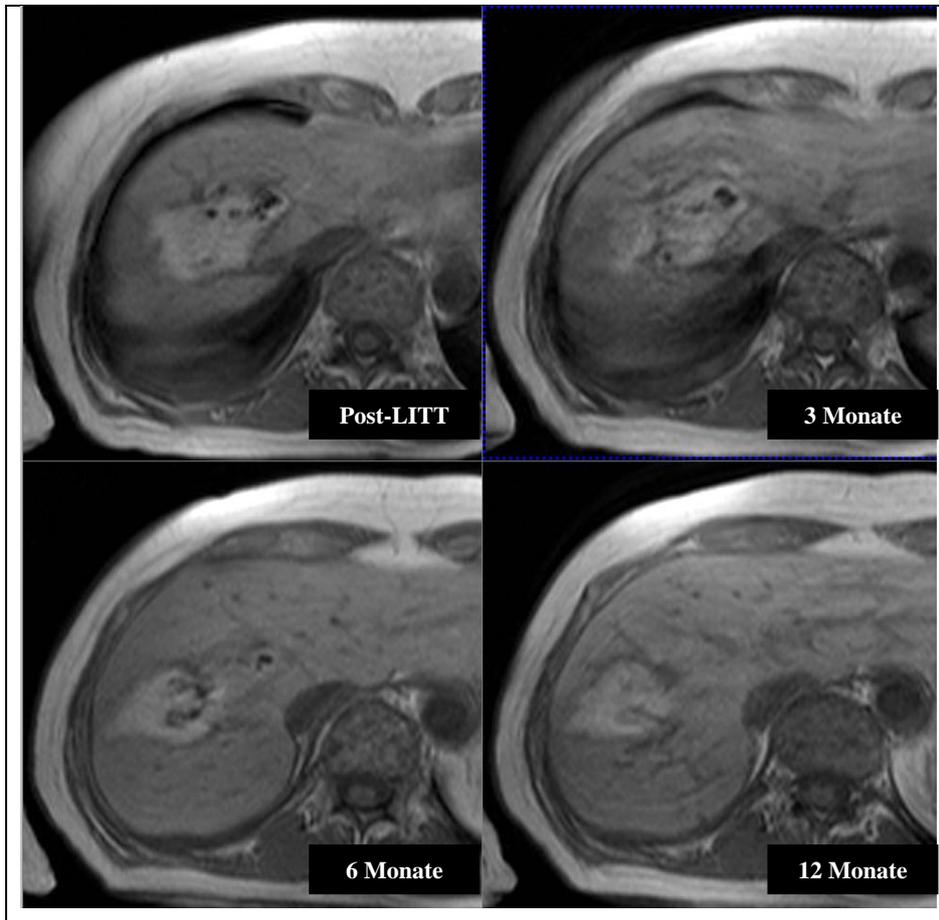


Abbildung 35

Die Verlaufskontrollen nach 3, 6 und 12 Monaten zeigen einen Rückgang des Nekrosevolumens

3.6 Datenerfassung und Dokumentation

3.6.1 Messung der Hounsfieldeinheiten

Die Messung der Leberdichte anhand der Hounsfieldeinheiten erfolgte an den Bildern des Punktions-CT, die unmittelbar vor der jeweiligen Laserung angefertigt wurden. Somit geben die gemessenen Werte die exakte Situation des Patienten zum Zeitpunkt der Laserung wieder und bedürfen keiner zusätzlichen Bildgebung.

Für die Messwerte wurden Schichten verwendet, in denen drei möglichst große Regions of Interest (ROI) ohne Störfaktoren wie Lebergefäße, Gallengänge oder Tumorgewebe ausgewählt werden konnten. Die Wahl erfolgte nach optischen und anatomischen Gesichtspunkten und in möglichst unterschiedlichen Leberregionen. Der Mittelwert M errechnete sich aus den Messwerten M1, M2 und M3 nach folgender Formel:

$$M = (M1 + M2 + M3) / 3$$

Formel 8

3.6.2 Messung der Nekrosengröße

Das Nekrosevolumen wurde 24 h, 3, 6 und 12 Monate nach der LITT kontrolliert. Die Messung fand anhand der MRT-Sequenzen der Kontrolluntersuchungen, wie sie oben angegeben sind, statt und erfolgte in zwei Ebenen (transversal und sagittal) und drei Durchmessern (Länge, Breite, Höhe). Das Volumen der Nekrose errechnete sich aus den gemessenen Werten wie folgt:

$$\text{Volumen} = (\text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe}) / 2$$

Formel 9

3.6.3 Messung des Energiebedarfs

Der benötigte Energiebedarf errechnete sich nach folgender Formel:

$$\text{Energiebedarf} = \text{Laseranzahl} \times \text{Laserlaufzeit} \times \text{Laserleistung}$$

Formel 10

3.6.4 Datenbank

Alle patientenbezogenen Daten und Befunde, die die Tumoranamnese und die Therapien betreffen, wurden zusammen mit den Messwerten aus den Verlaufskontrollen und dem Punktions-CT auf speziell konzipierten Dokumentationsbögen festgehalten und in einer PC-gestützten Datenbank (Access für Windows 97) gespeichert.

3.6.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit einem handelsüblichen Statistikprogramm (SPSS für Windows 7.0). Verwendet wurden Häufigkeitszählungen und Korrelationsberechnungen, die anhand von Graphen und Tabellen veranschaulicht wurden. Der Berechnung der kumulativen Überlebenszeit diente die Kaplan-Meier-Methode.

3.7 Auswertekriterien

3.7.1 Nekrosenrückbildung in den Verlaufskontrollen

Für die Berechnung der Nekrosenrückbildung wurde der Mittelwert aus den gemessenen Volumina bestimmt. Dieser errechnete sich aus der Division der Summe der Volumina aller Metastasen zum jeweiligen Kontrollzeitpunkt durch die Metastasenanzahl.

3.7.2 Überleben der Patienten

Die Überlebenszeit der Patienten wurde nach der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Als Patientenkollektiv dienten 168 Patienten, die sich im Zeitraum von Anfang November 2005 bis Ende November 2007 ihrer ersten Laserung unterzogen haben. Die Überlebenszeiten sind jeweils ab dem Datum der ersten gelaserten Metastase berechnet.

3.7.3 Zusammenhang zwischen Hounsfieldeinheiten, Nekrosengröße und applizierter Energie

Für die Korrelationsberechnungen dienten der vor dem Interventionseingriff gemessene Mittelwert der Hounsfieldeinheiten der jeweiligen Leber und der aus der Laseranzahl und –laufzeit errechnete Energiebedarf. Dieser wurde in Bezug zum Nekrosenvolumen in der 24 h-Kontrolle gesetzt.

Zur Bestimmung eines evtl. bestehenden nicht-linearen Zusammenhanges wurden die Werte jeweils zusätzlich logarithmiert untersucht. Es wurden zudem Mittelwerte, Standardabweichungen und der Korrelationskoeffizient nach Pearson zur Auswertung herangezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Nekrosenrückbildung in den Verlaufskontrollen

Um die Rückbildung der Nekrosen zu kontrollieren, wurden vor der Therapie und in den Verlaufskontrollen 24 h und 3, 6, 12 Monate nach der LITT die Volumina der 279 gelaserten Tumore gemessen.

Tabelle 8 zeigt den Rückgang des mittleren Volumens der Läsionen. Dies ist Anzeichen für kein neues Tumorwachstum an der gelaserten Stelle.

prä LITT	24 h	3 Monate	6 Monate	12 Monate
7,71 cm ³	53,50 cm ³	31,15 cm ³	21,71 cm ³	16,77 cm ³

Tabelle 8

Mittlere Volumina der Läsionen vor und 24h, 3, 6 und 12 Monate nach der LITT

4.2 Überleben der Patienten nach Kaplan-Meier

4.2.1 Gesamtüberlebensdaten

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten nach der ersten Laserung beträgt in einem Beobachtungszeitraum von 25 Monaten 21 Monate.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes sind noch 83,33 % der Patienten am Leben [Abbildung 36].

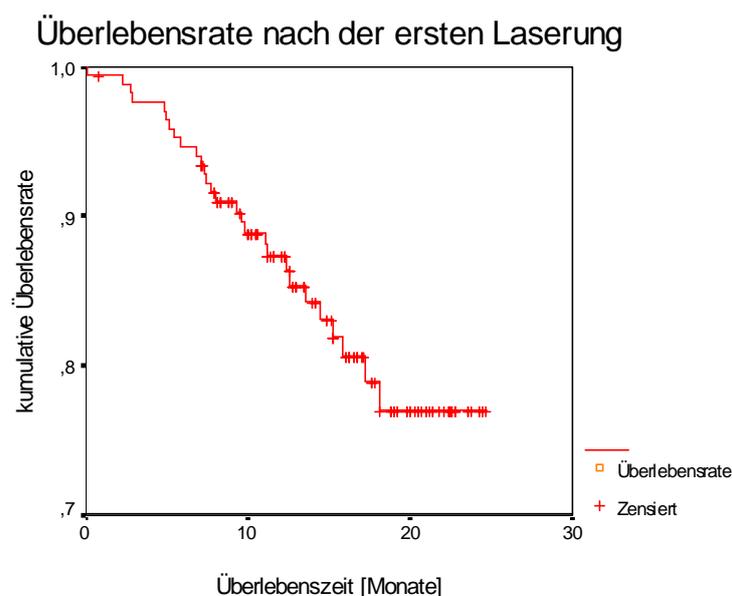


Abbildung 36

kumulative Überlebensrate nach der ersten Laserung

4.2.2 Überlebenszeiten nach Primärtumoren

Die mittlere Überlebenszeit der 72 Patienten mit Metastasen des kolorektalen Karzinoms beträgt 22 Monate. Am Ende des Beobachtungszeitraumes leben noch 86,11 % [Abbildung 37].

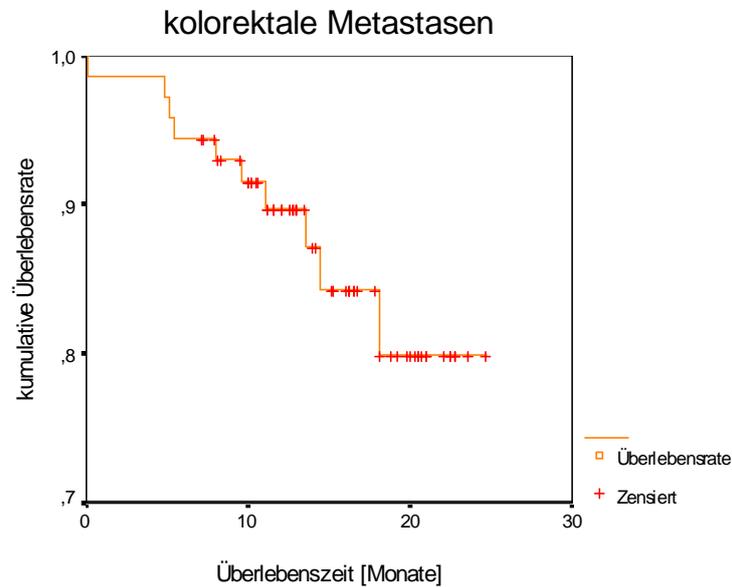


Abbildung 37
kumulative Überlebensrate von Patienten mit Metastasen des kolorektalen Karzinoms

Die 53 Patienten mit Metastasen des Mamma-Karzinoms überlebten im Mittel 22 Monate. Nach 25 Monaten lebten noch 84,91 % [Abbildung 38].

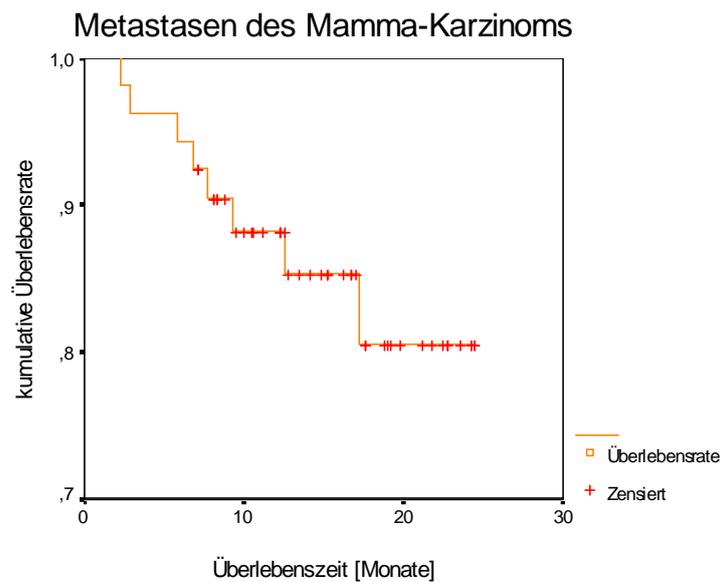


Abbildung 38
kumulative Überlebensrate von Patienten mit Metastasen des Mamma-Karzinoms

Die mittlere Überlebenszeit bei einem HCC als primärer Lebertumör oder bei Metastasen sonstiger Tumore beträgt 19 Monate. Nach 24 Monaten lebten noch 76,74 % der 43 Patienten [Abbildung 39].

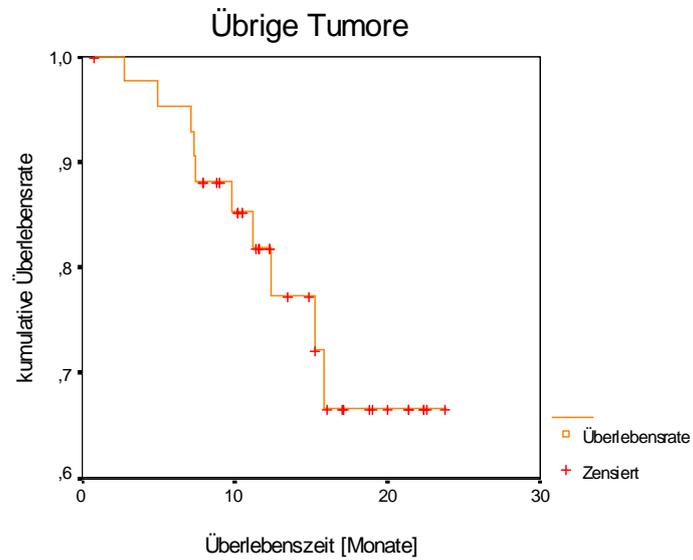


Abbildung 39
kumulative Überlebensrate von Patienten mit HCC oder Metastasen anderer Primären

4.3 Zusammenhang zwischen Hounsfieldeinheiten, Nekrosengröße und applizierter Energie

4.3.1 Prüfung auf Korrelation im Gesamtkollektiv

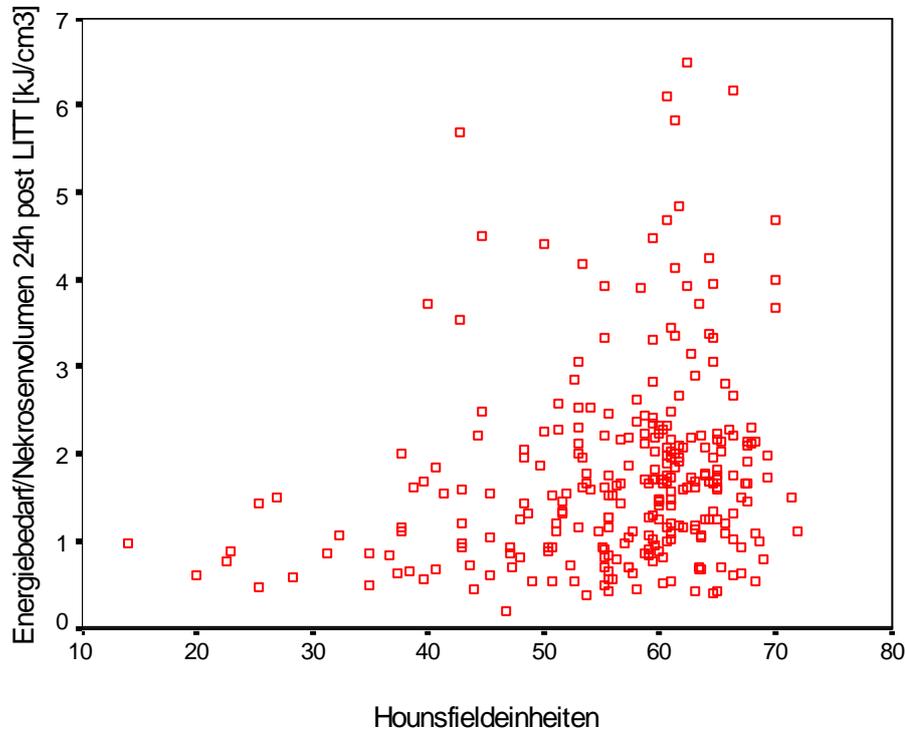


Abbildung 40

Korrelation zwischen den Hounsfieldeinheiten des Lebergewebes und dem Energiebedarf pro cm^3 erzeugtem Nekrosenvolumen

Das arithmetische Mittel beträgt bei den Hounsfieldeinheiten 56,56 mit einer Standardabweichung von 9,93 HE und beim Energiebedarf 1,78 kJ mit einer Standardabweichung von 1,10 kJ.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient beträgt 0,215 auf einem Signifikanzniveau von 1%.

Anhand Abbildung 40 lässt sich nicht auf einen statistisch signifikanten linearen Zusammenhang zwischen den Parametern schließen. Zum Ausschluss eines einfach exponentiellen Zusammenhanges wurde die Korrelationsprüfung nach Logarithmierung der Werte wiederholt. Hierbei ergab sich ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,263 auf einem Signifikanzniveau von 1% [Abbildung 41]. Der Verdacht auf einen einfach exponentiellen Zusammenhang lässt sich daher im Gesamtkollektiv ebenfalls nicht bestätigen.

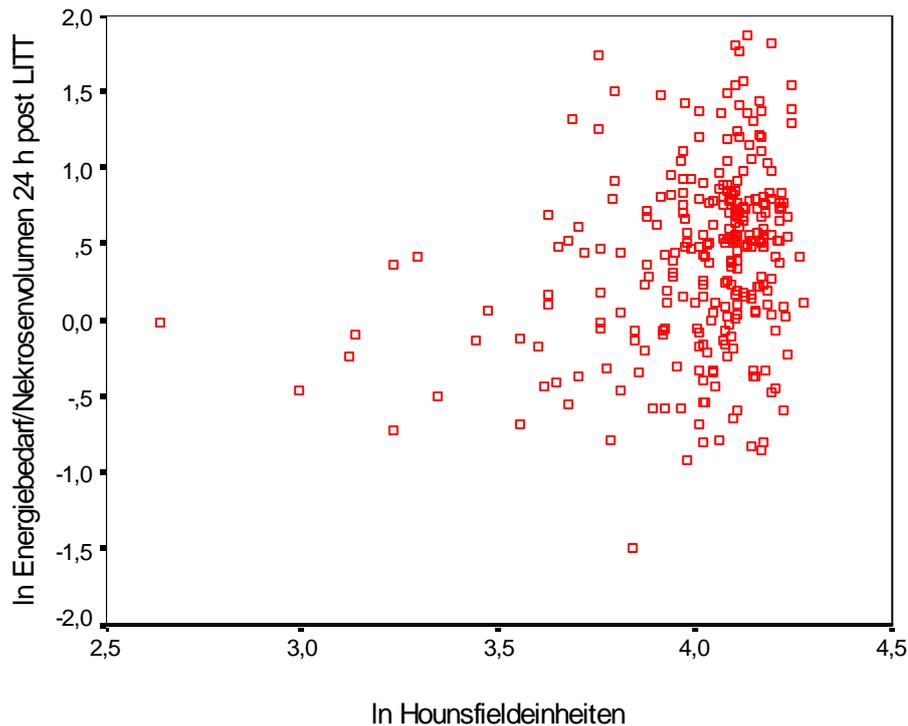


Abbildung 41

Korrelation der logarithmierten Werte: Energiebedarf und Hounsfieldeinheiten

Obige Berechnungen lieferten keinen Hinweis auf einen streng linearen oder einfach exponentiellen Zusammenhang. Im Nachfolgenden zeigen daher Abbildung 42 und Abbildung 43 die Klassifizierung der Leberdichtewerte in Hounsfieldbereiche der Breite 5 HE. Diese wurden in Korrelation zum mittleren Energiebedarf im jeweiligen Bereich gesetzt, um einen evtl. doch bestehenden Zusammenhang aufzudecken. Abbildung 42 zeigt die Häufigkeit der jeweils vorkommenden Bereiche, um die Kurvendaten aus Abbildung 43 werten zu können. Farbig markiert sind daher in Abbildung 43 die Punkte, die eine relevante Aussage aufgrund einer hohen Fallzahl überhaupt zulassen.

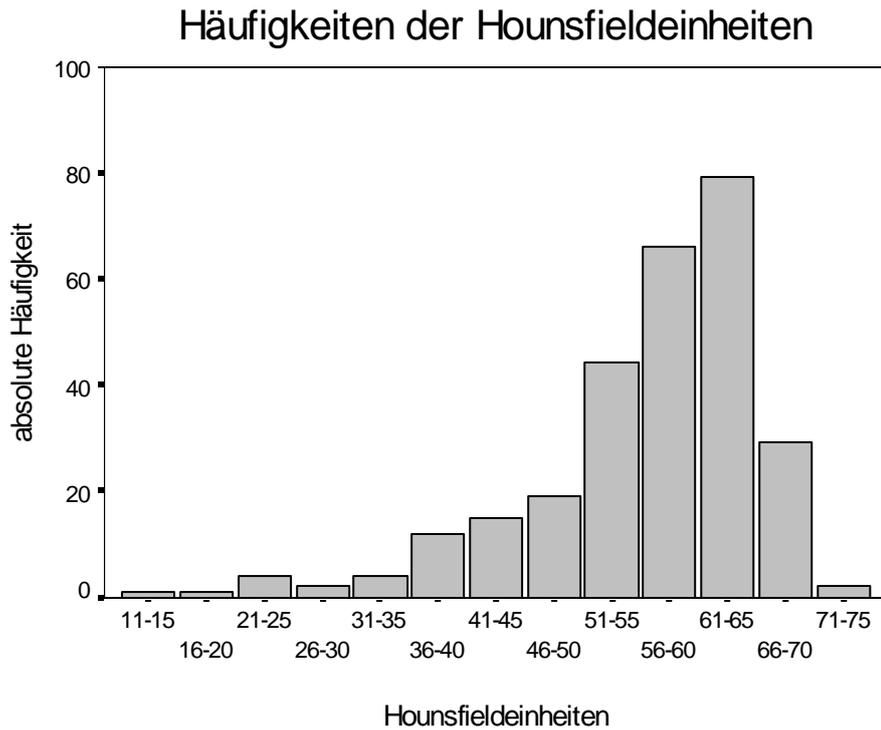


Abbildung 42

Absolute Häufigkeit der in Bereiche aufgeteilten Hounsfieldeinheiten im Gesamtkollektiv

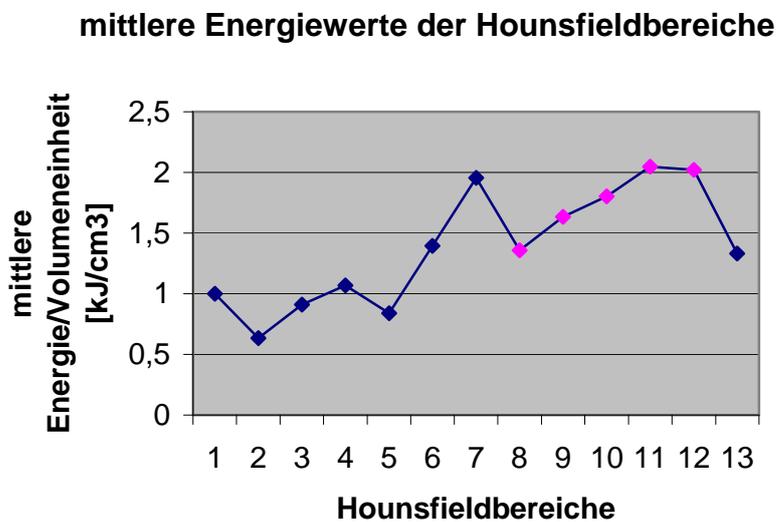


Abbildung 43

Mittlere Energiewerte - aufgetragen nach Hounsfieldbereichen

x-Achse: 1: 11-15 HE; 2: 16-20 HE; 3: 21-25 HE; 4: 26-30 HE; 5: 31-35 HE; 6: 36-40 HE; 7: 41-45 HE; 8: 46-50 HE; 9: 51-55 HE; 10: 56-60 HE; 11: 61-65 HE; 12: 66-70 HE; 13: 71-75 HE

Abbildung 43 zeigt in den häufig vorkommenden Hounsfieldbereichen (hier pink markiert) eine deutliche positive Korrelation. Für ansteigende Dichtewerte findet sich ein ebenfalls ansteigender mittlerer Energiebedarf.

4.3.2 Prüfung auf Korrelation im Kollektiv der nicht vorembolisierten Patienten

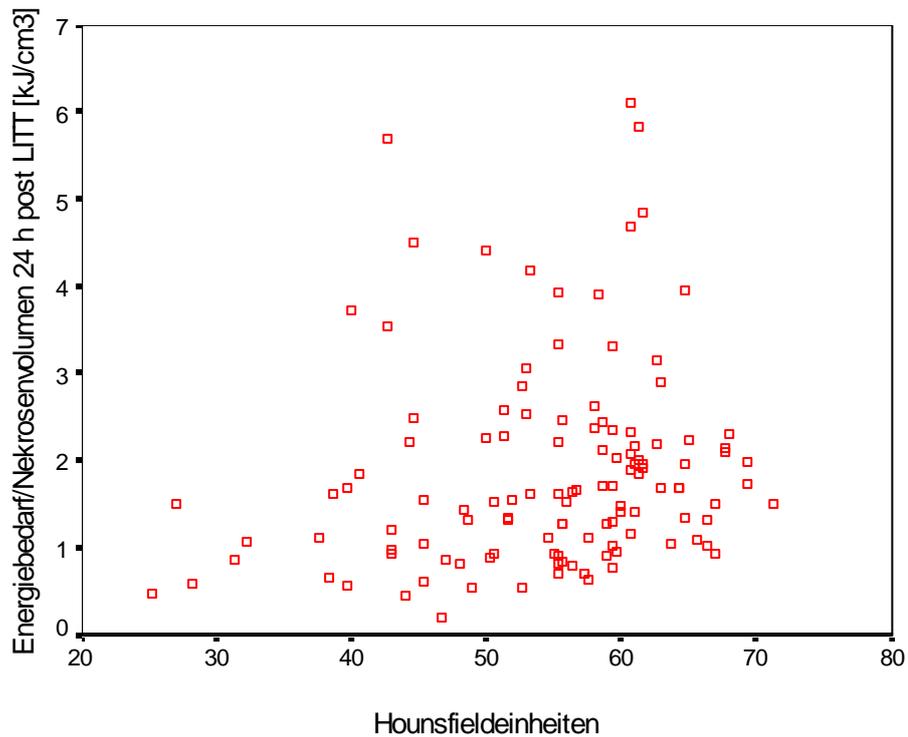


Abbildung 44

Korrelation des Energiebedarfes für die 122 Metastasen nicht vorembolisierter Patienten mit den Hounsfieldeinheiten

Das arithmetische Mittel beträgt beim Energiebedarf 1,88 kJ mit einer Standardabweichung von 1,17 kJ und bei den Hounsfieldeinheiten 54,63 mit einer Standardabweichung von 9,42 HE. Der Pearson-Korrelationskoeffizient beträgt 0,35 auf einem Signifikanzniveau von 5% [Abbildung 44].

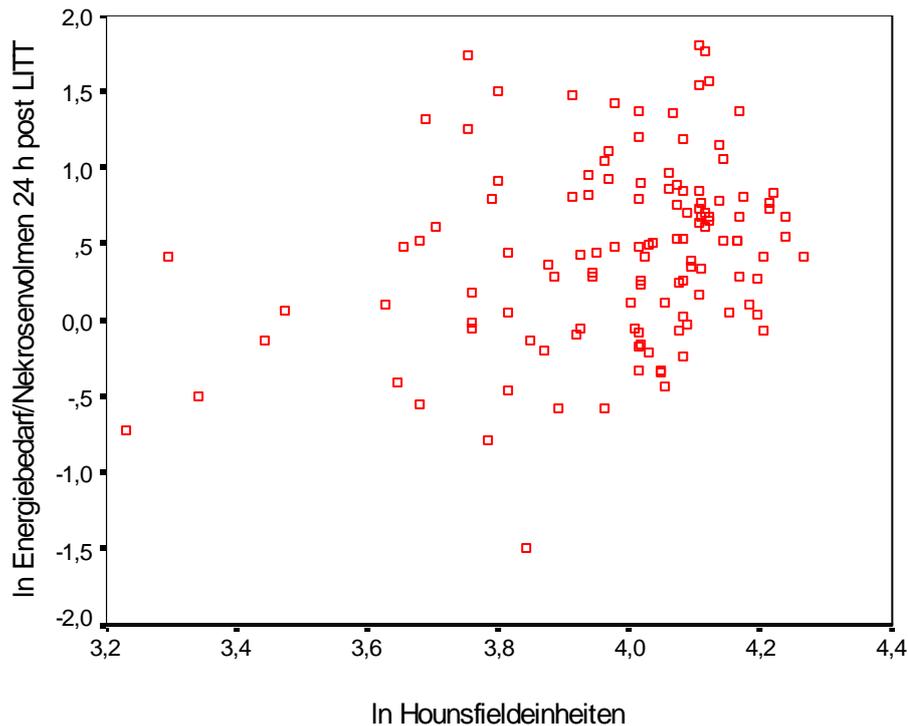


Abbildung 45

Korrelation der logarithmierten Werte für die 122 Metastasen der nicht vorembolisierten Patienten

Nach Logarithmierung der Werte aus Abbildung 44 ergibt sich obiges Streudiagramm [Abbildung 45]. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,281 auf einem Signifikanzniveau von 1%.

Auch in dieser Untergruppe lässt sich ein streng linearer oder einfach exponentieller Zusammenhang der Parameter anhand obiger Diagramme nicht beweisen. Daher folgt auch hier wie bereits für das Gesamtkollektiv geschehen eine Gruppierung der Dichtewerte und Korrelation mit dem mittleren Energiebedarf [Abbildung 47]. Abbildung 46 dient auch hier der Wertung des nachfolgenden Diagrammes.

Häufigkeiten der Hounsfieldeinheiten

Nicht-vorembolisierte Patienten

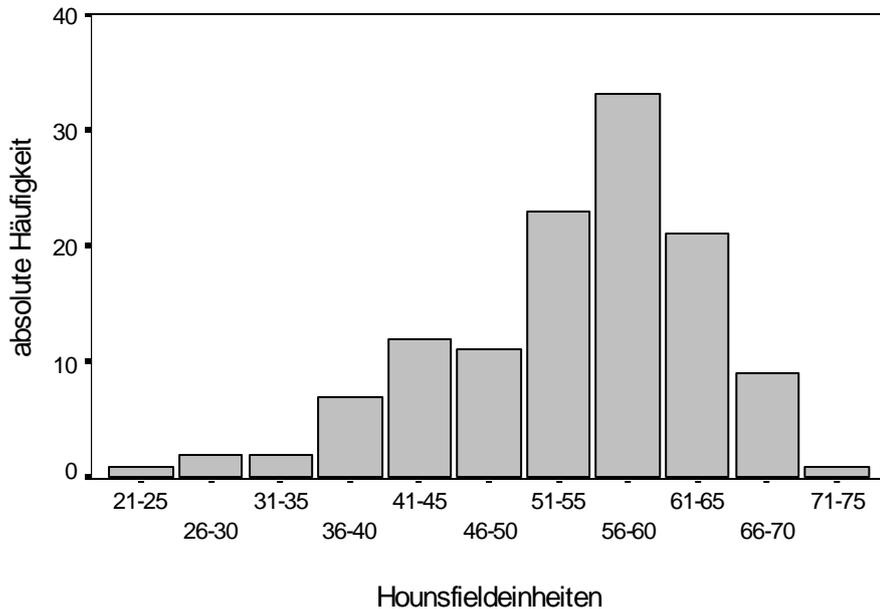


Abbildung 46

Absolute Häufigkeit der in Bereiche aufgeteilten Hounsfieldeinheiten im Kollektiv der nicht vorembolisierten Patienten

mittlere Energiewerte der Hounsfieldbereiche Nicht-vorembolisierte Patienten

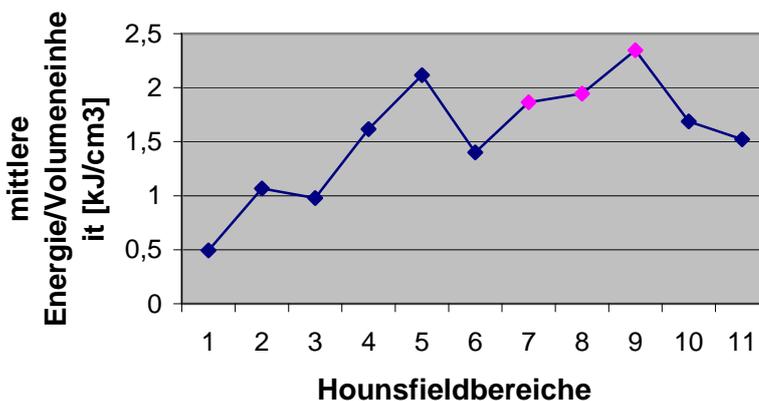


Abbildung 47

Mittlere Energiewerte - aufgetragen nach Hounsfieldbereichen im Kollektiv der nicht vorembolisierten Patienten

x-Achse: 1: 21-25 HE; 2: 26-30 HE; 3: 31-35 HE; 4: 36-40 HE; 5: 41-45 HE; 6: 46-50 HE; 7: 51-55 HE; 8: 56-60 HE; 9: 61-65 HE; 10: 66-70 HE; 11: 71-75 HE

Wie auch im Gesamtkollektiv zeigt Abbildung 47 eine positive Korrelation von Hounsfieldwerten und Energiebedarf im Bereich der auswertbaren HE-Bereiche.

4.3.3 Prüfung auf Korrelation im Kollektiv der vorembolisierten Patienten

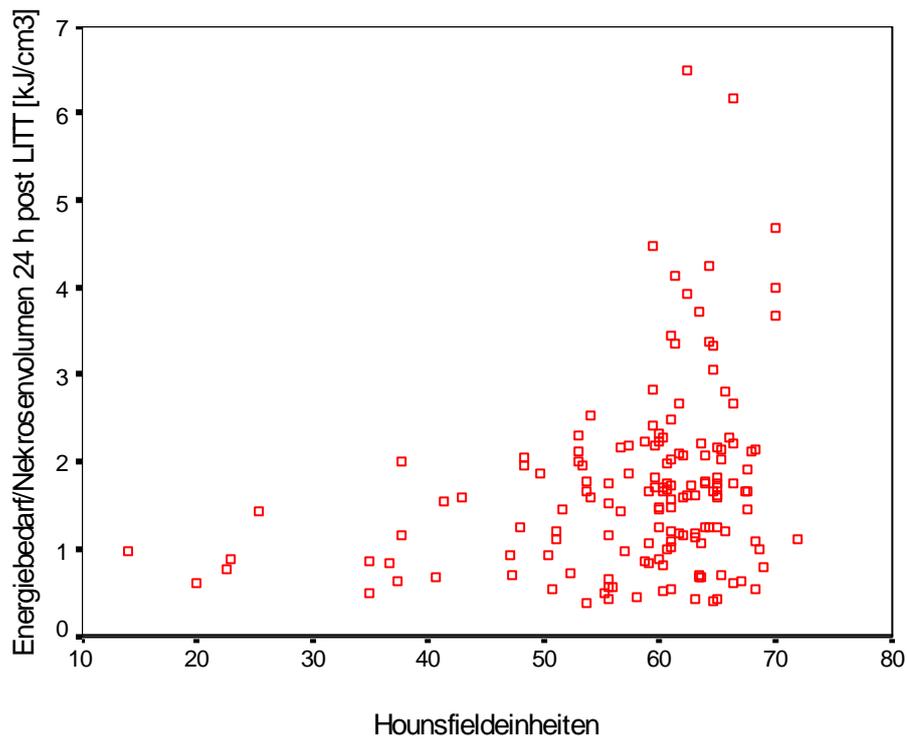


Abbildung 48

Korrelation des Energiebedarfes für die 152 Metastasen vorembolisierter Patienten mit den Hounsfieldeinheiten

Das arithmetische Mittel beträgt für den Energiebedarf 1,72 kJ mit einer Standardabweichung von 1,05 kJ und für die Hounsfieldeinheiten 58,19 mit einer Standardabweichung von 10,11 HE. Der Pearson-Korrelationskoeffizient beträgt 0,284 auf einem Signifikanzniveau von 1% [Abbildung 48].

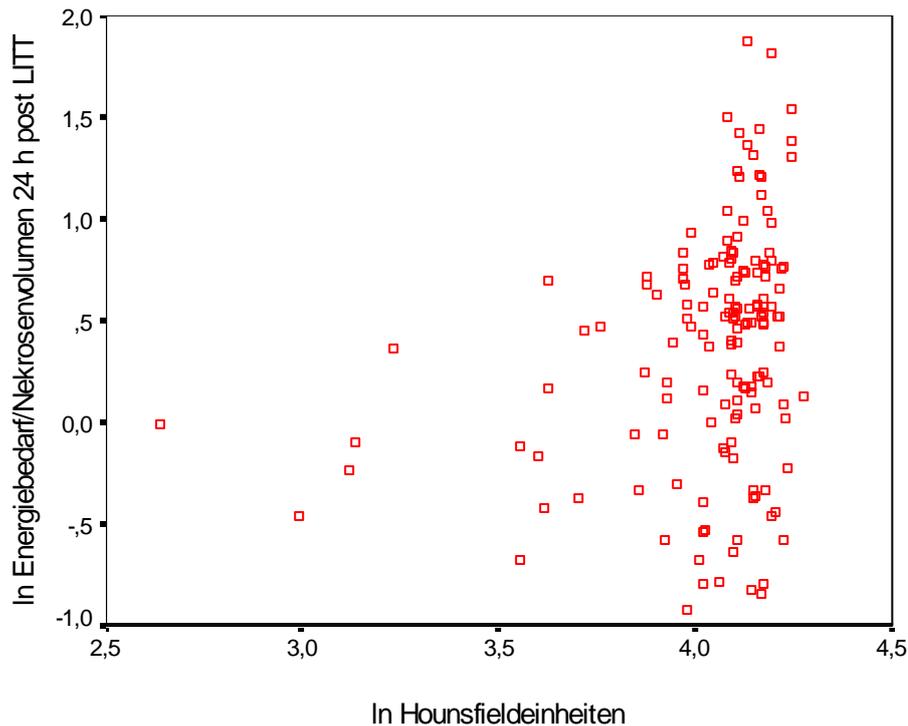


Abbildung 49

Korrelation der logarithmierten Werte für die 152 Metastasen der vorembolisierten Patienten

Nach Logarithmierung der Werte aus Abbildung 48 ergibt sich obiges Streudiagramm mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0,267 auf einem Signifikanzniveau von 1% [Abbildung 49].

Auch im Kollektiv der vorembolisierten Patienten ist nach obigen Ergebnissen erwartungsgemäß kein linearer oder einfach exponentieller Zusammenhang zu sehen. Daher folgte auch hier die Klassifizierung in HE-Bereiche und Korrelation mit dem mittleren Energiebedarf [Abbildung 50, Abbildung 51].

Häufigkeiten der Hounsfieldeinheiten

Vorembolisierte Patienten

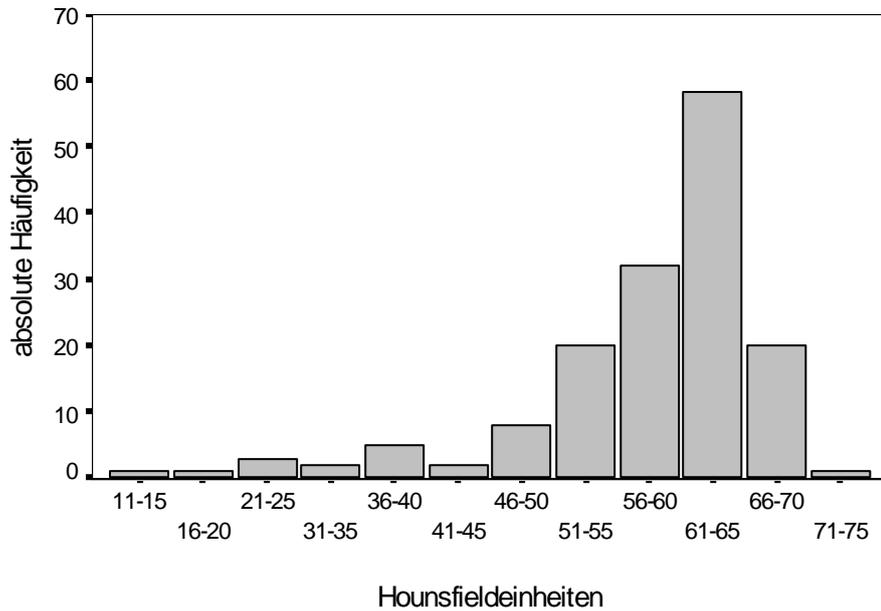


Abbildung 50

Absolute Häufigkeit der in Bereiche aufgeteilten Hounsfieldeinheiten im Kollektiv der vorembolisierten Patienten

mittlere Energiewerte der Hounsfieldbereiche Vorembolisierte Patienten

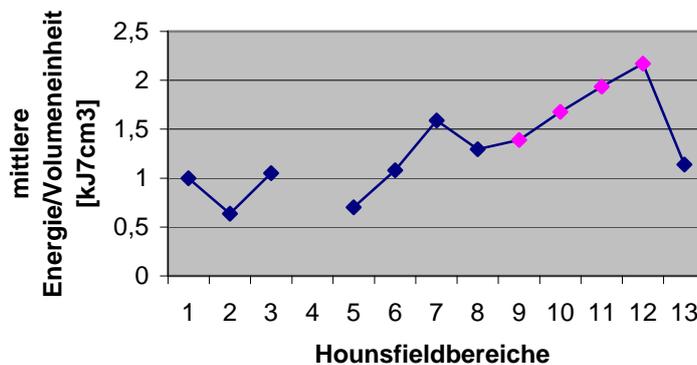


Abbildung 51

Mittlere Energiewerte - aufgetragen nach Hounsfieldbereichen im Kollektiv der vorembolisierten Patienten

x-Achse: 1: 11-15 HE; 2: 16-20 HE; 3: 21-25 HE; 4: 26-30 HE; 5: 31-35 HE; 6: 36-40 HE; 7: 41-45 HE; 8: 46-50 HE; 9: 51-55 HE; 10: 56-60 HE; 11: 61-65 HE; 12: 66-70 HE; 13: 71-75 HE

Aus Abbildung 50 lassen sich erneut die häufig vorkommenden HE-Bereiche ersehen. Diese sind in Abbildung 51 wiederum pink markiert und lassen erkennen, in

welchen Bereichen genügend Daten für eine Interpretation des Diagramms vorhanden sind.

Auch diesmal zeigt sich eine positive Korrelation zwischen den Hounsfieldeinheiten und dem mittleren Energiebedarf in diesen Bereichen.

4.3.4 Vergleich des Energiebedarfs: Gesamtkollektiv, vorembolisierte und nicht vorembolisierte Patienten

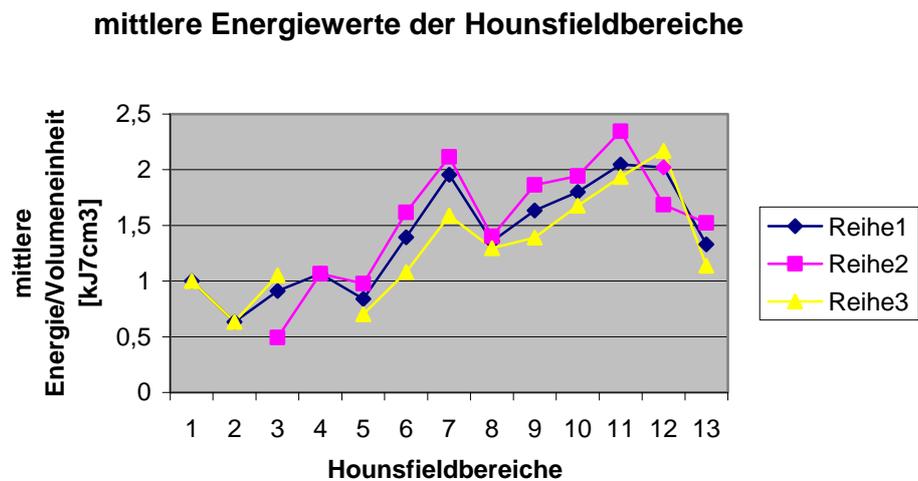


Abbildung 52

Vergleich des Energiebedarfs des Gesamtkollektivs (Reihe 1), der vorembolisierten (Reihe 3) und nicht vorembolisierten Patienten (Reihe 2)

Trägt man die Kurvenverläufe aus Abbildung 43, Abbildung 47 und Abbildung 51 in einem Diagramm auf, so entsteht Abbildung 52. Aus dieser lässt sich erkennen, dass der mittlere Energiebedarf bei gleichen Dichtewerten nach einer TACE um ca. $0,5 \text{ kJ/cm}^3$ sinkt.

5 Interpretation und Diskussion

5.1 Der Stellenwert der LITT anhand Überlebenszeiten in der Therapie von Lebermetastasen

Um einen Überblick über die verschiedenen Therapiemöglichkeiten von Lebermetastasen und eine Vergleichbarkeit mit der LITT zu schaffen, sind hier die wichtigsten noch einmal erläutert.

- Chirurgische Therapie

Die Leberteilresektion ist der bisherige Goldstandard der kurativen Therapie von resezierbaren isolierten Lebermetastasen [27]. Da prinzipiell ein isolierter Leberbefall aufgrund der venösen Drainage des Blutes durch die Leber besonders beim colorektalen Karzinom vorkommt, ist die chirurgische Resektion hierfür besonders gut untersucht. In der Regel erfüllen jedoch nur ein kleiner Teil der Metastasen (6,1 % [28]) die Kriterien für eine chirurgische Entfernung, wovon nur ca. 1/3 potentiell kurativ sind [29]. Entscheidend für das postoperative Outcome der Patienten mit isolierter Lebermetastasierung ist jedoch auch das Befallsmuster. Liegen multiple Metastasen (≥ 3) vor oder finden sich Metastasen in beiden Leberlappen ist von einer alleinigen Resektion abzusehen, da hier deutlich schlechtere Ergebnisse erzielt werden als bei der Therapie geringer Metastasenzahlen (≤ 2) oder unilobulärem Befall [30]. Im Falle der fortschreitenden Metastasierung oder bei anderen Tumoren, die primär systemisch streuen, wie z.B. das Mamma-Karzinom, stellt die operative Resektion nur eine palliative oder adjuvante Maßnahme dar, die jedoch zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen kann [31]. Eine Studie von Liu et al. (1997) zeigte bezüglich des colorektalen Karzinoms, dass bei einer Leberinfiltration von weniger als 50 % trotz der relativ hohen postoperativen Mortalität ein Benefit für die Überlebenszeit erreicht werden kann [32]. Tumorfreiheit kann nur durch eine systemische Therapie erreicht werden. Das Verfahren der Leberteilresektion stützt sich unter anderem auf die Fähigkeit der Leber sich regenerieren zu können. Das verbleibende Lebergewebe beginnt zu wachsen und die Funktion des fehlenden Teiles mit zu übernehmen [33]. Da die Regeneration jedoch einiger Zeit bedarf, sollte präoperativ sichergestellt werden, dass genügend Gewebe für die Aufrechterhaltung der Leberfunktion zurückbleibt. Studien haben gezeigt, dass bei einem verbleibenden Gewebe von mehr als 25 - 35 % keine

Defizite in der postoperativen Leberfunktion auftreten. Sollte es jedoch aufgrund eines ausgedehnten Metastasenvolumens nicht möglich sein, das Restvolumen entsprechend groß zu halten, kann durch eine präoperative portalvenöse Embolisation des zu resezierenden Leberteils eine Hypertrophie des Restgewebes induziert werden [34, 35].

Quelle	Postoperative Mortalität	5-Jahres-Überleben/ Mediane Überlebenszeit	Mediane Hospitationszeit	Rezidive
Wanebo, 1996 [30]	7 % (60 Tage)	24 % / 35 Monate		
Fong, 1997 [27]	2,8 – 4,6 %	38 % / 46 Monate	12 Tage	
Shimada, 2004 [36]		46,7 %		
Taniai, 2006 [37]		41,6 %		
Connor, 2007 [38]		45,2 Monate		103 von 191 Patienten
Cummings, 2007 [28]	4,3 % (30 Tage)	32,8 %		

Tabelle 9

Studiendaten zur operativen Resektion von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome

Nachteile der offenen chirurgischen Therapie sind sicherlich die lange Krankenhausverweildauer und die relativ hohe postoperative Mortalität [Tabelle 9]. Daher widmen sich neue Studien der Untersuchung der alternativen laparoskopischen Metastasenentfernung. Aus bisherigen Ergebnissen lässt sich auf eine Verkürzung des

Krankenhausaufenthaltes und trotzdem sicherer Entfernung des betroffenen Lebersegmentes schließen. Randomisierte Studien müssen jedoch noch folgen [39]. Umstritten ist jedoch auch, ob es durch eine nach der Operation gesteigerte Produktion des Wachstumshormons STH auch zu einem vermehrten Tumorwachstum kommen kann. In Studien an Mäusen wurde gezeigt, dass es nach der Hemihepatektomie zu einem deutlichen Anstieg der STH-Ausschüttung kommt und dass das Metastasenwachstum in und außerhalb der Leber gefördert werden kann. Dies ist unter anderem auch von der Menge an reseziertem Lebergewebe abhängig [40, 41]. In einer klinischen Studie wurde auch bei Patienten ein um ca. 85 – 120 % erhöhter postoperativer Hepatozyten-Wachstumsfaktor nachgewiesen, der für ein frühes Tumorrezidiv verantwortlich sein kann [42].

- Systemische Chemotherapie

Eine systemische Chemotherapie ist dann von Nutzen, wenn die Tumorerkrankung so weit fortgeschritten ist, dass Blut- und/oder Lymphgefäße invadiert werden und der zugrunde liegende Primärtumor chemosensibel ist. Unter die verwendeten Medikamentengruppen fallen u.a. Alkylanzien, Antimetabolite wie z.B. die Folsäureanaloga, Alkaloide, Taxane und auch zytotoxische Antibiotika. Sie können neoadjuvant und adjuvant eingesetzt werden, je nach operativen Voraussetzungen und Primärtumor. Beim metastasierten colorektalen Karzinom ist der Einsatz von Fluorouracil plus Levamisole eventuell in Kombination mit Folsäure adjuvante Standardtherapie [43]. Beim Mamma-Karzinom kommt je nach Rezeptorstatus, Tumorgröße und Grading als adjuvante Chemotherapie eine Hormon- oder Zytostatikatherapie zum Einsatz. Sie ist besonders effektiv bei prämenopausalen Frauen. Als Standardtherapie gelten das AC/EC/FEC-Schema und das CMF-Schema. Neuere Errungenschaften sind die Taxane in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass sie den bisherigen Standardtherapien in einigen Situationen überlegen sind [44, 45]. Als Ergänzung ist ebenfalls eine Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern, wie z.B. Herceptin, möglich. Hierzu liegen jedoch noch zu wenig Studiendaten vor [46]. Nach neueren Studien ist auch die lokale Chemotherapie in Form der Transarteriellen Chemoembolisation (TACE) eine wirksame Alternative zur systemischen Therapie bei Lebermetastasen des Mamma-Karzinoms. Es konnte gezeigt werden, dass für

einige Patienten eine deutliche Steigerung der 1-/2- und 3-Jahres-Überlebensraten erzielt werden kann [47].

- Intraoperative und perkutane Radiofrequenzablation

Die intraoperative und die perkutane Radiofrequenzablation (RFA) stellt eine Ergänzung der operativen Therapie dar und wird vorwiegend bei Metastasen eingesetzt, die aufgrund ihrer Lage technisch schwer zu entfernen sind oder wenn Läsionen in mehreren Lebersegmenten vorliegen. Hierbei können monopolare oder bipolare Systeme zum Einsatz kommen. Bei monopolaren Systemen besteht vermehrt die Gefahr unkontrollierter elektrischer Fehlleitungen und ungewollter Schädigung umliegenden Gewebes bei mangelnder Effizienz, weshalb nun häufiger bipolare Systeme zum Einsatz kommen [48, 49]. Die Ablation erfolgt aufgrund Hitzedestruktion und Austrocknung des Tumorgewebes mit Frequenzen zwischen 400 und 12.500 MHz. Das intraoperative Monitoring erfolgt meist mittels Ultraschall.

Quelle	Post-operative Mortalität	Komplikationsrate	Überleben/ Mediane Überlebenszeit	Lokalrezidivrate	Mediane Hospitationsdauer
Elias, 2005: intraoperative RFA + systemische Chemotherapie [50]	Keine		67 % (2-Jahres-Überleben)/ 36 Monate	7,2 %	
Navarra, 2005 [51]	Keine	14 %	52,5 % (3-Jahres-Überleben)		
Ritz, 2006: bipolare RFA [48]		Keine			9 Tage

Tabelle 10
Studiendaten zur intraoperativen Radiofrequenzablation

Tabelle 10 zeigt einige Studiendaten zur intraoperativen Radiofrequenzablation.

Ein Problem der perkutanen Radiofrequenzablation sind die oft unvollständig ablatierten Tumorränder [49]. Der Einsatz neuerdings gekühlter Applikatoren für die Ablation hat das postinterventionelle Ergebnis durch die mögliche Erzeugung größerer Nekrosen verbessert [52], dennoch sind hohe Lokalrezidivraten zu finden [Tabelle 11].

Quelle	Komplette Tumorablation	Lokalrezidiv-rate	Überleben
Lencioni, 1998 [53]	77 %	12 %	
Livraghi, 2001: Mamma-Ca-Metastasen [54]	92 %		
Solbiati, 2001: kolorektale Metastasen [55]		39 %	36 Monate (Median) 46 % (3-Jahres-Überleben)
Nielsen, 2002 [56]	89 %		

Tabelle 11

Studiendaten zur perkutanen Radiofrequenzablation mit gekühlten Applikatoren

- Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Die transarterielle Chemoembolisation bietet die Möglichkeit der lokalen Einschränkung der Blutzufuhr mit gleichzeitiger Verabreichung lokaler Chemotherapeutika, wodurch ein Konzentrationsmaximum am Ort der Metastase erreicht wird mit einem Minimum an systemischen Nebenwirkungen durch den First-Pass-Effekt der Leber. Diese Strategie beruht auf einer differentiellen Blutversorgung von gesundem Leberparenchym und Tumorgewebe. Normalerweise wird die Leber zu ungefähr 75 % portalvenös und zu 25 % arteriell mit Blut versorgt [57]. Ein maligner Tumor kann jedoch seinen arteriellen Anteil an der Blutzufuhr auf mehr als das doppelte des portalvenösen Flusses steigern [58, 59]. Embolisiert man nun die zuführende Arterie durch Injektion einer Öl-Zytostatika-Suspension, so vermindert man die Auswaschung desselben und erreicht eine 10- bis 100-fache Wirkkonzentration im Gegensatz zur systemischen Applikation. Auf diese Art und Weise kann eine Volumenreduktion einer Metastase erreicht werden, worauf im Anschluss der Tumor z.B. einer LITT zugeführt werden kann. Der Therapieansatz kann in Verbindung mit einer weiteren lokalen Ablation kurativ sein. Der alleinige Einsatz der TACE entspricht jedoch nur einem palliativen Schema [60]. Der Zugang erfolgt transfemorale unter CT-Kontrolle. Üblicherweise wird für die Embolisation

Lipiodol eingesetzt. Als Chemotherapeutikum findet u.a. Mitomycin C Verwendung. Die Hypervaskularisation des Tumors ist ein starker Prädiktor für das Ansprechen auf die Chemoembolisation. Nur bei diesen Metastasen werden gute Ergebnisse erzielt, wohingegen hypovaskularisierte Tumore kaum auf eine Unterbindung des arteriellen Zuflusses ansprechen [61]. Tabelle 12 veranschaulicht einige Studiendaten zur TACE von Lebertumoren.

Quelle	Postinterventionelle Mortalitätsrate	5-Jahres-Überleben/Mediane Überlebenszeit	Ansprechrate
Takayasu, 2006: unresektables HCC [62]	5 %	26 %/ 34 Monate	37 %
Wasser, 2005 [63]		13,8 Monate	3 von 21 Patienten
Inoue, 1989 [64]		337 Tage	59 %

Tabelle 12
Studiendaten zur TACE von Lebertumoren

- **Photodynamische Therapie**

Die photodynamische Therapie ist ein weiteres lokal destruierendes Verfahren, dass bei primär nicht operativ entfernbaren Metastasen zum Einsatz kommt. Nach einer intravenösen Verabreichung eines Photosensibilisators wird über einen perkutanen Zugang der Tumor mit Laserapplikatoren bestrahlt, deren Wellenlänge spezifisch auf das jeweils vorher verabreichte Medikament abgestimmt ist. Durch die zugeführte Energie in Form der Photonen bildet sich nach Anreicherung des Photosensibilisators im Tumorgewebe toxischer Singulett-Sauerstoff, der die malignen Zellen und die Kapillaren schädigt und eine Immunantwort auf den Tumor auslöst. Resultat ist eine Nekrose im bestrahlten Bereich [65]. Als Nebenwirkungen können Schäden des gesunden Lebergewebes und der Haut oder anderer Organe, die den Photosensibilisator angereichert haben, auftreten. Sie sind jedoch insgesamt als gering einzuschätzen und beeinträchtigen die Sicherheit der Therapie nicht [66, 67].

- Fokussierter Ultraschall

Die Tumorablation durch fokussierten Ultraschall gehört zu den Thermotherapien. Durch fokussierte Ultraschallsonden wird unter MR-Kontrolle Energie ins Zielgewebe eingebracht und dadurch eine Koagulationsnekrose erzeugt. Es gehört zu den neueren minimalinvasiven Verfahren. Bisherige Studien zeigen auch hier eine sichere Möglichkeit der lokalen Ablation, weitere Studien müssen jedoch folgen [68] [Tabelle 13].

Quelle	Lokalrezidivrate	Überleben
Chen, 2002 [69]	10 %	87 % nach 38 Monaten

Tabelle 13

Studiendaten zur Tumorablation mittels fokussierten Ultraschalls

- Kryotherapie

Die Kryotherapie gehört zu den ablativen Verfahren. Im Gegensatz zur LITT, der Radiofrequenzablation und den meisten anderen lokalen Therapien basiert ihre Destruktivität nicht auf einer Zellzerstörung durch Hitze- sondern durch Kälteapplikation. Sie findet laparoskopisch unter Ultraschallkontrolle statt [70]. Eine perkutane Applikation ist bei dieser Methode nicht möglich. Studiendaten zu dieser Therapieform zeigt Tabelle 14.

Quelle	Überleben	Mediane Krankenhausverweildauer	Perioperative Mortalität	Hepatische Rezidivrate
Yeh, 1997: kolorektale Metastasen [71]	32,7 Monate (Median)	8,4 Tage	8,3 %	4 von 21 kurativen Patienten
Shimonov, 2002 [70]	8 von 18 Patienten nach 13 - 40 Monaten Follow up		1 von 18 Patienten	

Tabelle 14
Studiendaten zur Kryotherapie von Lebertumoren

- Mikrowellentherapie

Die Tumorablation mit Hilfe von Elektroden, die in die Metastase eingebracht Hitze durch Mikrowellen mit einer Frequenz von 2450 MHz über ca. 60 s erzeugen, gehört ebenfalls zu den thermal ablativen Verfahren. Die Intervention wird unter Ultraschallkontrolle durchgeführt und ist für inoperable Metastasen oder das HCC geeignet. Sie kann perkutan, laparoskopisch oder offen erfolgen [72]. Gute Ergebnisse wurden bisher jedoch nur für Metastasen mit einem Durchmesser kleiner 30 mm und für das gut differenzierte HCC mit einem Durchmesser kleiner 2 cm erzielt [73, 74] [Tabelle 15].

Quelle	Komplette Tumorablation	Lokalrezidivrate	Überleben
Sato, 1996: HCC (Laparoskopie, Laparotomie, Thorakotomie) [75]	28 von 31 Tumoren	2 von 5 laparoskopischen Tumoren	
Matsukawa, 1997 (perkutan) [74]	70 % (Tumor ≤ 30 mm) 55 % (Tumor > 30 mm)		68,7 % (2-Jahres- Überleben)
Itamoto, 1999: HCC [73]		50 %	62 % (4-Jahres- Überleben)
Liag, 2004 [76]			29 % (5-Jahres- Überleben)

Tabelle 15

Studiendaten zur Mikrowellentherapie von Lebertumoren

- Lokale Chemotherapie

Bei der lokalen Chemotherapie wird über einen transfemorale Zugang ein Zytostatikum in die Arteria hepatica verabreicht. Das Prinzip entspricht dem der TACE ohne Gefäßokklusion. Die Indikation für eine alleinige Chemotherapie sollte eng gestellt werden. In einer Studie von Melichar et al. (2006) wurde bei der Therapie von Metastasen des kolorektalen Karzinoms eine deutliche Verbesserung der Überlebenszeit nach Einführung des Chemotherapeutikums Irinotecan in die Therapie verzeichnet. Jedoch ist diese Therapieform der operativen Resektion weit unterlegen und daher nur bei operativ nicht zu entfernenden Metastasen ohne extrahepatische Filiae anzuwenden [79].

Eine weitere Studie von Kemeny et al. (2006) verglich die lokale mit der systemischen Zytostatikaapplikation. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Überlebenszeit (24,4 vs. 20 Monate), der Ansprechrate (47 % vs. 24 %) und der Lebensqualität durch eine geringere Nebenwirkungsrate. Jedoch war die lokale Therapie in der Inhibition einer extrahepatischen Progression des Tumorleidens der systemischen unterlegen [80] [Tabelle 16].

Quelle	Mediane Überlebenszeit	Ansprechrate
Melichar, 2006: kolorektale Metastasen [79]	24 Monate	
Kemeny, 2006: kolorektale Metastasen [80]	24,4 Monate	47 %

Tabelle 16

Studiendaten zur lokalen Chemotherapie von Lebermetastasen

- Chemoablation durch Ethanol

Die perkutane Injektion von hochprozentigem Ethanol in einen Lebertumor kann dort ebenfalls zu einer Koagulationsnekrose führen. Gewinnbringend und gut untersucht ist diese Methode bei einem Tumordurchmesser kleiner 3 bis 5 cm beim HCC. Bei Lebermetastasen sollte bei der Verfügbarkeit von anderen lokal ablativen Verfahren zunächst nach einer Alternative gesucht werden [81]. Die Injektion kann mehrfach, aber auch singulär mit einer höheren Dosis unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden.

Quelle	Komplette Ablation	Überleben
Livraghi, 1993 [82]	7 von 30 Tumoren	
Giovannini, 1994 [83]	56,3 %	21 Monate (Median)/ 39 % (3-Jahres-Überleben)
Giorgio, 1998: Metastasen > 3,5 cm [84]	30,3 %	44 % (4-Jahres-Überleben)

Tabelle 17

Studiendaten zur Ethanolinjektion in Lebertumore

Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Studiendaten zur Ethanolinjektion.

- Perkutane Radiatio

Bei der perkutanen Radiatio werden Applikatoren mit einem radioaktiven Stoff in die Läsion eingebracht und der Tumor daraufhin bestrahlt. Neuere Studien versprechen bei einer Bestahlungsmöglichkeit auch von Metastasen größer 5 cm eine lokale Tumorkontrollrate von 70 % nach 12 Monaten [85]. Schwerere Komplikationen sollen nicht auftreten. Die Behandlungsdauer erstreckt sich über mehr als vier Stunden [86].

- Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)

Dieses minimalinvasive Verfahren macht sich wie bereits beschrieben ebenfalls die Zerstörung malignen Gewebes durch Hitzeapplikation zu Nutze. Durch das CT-gesteuerte Einbringen der perkutanen Lasersonden in den Tumor wird eine Koagulationsnekrose erzeugt und der Therapiefortschritt im MRT überwacht. Durch die Verwendung mehrerer gekühlter Applikatoren können Tumore bis 5 cm Durchmesser behandelt werden, die nicht operativ entfernt werden können. Bei größeren Tumoren konnte durch die Kombination aus neoadjuvanter TACE und LITT zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden [77]. Die LITT kann ambulant ohne Vollnarkose durchgeführt werden und bedarf lediglich einer Überwachungsphase von 6 Stunden. Eine Übersicht über die Studiendaten gibt noch einmal Tabelle 18.

Quelle	Mediane Überlebenszeit/5- Jahres-Überleben	Lokale Tumorkontroll- rate	Lokal- rezidivrate	Klinisch relevante Komplikationsrate
Vogl, 2004: kolorektale Metastasen [2, 78]	3,5 Jahre/ 37 %	97,3 % (nach 6 Monaten)	1,2 – 4,4 %	2,2 %
Mack, 2004: Mamma- Ca- Metastasen [1]	4,3 Jahre/ 41 %		1,9 – 4,3 %	
Dissertation Hilberg, Anja 2010	Mittlere Überlebenszeit: 21 Monate (Beobachtungszeitraum 25 Monate)/ 83,33 % (nach 25 Monaten)			

Tabelle 18

Studiendaten zur laserinduzierten Thermotherapie maligner Lebertumore

Die Einordnung der LITT in die Rangfolge der Therapiestrategien bei Lebermetastasen anhand der Studiendaten gelingt nicht ohne weiteres. Eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Therapien ergibt sich aufgrund unterschiedlicher Voraussetzungen der Tumore, Tumorstadien und Metastasensituation, sowie der unterschiedlichen Angaben zu Überlebenszeiten in den verschiedenen Studien nur schwer. Relativ eindeutig und nicht von der Hand zu weisen, sind jedoch die niedrige Komplikations- und Lokalrezidivrate der LITT. Ebenso gelingt ein Vergleich mit den weiteren minimalinvasiven Verfahren, wie z.B. der Radiofrequenzablation und der Mikrowellentherapie, deren 2-Jahresüberlebensrate deutlich unter der der LITT liegt. Ein nicht unerheblicher Vorteil der Lasertherapie im Gegensatz zur operativen Resektion ist, wie bereits erwähnt, die minimalinvasive Technik, die ambulante

Durchführbarkeit und die Wiederholbarkeit der Therapie, auch bei bilobulärem Befall. Sollte nach einer Hemihepatektomie erneut Metastasen im verbliebenen Teil der Leber auftreten, ist meist ein erneuter chirurgischer Eingriff nicht mehr möglich. Ein eindeutiger Nachteil, wie ebenfalls schon erwähnt, ist natürlich, dass die LITT, aber ebenso die weiteren minimalinvasiven Verfahren und die chirurgische Entfernung der Metastase keine systemischen Therapieoptionen sind und so eine absolute Heilung im Regelfall nicht erzielt werden kann.

5.2 Vorhersagbarkeit des Energiebedarfs für die Ablation anhand der Hounsfieldeinheiten?

Wie eingehend erwähnt, ist eine bisherige Vorhersage des voraussichtlichen Energiebedarfs für die Ablation einer Lebermetastase bestimmter Größe nicht möglich gewesen. Oft wurden mehr Applikatoren verwendet als nötig, oft aber auch zu wenige Lasersonden gelegt, so dass die Ablation der Metastase zwar möglich war, vergleichsweise jedoch relativ viel Zeit in Anspruch genommen hat. Eine Vorhersage des Energiebedarfs anhand der Leberdichte, die einfach und schnell im Vorfeld der Therapie im Planungs-CT gemessen werden kann, wäre daher der Weg zu einer kosten- und zeiteffizienteren Therapie.

Anhand obiger Berechnungen lässt sich zwar ein streng linearer oder exponentieller Zusammenhang der Einzelwerte nicht nachweisen, eine Tendenz zur positiven Korrelation zeigt sich jedoch und wird durch die Berechnungen des mittleren Energiebedarfs gruppiert nach Hounsfieldbereichen unterstützt. Dies gilt vor allem in den Dichtebereichen zwischen ca. 51 bis 70 HE, in denen die meisten Lebern naturgemäß liegen. Hier lässt sich durchaus ein positiver Zusammenhang erkennen, d.h. wie erwartet wird für die Ablation dichteren Gewebes im Mittel mehr Energie verbraucht. In den Bereichen geringerer Dichte, wie sie sich z.B. bei einer starken Leberzirrhose finden, lassen sich aufgrund sehr geringer Fallzahlen leider keine relevanten Aussagen treffen.

Da jedoch die Streubreite der einzelnen Werte um den Mittelwert sehr groß ist, ist fraglich ob die Korrelation der Mittelwerte für die Entscheidung vor der Therapie für die Anzahl an Laserapplikatoren verwendbar ist. Andererseits muss bedacht werden, dass zum derzeitigen Zeitpunkt die Entscheidung meist alleinig nach der Größe der Metastase getroffen wird und dies meist sehr ungenau ist. Daher kann das

Einbeziehen eines weiteren Parameters, der sich zweifelsohne einfach bestimmen lässt, lediglich ein weiterer Schritt in die richtige Richtung sein.

Diese Arbeit belegt ein weiteres Mal, dass es sich bei der Leber um ein komplexes Organ handelt, dessen Absorptionseigenschaften während der LITT sehr wahrscheinlich nicht konstant bleiben. Daher ist es sehr schwierig, den Energiebedarf anhand eines einzelnen Faktors herzuleiten. Die Leber ist ein Organ, das sehr gut durchblutet ist und dessen Gefäße unter einer aktiven Wärmezufuhr eine reaktive Weitstellung erfahren, so dass der Wärmeabtransport gesteigert ist. Ebenso gibt es natürlich interindividuelle Unterschiede in der Blutversorgung der Tumore und des restlichen Lebergewebes. Dass die Durchblutung eine sehr große Rolle spielt, zeigen auch die Ergebnisse aus Abbildung 52. Hier wird deutlich, dass nach einer Drosselung des Blutflusses in der Leber weniger Energie nötig ist, um ein gleiches Nekrosevolumen zu erzeugen.

Ebenso gibt es zwischen den vorembolisierten und nicht vorembolisierten Patienten Unterschiede in der Leberdichte. Nach Abbildung 46 und Abbildung 50 weisen Patienten nach einer TACE eine im Schnitt höhere Leberdichte auf als Patienten, die sich keiner TACE unterzogen haben. Da Blut mit Normwerten von 55 ± 5 HE (Tabelle 2) unter denen der Leber liegt, lässt sich diese Beobachtung ebenfalls mit der geringeren Durchblutung logisch erklären.

Nachfolgende Tabellen bieten einen Anhaltspunkt für die Auswahl der Laserapplikatorenanzahl [Tabelle 19, Tabelle 20]. Sie orientieren sich an dem durchschnittlichen Energiebedarf der jeweiligen Hounsfieldbereiche pro cm^3 Nekrosenvolumen und gehen von einer mittleren Laserleistung eines Laserapplikators von 60 J/s (= $36 \text{ kJ}/10 \text{ Min.}$ bzw. $54 \text{ kJ}/15 \text{ Min.}$ bzw. $72 \text{ kJ}/20 \text{ Min.}$) aus. Das jeweilige Nekrosenvolumen muss vor der Therapie aus dem Metastasenvolumen inklusive des gewünschten Sicherheitsabstandes von 1-2 cm in allen Ebenen nach der Formel „**Volumen = (Länge x Breite x Höhe) / 2**“ berechnet werden. Im Folgenden kann dann die Laserapplikatorenanzahl L aus dem unten angegebenen Wert X(HE) je nach vorliegendem Dichtewert mit der Formel „**L = X(HE) x Nekrosenvolumen**“ abgeschätzt werden.

Patienten ohne vorangehende TACE:

	Mittlere Energie / cm ³ Nekrosenvolumen	X(HE) bei 10 Min. Laserzeit	X(HE) bei 15 Min. Laserzeit	X(HE) bei 20 Min. Laserzeit
51 – 55 HE	1,8634 kJ/cm ³	0,051761/cm ³	0,034507/cm ³	0,025881/cm ³
56 – 60 HE	1,9449 kJ/cm ³	0,054025/cm ³	0,036017/cm ³	0,027013/cm ³
61 – 65 HE	2,3463 kJ/cm ³	0,065175/cm ³	0,043450/cm ³	0,032588/cm ³

Tabelle 19

Tabelle zur Abschätzung der Laserapplikatorenanzahl für nicht vorembolisierte Patienten

Patienten nach vorangegangener TACE:

	Mittlere Energie / cm ³ Nekrosenvolumen	X(HE) bei 10 Min. Laserzeit	X(HE) bei 15 Min. Laserzeit	X(HE) bei 20 Min. Laserzeit
51 – 55 HE	1,3905 kJ/cm ³	0,038625/cm ³	0,025750/cm ³	0,019313/cm ³
56 – 60 HE	1,6774 kJ/cm ³	0,046594/cm ³	0,031063/cm ³	0,023297/cm ³
61 – 65 HE	1,9363 kJ/cm ³	0,053786/cm ³	0,035857/cm ³	0,026893/cm ³
66 – 70 HE	2,1706 kJ/cm ³	0,060294/cm ³	0,040196/cm ³	0,030147/cm ³

Tabelle 20

Tabelle zur Abschätzung der Laserapplikatorenanzahl für vorembolisierte Patienten

6 Zusammenfassung

Viele bösartige Tumore wie das kolorektale Karzinom oder das Mamma-Karzinom metastasieren in die Leber. Je nach Primarius kommen unterschiedliche Therapiestrategien in Frage. Die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) gehört neben vielen anderen minimalinvasiven Therapieformen zu den Thermotherapien und stellt eine Ergänzung zur Operation oder Chemotherapie dar und kann auch besonders bei isoliertem Leberbefall als alleinige Therapiestrategie angewandt werden. Vorteile sind die ambulante Durchführbarkeit und eine geringe Komplikationsrate.

Nach CT-gesteuerter Punktion der Metastasen wird die Therapie unter Online-Monitoring im MRT mittels thermosensitiver Sequenzen überwacht. Unter Einwirkung der Laserphotonen auf das Lebergewebe kommt es durch Energieabsorption zu einer Erwärmung und Zerstörung des tumorösen Gewebes. Da der Energiebedarf zur Zerstörung der Metastasen auch bei volumengleichen Läsionen sehr schwankt, galt es anhand dieser Arbeit herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Energiebedarf und der im CT gemessenen Leberdichte besteht.

Hierzu wurden 168 Patienten mit 279 Lebermetastasen unterschiedlicher Herkunft in die Studie eingeschlossen, die sich im Zeitraum von März 2006 bis März 2007 einer LITT-Behandlung unterzogen hatten. 55,4 % der Patienten waren mit einer Transarteriellen Chemotherapie (TACE) vorbehandelt, die aufgrund einer Reduzierung des Blutflusses in der Leber zu einem geringeren Energiebedarf führt. Vor der jeweiligen Laserung wurde im Punktions-CT die Leberdichte anhand der Hounsfield-Einheiten und im 24 h-MRT, sowie in den Kontrolluntersuchungen nach 3, 6 und 12 Monaten das Volumen der induzierten Nekrose bestimmt. Der benötigte Energiebedarf konnte aus der Anzahl, der Laufzeit und der Leistung der Laser errechnet werden.

Bei Betrachtung der mittleren Nekrosevolumina konnte ein Rückgang in den Kontrolluntersuchungen verzeichnet werden. Dies spricht für Rezidivfreiheit bei der Mehrzahl der Metastasen an der jeweils gelaserten Stelle.

Die Analyse der Überlebenszeiten nach der ersten LITT ergab bei einem Beobachtungszeitraum von 25 Monaten im Gesamtkollektiv eine mittlere Überlebenszeit von 21 Monaten, sowie eine kumulative Überlebensrate von 83,33 %. Patienten mit Metastasen des kolorektalen Karzinoms wiesen im Mittel eine Überlebenszeit von 22 Monaten und eine Überlebensrate von 86,11 %, die des Mamma-Karzinoms ebenfalls eine mittlere Überlebenszeit von 22 Monaten und eine

Überlebensrate von 84,91 % am Ende des Beobachtungszeitraumes auf. HCC-Patienten überlebten im Mittel 19 Monate und hatten eine Überlebensrate von 76,74 % nach 24 Monaten.

Hieraus ergeben sich Überlebenszeiten, die deutlich über denen weiterer minimalinvasiver Verfahren, wie der Radiofrequenzablation oder der Mikrowellentherapie liegen. Ein direkter Vergleich mit den konventionellen Therapiemöglichkeiten, wie der chirurgischen Resektion oder der Chemotherapie gelingt bei unterschiedlichen Studiendaten, sowie -voraussetzungen nur schwer. Überlegen ist die LITT gegenüber der chirurgischen Resektion jedoch in der Krankenhausverweildauer und der geringen Invasivität. Gegenüber einer Chemotherapie ist die LITT hinsichtlich einer fehlenden systemischen Therapiekomponente im Nachteil.

Nach anfänglicher Untersuchung des Gesamtkollektivs wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt. Hierbei war das Unterscheidungsmerkmal die Vorbehandlung mit der TACE. Es wurde jeweils die Korrelation des Energiebedarfs mit der Nekrosengröße und den Hounsfieldeinheiten geprüft. Nachdem sich im Gesamtkollektiv und auch in den Untergruppen kein statistisch signifikanter linearer oder einfach exponentieller Zusammenhang zeigte, konnte nach Einteilung der Hounsfieldeinheiten in Dichtebereiche, sowie Berechnung eines mittleren Energiebedarfs nach erneuter Korrelationsberechnung ein positiver Zusammenhang gezeigt werden, so dass bei steigender Gewebsdichte von einem Mehrbedarf an Energie ausgegangen und eine Laserapplikatorenanzahl anhand der Gewebsdichte berechnet werden kann. Da die Streubreite der Werte um den Mittelwert jedoch sehr groß ist, ist fraglich, ob die Berechnung im Vorfeld der Therapie einen Nutzen für die Kosten- und Zeiteffizienz der LITT erbringt.

Beim Vergleich des Energiebedarfes der 2 Untergruppen zeigte sich deutlich ein um ca. $0,5 \text{ kJ/cm}^3$ niedriger Energiebedarf in der Gruppe der vorembolisierten Patienten, sowie eine im Durchschnitt höhere Gewebsdichte der TACE-Patienten aufgrund geringerer Durchblutung des Lebergewebes nach der Embolisation.

7 Abstract

Many malignant tumors such as colorectal cancer or breast cancer cause liver metastases. The therapy strategy is dependent on the primary tumor. Laser induced Interstitial ThermoTherapy (LITT), together with various other minimally invasive approaches, is a thermoTherapy and could be applied in addition to surgery or as the exclusive method of treating isolated liver metastases. Major advantages of such an approach are the possibility of implementing an outpatient scheme, as well as a lower occurrence rate of complications.

After a CT-controlled puncture of the metastases the therapy is monitored in the MRI by using thermosensitive sequences. Liver tissue absorbs energy from laser photons; heat caused by this effect leads to the destruction of tumorous tissue. As the amount of energy required to destroy the metastases varies greatly even with the volume of lesions being the same, the aim of this paper is to find out whether there is a relation between energy requirement and liver density as gauged by means of CT before treatment.

For this purpose 168 patients with 279 liver metastases originating from different primaries who were treated with LITT between March 2006 and March 2007 were included in this study. 55.4 % of the patients were pretreated with TACE, which reduces the blood flow in the liver, thus reducing amount of energy required from laser photon treatment. Prior to every single LITT sequence liver density was gauged by puncture CT with the aid of Hounsfield units; also, the volume of the induced necrosis in the 24h MRI image and in the control MRI after 3, 6 and 12 months was measured. It was possible to calculate the actual energy consumption on the basis of number, running time and energy output of the laser employed.

Check-up examinations showed a decrease of the mean necrosis-volumes, which indicates that absence of recurrence of the tumor in those spots that had been laser-treated.

Analysis of the average survival time after the first LITT over an observation period of 25 months shows a mean survival time of 21 months in the main group and a cumulative survival rate of 83.33 %. Patients with metastases of colorectal or breast cancer survived on average 22 months and showed a survival rate of 86.11 % and 84,91 % respectively. Patients with HCC had an average survival time of 19 months and a survival rate of 76.74 % after 24 months.

These results indicate that LITT brings about longer survival times than other minimally invasive therapies such as radiofrequency ablation or microwave therapy. A direct comparison with major established therapies like surgery or chemotherapy will, however, not be accomplished because of different study data and preconditions. Nevertheless, LITT is superior to surgery concerning the length of stay in hospital and a lower intrusive impact. LITT is, however, at a disadvantage against chemotherapy laser therapy due to the lack of a systematic therapy component. After a first survey of all patients, they were divided into two groups, one of which was pretreated with TACE, whereas the other group was not. In each group the relationship between energy requirements, volume of the necrosis and Hounsfield units has been proven. Having a statistically significant linear or plain exponential correlation neither in the entire collective nor the sub-groups it could be shown, after dividing the Hounsfield units into density categories and working out a mean energy requirement after renewed calculation of correlation, that there is a positive relationship between the abovementioned parameters. Therefore it is possible to gauge and work out an increased demand on energy depending on increasing liver density, which helps work out the number of laser applicators required. Due to a great scatter range of the figures around the mean value it is doubtful whether the calculation ahead prior to therapy benefits the cost- and time-efficiency of LITT. The comparison of the energy requirement of the two sub-groups shows that energy consumption is ca. 0.5 kJ/cm^3 lower in the group of patients who had been pre-embolized. Furthermore, the average tissue density of TACE patients was higher because of reduced blood flow in the liver after embolization.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Mack, MG, Straub, R, Eichler, K, Söllner, O, Lehnert, T, Vogl, TJ. Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004;233:400-409.
- [2] Vogl, TJ, Straub, R, Eichler, K, Söllner, O, Mack, MG. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004;230:450-458.
- [3] Selzner, M, Morse, MA, Vredenburgh, JJ, Meyers, WC, Clavien, PA. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery* 2000;127:383-389.
- [4] Niu, R, Yan, TD, Zhu, JC, Black, D, Chu, F, Morris, DL. Recurrence and Survival Outcomes after Hepatic Resection with or without Cryotherapy for Liver Metastases from Colorectal Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2078-2087.
- [5] Lotz, H. Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie (LITT) maligner: Lebertumoren: Vergleich der alleinigen LITT versus neoadjuvanter TACE mit nachfolgender LITT. Frankfurt am Main. 2006.
- [6] Schiebler, S. Anatomie: Springer. 2002.
- [7] Bhattacharya, R, Rao, S, Kowdley, KV. Liver involvement in patients with solid tumors of nonhepatic origin. *Clinics in liver disease* 2002;6:1033-1043, x.
- [8] Porter, GJ, Evans, AJ, Pinder, SE, et al. Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade. *Clinical radiology* 2004;59:1094-1098.
- [9] Sugarbaker, PH. Metastatic inefficiency: the scientific basis for resection of liver metastases from colorectal cancer. *Journal of surgical oncology* 1993;3:158-160.
- [10] Cho, SY, Choi, HY. Causes of death and metastatic patterns in patients with mammary cancer. Ten-year autopsy study. *American journal of clinical pathology* 1980;73:232-234.
- [11] Patanaphan, V, Salazar, OM, Risco, R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *Southern medical journal* 1988;81:1109-1112.
- [12] Pearlman, NW, Guerra, O, Fracchia, AA. Primary inoperable cancer of the breast. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1976;143:909-913.
- [13] Leporrier, J, Maurel, J, Chiche, L, Bara, S, Segol, P, Launoy, G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *The British journal of surgery* 2006;93:465-474.

- [14] Baden, H, Andersen, B. Survival of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1975;10:221-223.
- [15] de Brauw, LM, van de Velde, CJ, Bouwhuis-Hoogerwerf, ML, Zwaveling, A. Diagnostic evaluation and survival analysis of colorectal cancer patients with liver metastases. *Journal of surgical oncology* 1987;34:81-86.
- [16] Takeda, J, Yasumoto, K, Yano, S, et al. Retrospective studies of gastric cancer with hepatic metastases. *The Kurume medical journal* 1990;37:271-276.
- [17] Chow, LW, Lim, BH, Leung, SY, Branicki, FJ, Gertsch, P. Gastric carcinoma with synchronous liver metastases: palliative gastrectomy or not? *The Australian and New Zealand journal of surgery* 1995;65:719-723.
- [18] Anderson, LL, Lad, TE. Autopsy findings in squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1982;50:1587-1590.
- [19] Widgren, S. [Pancreatic cancer in Geneva. Anatomic-clinical study on 177 cases]. *Schweiz Med Wochenschr* 1980;110:447-452.
- [20] Matsuno, S, Kato, S, Nakamura, R, Kobari, M, Sato, T. [Hematogenous metastasis in pancreatic cancer]. *Gan no rinsho* 1985;31:537-543.
- [21] Klempnauer, J, Ridder, GJ, Piso, P, Pichlmayr, R. [Is liver resection in metastases of exocrine pancreatic carcinoma justified?]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 1996;67:366-370.
- [22] Madeira, I, Terris, B, Voss, M, et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut* 1998;43:422-427.
- [23] Muggia, FM, Chervu, LR. Lung cancer: diagnosis in metastatic sites. *Seminars in oncology* 1974;1:217-228.
- [24] Heath, FR, Shalaby, OF, Abdel-Dayem, HM. Epidemiologic and prognostic factors for lung cancer in a county hospital. *Journal of surgical oncology* 1982;19:109-113.
- [25] Kim, GE, Lee, SW, Suh, CO, et al. Hepatic metastases from carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic oncology* 1998;70:56-60.
- [26] Nambisan, RN, Alexiou, G, Reese, PA, Karakousis, CP. Early metastatic patterns and survival in malignant melanoma. *Journal of surgical oncology* 1987;34:248-252.
- [27] Fong, Y, Cohen, AM, Fortner, JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.

- [28] Cummings, LC, Payes, JD, Cooper, GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2007;109:718-726.
- [29] Scheele, J, Altendorf-Hofmann, A, Stangl, R, Schmidt, K. [Surgical resection of colorectal liver metastases: Gold standard for solitary and radically resectable lesions]. *Swiss surgery = Schweizer Chirurgie = Chirurgie suisse = Chirurgia svizzera* 1996;Suppl 4:4-17.
- [30] Wanebo, HJ, Chu, QD, Vezeridis, MP, Soderberg, C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996;131:322-329.
- [31] Yoshimoto, M, Tada, T, Saito, M, Takahashi, K, Uchida, Y, Kasumi, F. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2000;59:177-184.
- [32] Liu, SK, Church, JM, Lavery, IC, Fazio, VW. Operation in patients with incurable colon cancer--is it worthwhile? *Diseases of the colon and rectum* 1997;40:11-14.
- [33] Zoli, M, Marchesini, G, Melli, A, et al. Evaluation of liver volume and liver function following hepatic resection in man. *Liver* 1986;6:286-291.
- [34] Soyer, P, Roche, A, Elias, D, Levesque, M. Hepatic metastases from colorectal cancer: influence of hepatic volumetric analysis on surgical decision making. *Radiology* 1992;184:695-697.
- [35] Hemming, AW, Reed, AI, Howard, RJ, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Annals of surgery* 2003;237:686-691; discussion 691-683.
- [36] Shimada, H, Tanaka, K, Masui, H, et al. Results of surgical treatment for multiple (> or =5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 2004;389:114-121.
- [37] Tani, N, Yoshida, H, Mamada, Y, et al. Outcome of surgical treatment of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Journal of Nippon Medical School = Nihon Ika Daigaku zasshi* 2006;73:82-88.
- [38] Connor, S, Hart, MG, Redhead, DN, et al. Follow-up and outcomes for resection of colorectal liver metastases in Edinburgh. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:55-60.
- [39] Mala, T, Edwin, B, Gladhaug, I, et al. [Laparoscopic resection of the liver]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening* 2002;122:2768-2771.

- [40] Shiino, M, Rennels, EG. Ultrastructural observations of growth hormone (STH) cells of anterior pituitary glands of partially hepatectomized rats. *Cell and tissue research* 1975;163:343-351.
- [41] Harun, N, Nikfarjam, M, Muralidharan, V, Christophi, C. Liver regeneration stimulates tumor metastases. *J Surg Res* 2007;138:284-290.
- [42] Wu, F, Wu, L, Zheng, S, et al. The clinical value of hepatocyte growth factor and its receptor--c-met for liver cancer patients with hepatectomy. *Dig Liver Dis* 2006;38:490-497.
- [43] Labianca, R, Pessi, MA, Zamparelli, G. Treatment of colorectal cancer. Current guidelines and future prospects for drug therapy. *Drugs* 1997;53:593-607.
- [44] Muthalib, A, Darwis, I, Prayogo, N, Sutjipto. Preliminary results of multicenter phase II trial of docetaxel (Taxotere) in combination with doxorubicin as first line chemotherapy in Indonesian patients with advanced or metastatic breast cancer. *Gan to kagaku ryoho* 2000;27 Suppl 2:498-504.
- [45] Wang, JY, Xu, BH, Tian, LJ, Wang, Y. [Clinical characteristics and potential prognostic factors of breast cancer patients with liver metastases]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]* 2006;28:612-616.
- [46] Manfred Stauber, TW. *Gynäkologie und Geburtshilfe: Thieme.* 2005.
- [47] Li, XP, Meng, ZQ, Guo, WJ, Li, J. Treatment for liver metastases from breast cancer: results and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2005;11:3782-3787.
- [48] Ritz, JP, Lehmann, KS, Reissfelder, C, et al. Bipolar radiofrequency ablation of liver metastases during laparotomy. First clinical experiences with a new multipolar ablation concept. *International journal of colorectal disease* 2006;21:25-32.
- [49] Solbiati, L, Ierace, T, Goldberg, SN, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997;202:195-203.
- [50] Elias, D, Baton, O, Sideris, L, et al. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases. *Journal of surgical oncology* 2005;90:36-42.
- [51] Navarra, G, Ayav, A, Weber, JC, et al. Short- and long term results of intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases. *International journal of colorectal disease* 2005;20:521-528.
- [52] Goldberg, SN, Solbiati, L, Hahn, PF, et al. Large-volume tissue ablation with radio frequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology* 1998;209:371-379.

- [53] Lencioni, R, Goletti, O, Armillotta, N, et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol* 1998;8:1205-1211.
- [54] Livraghi, T, Goldberg, SN, Solbiati, L, Meloni, F, Ierace, T, Gazelle, GS. Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology* 2001;220:145-149.
- [55] Solbiati, L, Livraghi, T, Goldberg, SN, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001;221:159-166.
- [56] Nielsen, DT, Laursen, HB, Rokkjaer, M, Astrup, LB. [Radiofrequency ablation of malignant liver tumors]. *Ugeskrift for laeger* 2002;164:4642-4645.
- [57] Blomley, MJ, Coulden, R, Dawson, P, et al. Liver perfusion studied with ultrafast CT. *Journal of computer assisted tomography* 1995;19:424-433.
- [58] Lin, G, Lunderquist, A, Hagerstrand, I, Boijesen, E. Postmortem examination of the blood supply and vascular pattern of small liver metastases in man. *Surgery* 1984;96:517-526.
- [59] Ridge, JA, Bading, JR, Gelbard, AS, Benua, RS, Daly, JM. Perfusion of colorectal hepatic metastases. Relative distribution of flow from the hepatic artery and portal vein. *Cancer* 1987;59:1547-1553.
- [60] Zangos, S, Mack, MG, Straub, R, et al. [Transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases. A palliative therapeutic approach]. *Der Radiologe* 2001;41:84-90.
- [61] Kameyama, M, Imaoka, S, Fukuda, I, et al. Delayed washout of intratumor blood flow is associated with good response to intraarterial chemoembolization for liver metastasis of colorectal cancer. *Surgery* 1993;114:97-101.
- [62] Takayasu, K, Arai, S, Ikai, I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461-469.
- [63] Wasser, K, Giebel, F, Fischbach, R, Tesch, H, Landwehr, P. [Transarterial chemoembolization of liver metastases of colorectal carcinoma using degradable starch microspheres (Spherex): personal investigations and review of the literature]. *Der Radiologe* 2005;45:633-643.
- [64] Inoue, H, Kobayashi, H, Itoh, Y, Shinohara, S. Treatment of liver metastases by arterial injection of adriamycin/mitomycin C lipiodol suspension. *Acta Radiol* 1989;30:603-608.

- [65] Harrod-Kim, P. Tumor ablation with photodynamic therapy: introduction to mechanism and clinical applications. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1441-1448.
- [66] Engelmann, K, Mack, MG, Eichler, K, Straub, R, Zangos, S, Vogl, TJ. [Interstitial photodynamic laser therapy for liver metastases: first results of a clinical phase I-study]. *Rofo* 2003;175:682-687.
- [67] van Duijnhoven, FH, Rovers, JP, Engelmann, K, et al. Photodynamic therapy with 5,10,15,20-tetrakis(m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin for colorectal liver metastases is safe and feasible: results from a phase I study. *Annals of surgical oncology* 2005;12:808-816.
- [68] Kopelman, D, Inbar, Y, Hanannel, A, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS): ablation of liver tissue in a porcine model. *European journal of radiology* 2006;59:157-162.
- [69] Chen, W, Wang, Z, Wu, F, et al. [High intensity focused ultrasound alone for malignant solid tumors]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]* 2002;24:278-281.
- [70] Shimonov, M, Shechter, P, Victoria, F, Ada, R, Henri, H, Czerniak, A. [Laparoscopic cryoablation of liver tumors]. *Harefuah* 2002;141:414-417, 500.
- [71] Yeh, KA, Fortunato, L, Hoffman, JP, Eisenberg, BL. Cryosurgical ablation of hepatic metastases from colorectal carcinomas. *The American surgeon* 1997;63:63-68.
- [72] Simon, CJ, Dupuy, DE, Mayo-Smith, WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005;25 Suppl 1:S69-83.
- [73] Itamoto, T, Asahara, T, Kohashi, T, et al. [Percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma]. *Gan to kagaku ryoho* 1999;26:1841-1844.
- [74] Matsukawa, T, Yamashita, Y, Arakawa, A, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy in liver tumors. A 3-year experience. *Acta Radiol* 1997;38:410-415.
- [75] Sato, M, Watanabe, Y, Ueda, S, et al. Microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1996;110:1507-1514.
- [76] Liang, P, Dong, BW, Yu, XL, et al. [Ultrasound-guided percutaneous microwave coagulation therapy for hepatic metastases]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]* 2004;26:301-304.
- [77] Veenendaal, LM, de Jager, A, Stapper, G, Borel Rinkes, IH, van Hillegersberg, R. Multiple fiber laser-induced thermotherapy for ablation of large intrahepatic tumors. *Photomedicine and laser surgery* 2006;24:3-9.

- [78] Vogl, TJ, Straub, R, Zangos, S, Mack, MG, Eichler, K. MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver tumours: experimental and clinical data. *Int J Hyperthermia* 2004;20:713-724.
- [79] Melichar, B, Voboril, Z, Cerman, J, Jr., et al. Survival of patients with colorectal cancer liver metastases treated by regional chemotherapy. *Hepato-gastroenterology* 2006;53:426-434.
- [80] Kemeny, NE, Niedzwiecki, D, Hollis, DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006;24:1395-1403.
- [81] Bartolozzi, C, Lencioni, R. Ethanol injection for the treatment of hepatic tumours. *European radiology* 1996;6:682-696.
- [82] Livraghi, T, Lazzaroni, S, Pellicano, S, Ravasi, S, Torzilli, G, Vettori, C. Percutaneous ethanol injection of hepatic tumors: single-session therapy with general anesthesia. *Ajr* 1993;161:1065-1069.
- [83] Giovannini, M, Seitz, JF. Ultrasound-guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases. Results in 40 patients. *Cancer* 1994;73:294-297.
- [84] Giorgio, A, Tarantino, L, Mariniello, N, et al. [Ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection in large an/or multiple liver metastasis]. *La Radiologia medica* 1998;96:238-242.
- [85] Ricke, J, Wust, P, Stohlmann, A, et al. [CT-Guided brachytherapy. A novel percutaneous technique for interstitial ablation of liver metastases]. *Strahlenther Onkol* 2004;180:274-280.
- [86] Kettenbach, J, Pokrajac, B, Schamp, S, et al. [MRI-assisted brachytherapy of nonresectable liver metastases. Preliminary technical and clinical experiences]. *Der Radiologe* 2001;41:56-63.
- [87] Vogl, TJ, Straub, R, Eichler, K, Woitaschek, D, Mack, MG. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: experience with complications in 899 patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002;225:367-377.
- [88] Kauffmann, M, Sauer. *Radiologie: Urban & Fischer*. 2001.
- [89] Hofer, M. *CT-Kursbuch*. 1998.
- [90] Wilfried Schneider, TB, Wolfgang Schlegel. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Physics in Medicine and Biology* 2000;45:459-478.

- [91] Sander, D. MRT-Grundlagen. Berlin. 2001.
- [92] Düsseldorf, HHU. Kernspinresonanz am Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie.
- [93] University, B.
- [94] Schild, PDHH. MRI-made easy: Schering. 1997.
- [95] Meister, D, Hubner, F, Mack, M, Vogl, TJ. [MR thermometry for laser-induced thermotherapy at 1.5 Tesla]. *Rofo* 2007;179:497-505.
- [96] Vogl, TJ, Weinhold, N, Mack, MG, et al. [Verification of MR thermometry by means of an in vivo intralesional, fluoroptic temperature measurement for laser-induced thermotherapy of liver metastases]. *Rofo* 1998;169:182-188.
- [97] Willmann, S. Bestimmung optischer Konstanten zur Beschreibung der Laserlicht-Gewebe Wechselwirkung. Düsseldorf. 1996.
- [98] Onmeda. Lexikon der Strahlenmedizin.
- [99] G. M. Hale, MRQ. Optical Constants of Water in the 200-nm to 200- μ m Wavelength Region *Appl. Opt.* 1973;12:555-563.
- [100] Thomas, R. Laserinduzierte Interstitielle Thermotherapie von malignen Lebertumoren: Evaluation und Optimierung der CT-gesteuerten Leberpunktion und Installation von Schleusensystemen. Frankfurt am Main. 2005.
- [101] Lam, TT, Tso, MO. Retinal injury by neodymium: YAG laser. *Retina* (Philadelphia, Pa 1996;16:42-46.
- [102] Liu, HF, Gao, GH, Wu, DC, et al. Ocular injuries from accidental laser exposure. *Health physics* 1989;56:711-716.
- [103] Dolinsek, PO. DER LASER

9 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AC	Adriamycin + Cyclophosphamid
bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celsius
Ca	Karzinom
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
cm ³	Kubikcentimeter
CMF	Cyclophosphamid + Methotrexat + 5-Fluouracil
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
cw	continous wave (kontinuierlicher Laserbetrieb)
d.h.	das heißt
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
E	Einheit
EC	Epirubicin + Cyclophosphamid
Er	Erbium
ev	Elektronenvolt
evtl.	Eventuell
F	French
FEC	5-Fluouracil + Epirubicin + Cyclophosphamid
FLASH	Fast Low Angle Shot (Gradientenechosequenz)
FOV	Field of View (Untersuchungsbereich)
Gd	Gadolinium
h	Stunde
HASTE	Half Fourier-acquired Single Shot Turbo Spin Echo
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hounsfieldeinheit
HF	Hochfrequenz
I.E.	Internationale Einheit
IR	Infrarot
i.v.	Intravenös
J	Joule
KIE	Kallikrein-Inhibitor-Einheit
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kJ	Kilojoule
kV	Kilovolt
kW	Kilowatt
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
m	Meter
µm	Mikrometer
mA	Milliampere
Mev	Megaelektronenvolt
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
Min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MR/ MRT	Magnetresonanztomograph
ms	Millisekunde
MSCT	Multislice-CT
mT	Millitesla
MW	Megawatt
NaCl	Natriumchlorid
Nd	Neodymium
nm	Nanometer
OP	Operation
PTT	Partial thromboplastin time (Thromboplastinzeit)
RFA	Radiofrequenzablation
s	Sekunde
SSCT	Singleslice-CT
Std. Dev.	Standard Deviation (Standardabweichung)
STH	Somatotropes Hormon
T	Tesla
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TE	Time to Echo
TNM	Tumor/ Nodes/ Metastasen
TR	Time to Repeat
TRUFI	True Fast Imaging with Steady Precession
TZ	Thrombinzeit
UV	Ultraviolett
VIS	Visuell (Licht im sichtbaren Bereich)
vs.	Versus
W	Watt
YAG	Yttrium-Aluminium-Granat
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin G. Mack für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, seine stets bereitwillige Hilfestellung bei der Erstellung der Arbeit und das geduldige Warten auf die Fertigstellung.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Jan Potthoff, Frau Martina Brindlinger und Frau Nashima Al Hammouti für die Einweisung und Hilfestellung an den MRT-Geräten und die stets gute Zusammenarbeit bedanken!

Ebenso möchte ich den übrigen Mitarbeitern der LITT-Arbeitsgruppe danken, die mit stets guter Laune und hilfreichen Tipps das frühe Aufstehen etwas erleichterten.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie für die Kraft, diese Arbeit fertig zu stellen und bei Herrn Stefan Benner für die Unterstützung bei den naturwissenschaftlichen Themen.

11 Curriculum vitae

11.1 Persönliche Angaben

Name: Anja Hilberg, geb. Thiel
Geburtsdatum: 31.10.1982
Geburtsort: Hanau
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: verheiratet, 1 Tochter: Emilia Hilberg (*16.09.2008)
Eltern: Herbert Thiel
Ingrid Thiel

11.2 Schullaufbahn

1989 – 1993: Grundschule, Alzenau/ Michelbach
1993 – 2002: Spessart-Gymnasium, Alzenau
28/06/2002: Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

11.3 Universitätslaufbahn

2002 – 2004: vorklinischer Studienabschnitt, Johann Wolfgang Goethe-
Universität Frankfurt am Main
08/09/2004: Ärztliche Vorprüfung
2004 – 2008: klinischer Studienabschnitt, Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
27/11/2008: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

11.4 Ärztliche Tätigkeiten

Famulaturen

03/2005 – 03/2005: Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Alzenau/ Wasserlos
09/2005 – 09/2005: Anästhesie und Intensivmedizin, Krankenhaus der Stadt
Wien-Lainz
02/2006 – 03/2006: Gynäkologie und Geburtshilfe, Main-Kinzig-Kliniken
Gelnhausen
02/2007 – 03/2007: Praxis für Allgemeinmedizin Dr. med. A. Schmidt,
Offenbach a. M.

Praktisches Jahr

08/2007 – 12/2007: Innere Medizin, Klinikum Hanau

12/2007 – 03/2008: Chirurgie, Klinikum Hanau

03/2008 – 07/2008: Gynäkologie, Klinikum Hanau

Weitere Tätigkeiten

07/2005 – 06/2007: Aushilfstätigkeit in der Medizinischen Klinik der Main-Kinzig-Kliniken Gelnhausen

11/2007 – 07/2008: Aushilfstätigkeit im Klinikum Hanau im Bereich Innere Medizin, Chirurgie und Gynäkologie

Assistenzarztzeit

02/2009 -01/2010: Chirurgische Abteilung des Kreiskrankenhauses
Alzenau/ Wasserlos

ab 02/2010: Gynäkologische Abteilung des Kreiskrankenhauses
Alzenau/ Wasserlos

12 Anhang

12.1 Aufklärungsbogen für die laserinduzierte Thermotherapie, die computertomographisch gesteuerte Einlage eines Laserapplikationssystems und die Magnetresonanztomographie

Patienteninformation zur laserinduzierten Thermotherapie (LITT), Aufklärung und Einwilligungserklärung

Allgemeine Information

Die laserinduzierte interstitielle Thermotherapie (LITT) ist ein für den Körper schonendes Therapieverfahren zur Behandlung von Tumorabsiedelungen in der Leber. Typischerweise wird diese Therapieform bei Patienten/-innen angewendet, bei denen nach einer Entfernung eines Tumors (häufig Darmkrebs oder Brustkrebs) Tumorabsiedelungen (Metastasen) dieses Ursprungstumors in der Leber aufgetreten sind oder die den Ursprungstumor in der Leber haben. Diese Tumorabsiedelungen können heutzutage in örtlicher Betäubung und ambulant mittels Laser entfernt werden, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Die Tumorabsiedelungen in der Leber sollen eine maximale Größe von 4-5 cm (in Abhängigkeit von der Lage der Tumorabsiedelungen) nicht überschreiten. Ferner sollen mit modernen Untersuchungsmethoden, wie der Kernspintomographie oder der Computertomographie nicht mehr als 5 Tumorabsiedelungen in der Leber nachweisbar sein.

Bei der LITT-Behandlung werden zunächst eine oder mehrere Nadeln in die zu behandelnde Tumorabsiedelung in der Leber eingebracht. In mehreren Schritten wird dann eine spezielle Lasersonde direkt in den Tumor vorgeschoben. Diese Positionierung der Lasersonde wird meistens im Computertomographen durchgeführt. Anschließend werden Sie mit einer Liege in den Kernspintomographen gebracht und dort die Laserung durchgeführt. Spezielle Messungen mit der Kernspintomographie ermöglichen dann eine genaue Steuerung und Kontrolle der Laserbehandlung. Am Bildschirm kann das „Verkochen“ der Tumorabsiedelung in der Leber genau beobachtet werden. Dadurch kann eine unerwünschte Schädigung des umliegenden Gewebes vermieden werden.

Nach der Behandlung wird die Lasersonde wieder aus der Leber herausgezogen und der Kanal, durch den die Sonde vorgeschoben wurde, mit einem speziellen Kleber (Fibrinkleber) verschlossen, um Nachblutungen zu vermeiden. Im Anschluß daran müssen Sie für ca. 6 Stunden in einem Überwachungsbereich Bettruhe einhalten. In dieser Zeit werden regelmäßig Blutdruck und Puls gemessen und die Einstichstelle auf Nachblutungen kontrolliert. In der Regel können Sie dann nach Hause entlassen werden. Innerhalb der nächsten 1-2 Tage erfolgt dann nochmals eine Nachkontrolle mit der Kernspintomographie. Hierbei wird auch nochmals Kontrastmittel gespritzt, um zum einen zu überprüfen, ob die Tumorabsiedelung in der Leber vollständig durch die Laserbehandlung zerstört worden ist. Bei mehreren Tumorabsiedelungen in der Leber muß diese Behandlung unter Umständen mehrfach wiederholt werden, um alle Tumorabsiedelungen vollständig zu zerstören.

Da es bekannt ist, daß im Laufe der Zeit noch weitere Tumorabsiedelungen in der Leber auftreten können, auch wenn alle sichtbaren Tumoren entfernt worden sind, sind Nachkontrollen mittels Kernspintomographie im Abstand von 3 Monaten mindestens im ersten Jahr notwendig.

Die Nutzung lokaler, thermischer Effekte im Tumorgewebe bildet die Basis neuer, minimal invasiver Therapieverfahren. Die klinische Einordnung dieser Verfahren hängt von verschiedenen Faktoren ab. Mit der Entwicklung der interventionellen laserinduzierten

Thermotherapie (LITT) verfügt man über die Möglichkeit, Laserstrahlung exakt in das zu therapierende Gewebvolumen zu bringen. Mittels eines speziellen Laserapplikators wird die Energie in Wärme umgewandelt, was zur Verödung von Tumoren führt. Um die möglichen Vorteile der Wirkung und Genauigkeit der Therapie zu nutzen, müssen alle an der Therapie beteiligten Faktoren optimal aufeinander abgestimmt werden. Dazu ist es notwendig, die Dauer der Laserung und die Leistung des Lasers exakt zu berechnen. Je nach Größe und Zahl der zu therapierenden Läsionen sind dabei unter Umständen mehrere Lasersonden bzw. mehrere Therapiesitzungen notwendig. Diese Parameter werden individuell an Ihre Erkrankung angepaßt.

Die LITT wird nach umfangreichen präklinischen Untersuchungen seit 1993 von unserer Arbeitsgruppe mit Erfolg am Menschen eingesetzt. Die bisherigen Ergebnisse belegen, daß der Einsatz der **LITT** zur **permanenten** und **erfolgreichen** Ausschaltung fokaler Weichteilläsionen geeignet ist. Das Monitoring während der Thermotherapie mittels MRT erlaubt eine exakte Kontrolle dieses minimal invasiven Eingriffs.

Wir weisen Sie darauf hin, dass es sich bei der LITT um ein Therapieverfahren handelt, das derzeit nicht im Gebührenkatalog der Krankenkassen aufgelistet ist.

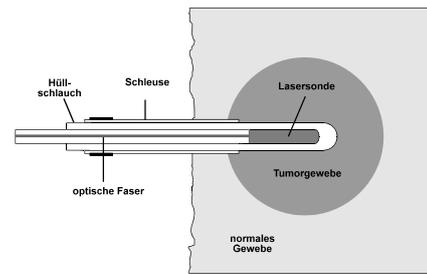
Mögliche Komplikationen und unerwünschte Wirkungen der LITT:

Folgende allgemeine Komplikationen sowie bleibende und akute unerwünschte Wirkungen dieses minimal invasiven Eingriffs können auftreten:

- Wundinfektionen, Abszesse, Entzündung der Gallenwege (Cholangitis). Schmerzen während und nach der Behandlung.
- Als weitere Komplikation können bei der Punktion oder bei der Entfernung der Katheter Blutungen auftreten. Um dieses Risiko zu minimieren, wird Fibrinkleber eingesetzt. Dabei handelt es sich um eine aus menschlichem Blut hergestellte Substanz. Durch zahlreiche Kontrollen und die zahlreichen Verarbeitungsschritte ist das Risiko einer Infektion mit Krankheitserregern (z.B. Hepatitis, HIV) äußerst gering. Im Extremfall könnte hier sogar ein chirurgischer Eingriff zur Blutstillung notwendig werden.
- Selten kann es durch die Punktion bzw. die anschließende Laserung der Läsionen zu akuten oder bleibenden Nebenwirkungen oder Schädigungen wie Hämatomen, Verletzungen von Hohlorganen, Gallenwegen, Harnwegen, Lunge, Pneumothorax, Organverletzungen (Niere, Pankreas, Darm usw.) und Blutungen, Fistelbildungen, allergische Reaktionen, Herz- u. Kreislaufreaktionen, Infektionen, oder Nervenschädigungen kommen, die eine nachfolgende Operation, intensivmedizinische Maßnahmen und Folgeeingriffe notwendig machen können. Sehr selten kann es zu Tumorzellverschleppungen entlang des Punktionskanals kommen.
- Als verfahrensabhängige Komplikation könnten thermische Laserschäden (Verbrennungen, Nekrosen) vor allem im Hautbereich sowie an den umliegenden Organen auftreten. Ferner können durch das Laserlicht Augenschädigungen verursacht werden.
- Die Behandlung wird in örtlicher Betäubung und bei Bedarf zusätzlicher Analgosedierung (Schmerzmittel und Beruhigungsmittel) durchgeführt. Diese Medikamente können atemdepressiv wirken.
- Neben bekannten Komplikationen und Nebenwirkungen können unvorhersehbare Nebenwirkungen und Komplikationen auftreten.

Um die Laserung unter magnetresonanztomographischer Steuerung durchführen zu können, ist es zunächst notwendig ein oder mehrere Lasersysteme in dem Tumor zu positionieren. Die Punktion wird deshalb meistens unter computertomographischer Steuerung durchgeführt, um das Lasersystem möglichst exakt ins Zentrum des Tumors zu bringen. Je nach Größe der Läsion sind ein oder mehrere Lasersysteme zur Therapie notwendig. In seltenen Fällen kann die Punktion der Läsion auch unter sonographischer Steuerung erfolgen.

Vor der eigentlichen Punktion bekommen Sie zunächst eine örtliche Betäubung (Lokalanästhesie) im Bereich der Bauchdecke. Anschließend wird in mehreren Schritten das Laserapplikationsset eingebracht (siehe Abbildung).



Das von unserer Arbeitsgruppe entwickelte Therapieverfahren konnte nur durch großzügige finanzielle und materielle Unterstützungen von der Deutschen Krebshilfe und durch Spenden zahlreicher Patienten bis zu dem heutigen Stand der Technik entwickelt werden. Da wir ständig bemüht sind, dieses Therapieverfahren weiter zu optimieren und einer größeren Patientenzahl zugute kommen zu lassen, ist eine kontinuierliche Forschung auf diesem Gebiet notwendig, die Sie gerne durch eine Spende auf unser Drittmittelkonto am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, zugunsten der Kostenstelle 8285015 (LITT) bei der Frankfurter Sparkasse, BLZ 50050201, Kontonummer 379999) unterstützen können.

Ablauf der laserinduzierten Thermotherapie (LITT)

Vor der laserinduzierten Thermotherapie:

- Durchführung einer kontrastmittelverstärkten (Magnevist®) MRT-Untersuchung zur genauen Therapieplanung sowie einer Blutabnahme zur Bestimmung der Gerinnungsfaktoren und evtl. der Tumormarker.
- Aufklärung des Patienten über die Thermotherapie mit möglichen Komplikationen durch einen Arzt und schriftliche Einwilligung des Patienten.

Durchführung der laserinduzierten Thermotherapie:

- Punktion des Tumors in Lokalanästhesie unter computertomographischer (CT) - oder Ultraschallsteuerung. Einbringen des Laserapplikatorsystems.
- Durchführung der eigentlichen Laserung unter MRT-Kontrolle
- Unmittelbar nach der Laserung Kontrolle des Therapieerfolges mittels kontrastmittelverstärkter MRT-Untersuchung

Nach der laserinduzierten Thermotherapie:

- Vorbeugende Maßnahme: 6 h Bettruhe mit regelmäßiger Blutdruck, Puls- und Temperaturkontrolle; Flüssigkeitszufuhr.
- Weitere Therapiekontrollen mittels kontrastmittelverstärkter MRT-Untersuchung nach 24 bis 48 Stunden und dann im 3-monatigem Abstand; ggf. Blutabnahmen.

Über Verhaltensregel nach der LITT-Behandlung wurde aufgeklärt (Notwendigkeit der Begleitperson, Bettruhe, Kontrolluntersuchung innerhalb von 2 Tagen, Verhalten bei Komplikationen usw.). Bei der Visite nach der LITT-Behandlung wird Ihnen dazu noch ein Merkblatt ausgegeben.

Aufklärung/Einwilligung für die computertomographisch gesteuerte Einlage des Laserapplikatorsystems

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist die Einlage eines oder mehrerer Laserapplikationssysteme zur laserinduzierten Thermotherapie (LITT) geplant.

Der Eingriff wird unter örtlicher Betäubung durchgeführt und erfolgt computertomographisch gesteuert, weshalb eine unmittelbar zuvor durchgeführte CT-Untersuchung mit ggf. die Anwendung eines Kontrastmittels erforderlich ist.

Bei dem verwendeten Kontrastmittel handelt es sich um Röntgen-Kontrastmittel. Komplikationen bei der intravenösen Verabreichung von Kontrastmittel in der Computertomographie sind selten. Sie können aber trotz aller ärztlichen Bemühungen nicht immer ausgeschlossen werden. Meist handelt es sich um geringfügige Störungen des körperlichen Wohlbefindens. So kann es während und nach der Injektion des Kontrastmittels zu Juckreiz, Übelkeit und Brechreiz sowie in sehr seltenen Fällen zu Herzklopfen und Atembeschwerden kommen.

Zu Ihrer Information kann versichert werden, daß alle notwendigen Medikamente und Einrichtungen zur sofortigen Behandlung bereitstehen. Sollte bei Ihnen eine Überempfindlichkeit gegen Kontrastmittel bekannt sein, so sagen Sie es dem Arzt **vor** der Untersuchung, damit derartige auf diese Überempfindlichkeit zurückführbare Erscheinungen vermieden werden können.

	nein	ja ggf. welche?
Sind bei Ihnen Allergien / allergische Reaktionen bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind bei Ihnen Blutgerinnungsstörungen bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind bei Ihnen Herz- / Kreislaufkrankungen bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind bei Ihnen Schilddrüsenerkrankungen bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind bei Ihnen Nierenerkrankungen bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Könnten Sie schwanger sein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Je nach Art der Behandlung kann es erforderlich sein kurz- oder langfristig schmerzlindernde oder entzündungshemmende Medikamente durch eine dünne Nadel an den Ort der Behandlung oder in eine Vene zu spritzen, die Ihre Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen können.

Bitte stellen Sie Fragen an den Arzt während des Aufklärungsgespräches, wenn Sie irgendetwas nicht verstanden haben.

Selten kann es durch den Eingriff zu Nebenwirkungen kommen:

Blutung, Hämatome, Verletzung von Hohlorganen, Pneumothorax mit nachfolgender Operation; allergische Reaktionen, Infektionen, vorübergehende oder bleibende Nerven- oder Organschädigungen, allergische Reaktionen auf Medikamente.

Über mögliche weitergehende verfahrensabhängige Komplikationen wurden Sie in dieser Aufklärung bereits informiert.

Aufklärung und Einwilligungserklärung für die Magnetresonanztomographie

Die Kernspintomographie soll krankhafte Veränderungen für den Arzt sichtbar machen. Anstelle von Röntgenstrahlen werden zur Darstellung Ihres Körpers Radiowellen in einem Magnetfeld verwendet. Damit sind Informationen zu erhalten, die mit anderen Methoden nicht zu gewinnen sind. Die Magnetresonanztomographie wird bei Ihnen zum einen während der Laserung dazu eingesetzt das Fortschreiten der Lasertherapie zu überwachen. Zum anderen werden die Verlaufskontrollen mittels der MRT durchgeführt.

1. Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers? nein ja
2. Sind in Ihrem Körper Metallteile (z.B. Metallprothesen, Metallclips, Granatsplitter, Insulin/-Zytostatikapumpen) nein ja
Festsitzende Zahnprothesen/-füllungen stören nicht, entfernbare Prothesen bitte herausnehmen!
3. Sind Sie an Herz oder Kopf operiert worden? nein ja
4. Könnten Sie schwanger sein? nein ja
5. Tragen Sie bitte Ihr Körpergewicht ein! _____ kg

Bitte beachten Sie

Legen Sie vor dem Eingriff *Uhren, Wertsachen, Schmuck, Kugelschreiber, Scheckkarten mit Magnetstreifen und alle anderen Metallteile* ab.

Einwilligung zu einer Kontrastmitteluntersuchung

Es ist bei Ihnen die Durchführung einer Kontrastmitteluntersuchung geplant. Diese Untersuchung ist notwendig für die Diagnosestellung und eventuelle spätere Therapie.

Bei dem verwendeten Kontrastmittel handelt es sich um Gadolinium-Präparat, ein speziell für die Kernspintomographie entwickeltes Kontrastmittel. Bisher sind keine Kontraindikationen für die Anwendung bekannt. Sehr selten wurden leichte Nebenwirkungen wie kurzzeitige lokale Wärme bzw. Schmerzgefühle im Zusammenhang mit der Venenpunktion und der Kontrastmittelinjektion beschrieben. Bei rascher Injektion können in manchen Fällen Geschmackssensationen auftreten. Allergische Reaktionen sind möglich.

Notizen der/des aufklärenden Ärztin/Arztes:

Datum des Aufklärungsgesprächs:

Spezielle Risiken:

Über folgende Behandlungsalternativen wurde gesprochen:

Herr/Frau Dr. _____

hat mich in einem ausführlichen Gespräch umfassend aufgeklärt. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen über Art und Bedeutung der Behandlung, über die in meinem Fall speziellen Risiken und mögliche Nebenwirkungen, über Spätfolgen, über Neben- und Folgeeingriffe und ihre Risiken sowie über mögliche Behandlungsalternativen stellen.

Ich **erkläre hiermit ausdrücklich**, daß bei mir die LITT-Therapie durchgeführt werden soll, auch wenn keine 24 Stunden zwischen Aufklärung und Eingriff eingehalten werden können.

Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **ausreichend aufgeklärt** und willige hiermit in die laserinduzierte Thermotheapie unter CT- und MRT-Steuerung ein.

Ich bestätige, dass ich ausdrücklich darauf hingewiesen wurde, dass ich aufgrund der verabreichten Medikamente bis mindestens 24 Stunden nach dem Eingriff kein Kraftfahrzeug führen darf.

Datum: _____

Unterschrift des Patienten: _____

Unterschrift des Arztes: _____

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Laserinduzierte Interstitielle Thermotheapie (LITT) maligner Lebertumoren: Kann durch eine Messung der Hounsfieldeinheiten des Lebergewebes der Energiebedarf für die Ablation vorhergesagt werden?“

In dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Martin Mack ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)