

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor Univ.- Prof. Dr. Norbert Hosten)
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: *Humanes ex-vivo Lungentumormodell: Nutzung für Temperaturmessungen während
der Thermoablation von NSCLC*

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2011

vorgelegt von: Franziska Koch
geb. am: 04. Juli 1984
in: Schwerin

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Norbert Hosten, Greifswald

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Stroszczyński, Regensburg

Ort, Raum: Greifswald, Demonstrationsraum Institut für Radiologie

Tag der Disputation: 07.11.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Evaluation neuer Therapieoptionen	5
1.2 Minimal-invasive Ablationsverfahren	6
1.2.1 Laser-induzierte Thermotherapie (LITT)	6
1.3 Zielsetzung	7
2. Material und Methoden	8
2.1 Ethikvotum und Präparateauswahl	8
2.2 Das isolierte, humane Lungenperfusionsmodell (IHLP)	9
2.3 Laserprotokoll	12
2.4 Temperaturmessungen	13
2.5 Statistische Auswertung	
3. Ergebnisse	15
3.1 Ergebnisse mit einer Laserfaser (Gruppe 1)	15
3.2 Ergebnisse des zweiten Experimentenabschnittes	15
3.2.1 Ergebnisse mit einer Laserfaser (Gruppe 2)	15
3.2.1 Ergebnisse mit zwei Laserfasern (Gruppe 3)	16
3.3 Ergebnisse des dritten Experimentenabschnittes	18
3.3.1 Ergebnisse der Gruppe, in der keine Temperaturmesssonde im Tumor platziert war (Gruppe 4)	18
3.3.2 Ergebnisse der Gruppe, in der eine Temperaturmesssonde im Tumor platziert war (Gruppe 5)	18
3.3.3 Ergebnisse der Gruppe, in der zwei Temperaturmesssonden im Tumor platziert waren (Gruppe 6)	18
3.3.4 Ergebnisse in nicht-tumortragender Lunge (Gruppe 7)	19
4. Diskussion	21
4.1 Erkenntnisse aus den Experimenten	21
4.2 Material und Methoden	21
4.2.1 Das isolierte, humane Lungenperfusionsmodell (IHLP)	21
4.2.2 Temperaturmessungen	22
4.2.3 Laserprotokoll	22

4.3 Temperaturverläufe	23
5. Zusammenfassung	27
6. Literaturverzeichnis	28
7. Publikation	31

1. Einleitung

1.1 Evaluation neuer Therapieoptionen

Es gibt verschiedene Möglichkeiten neue Behandlungsoptionen für Krebspatienten zu evaluieren, wie etwa Tiermodelle [1-2], menschliche ex-vivo Modelle und klinische Versuche. Tumore, die in kleine Tiere implantiert werden, reflektieren die Tumorgöße, die in klinischen Gegebenheiten erwartet werden, nicht adäquat. Gerade die Größe ist jedoch entscheidend für das Ergebnis der thermischen Ablation. Tumormodelle in großen Tieren sind hingegen schwierig zu etablieren. Zudem kann die Tumorbilogie zum Beispiel in Kaninchenmodellen von der menschlichen abweichen [3]. Die Tumorimplantation kann des Weiteren zu einer raschen Tumorausbreitung entlang des Blutflusses und der lymphatischen Zirkulation führen [3].

Um Probleme, die mit Tiermodellen assoziiert sind, zu vermeiden, haben wir das so genannte isolierte humane Lungen-Perfusions-Modell (IHLP) verwendet [4], das bereits in anderen Forschungsfeldern etabliert ist. Dieses ex-vivo Modell erlaubt es die Temperaturentwicklung während der Laserablation durch direkte, invasive Temperaturmessung zu verfolgen.

1.2 Minimal-invasive Ablationsverfahren

Thermische Ablationen von Lungentumoren wurden erstmals in den 1990er experimentell eingesetzt [1;5]. Die klinische Nutzung begann am Anfang des 21. Jahrhunderts [6-9]. Die Techniken wurden seitdem beständig weiterentwickelt [10]. Dennoch bleibt es schwierig die durch die Ablation induzierte Temperatur abzuschätzen. Dieses Problem tritt aufgrund der spezifischen Gegebenheiten der Lunge (Luft-gefüllte Alveolen, Gefäße, Tumoren etc.) sowohl bei Laser- als auch bei Radiofrequenzablation auf.

Da trotz großer Fortschritte beispielsweise in der Chemotherapie bis heute bei der Therapie von primären Lungenkarzinomen [11-13] nur unzureichende 5-Jahres-Überlebensraten erreicht werden, ist die Forschung bemüht weiterführende Therapieoptionen zu entwickeln. Eine wichtige Säule dieser Forschung stellen minimal-invasive Ablationsverfahren wie die Radiofrequenzablation oder die Laser-induzierte Thermotherapie dar. Beide Verfahren basieren auf dem Wissen, dass das Erwärmen von Gewebe auf über 60° C zu einer irreversiblen Schädigung des umliegenden Gewebes führt und somit beispielsweise Tumoren in-situ zerstört werden können [14-16]. Die exakten Prozesse dieser Schädigung sind bisher nur unvollständig aufgeklärt. Zwischen 40 und 60° C stehen Effekte auf die Zellstabilität und Proteinsynthese im Vordergrund, die zur Induktion der Apoptose führen können. Über 60° C erfolgt eine Koagulationsnekrose, bei Temperaturen von 90 bis 100° C karbonisiert das Gewebe.

Angewandt werden diese Verfahren bei Patienten, die aus den verschiedensten medizinischen Gründen inoperabel sind, die die Einwilligung zu einer Operation verweigern oder bei denen die bewährten Methoden wie Chemotherapie und Strahlenbehandlung den Verlauf nicht positiv beeinflussen [17-18]. Gerade für Patienten, die aus kardio-respiratorischen Gründen inoperabel sind, bieten diese Verfahren den Vorteil, dass sie in Lokalanästhesie durchgeführt werden können. Diese Therapieverfahren konnten unter anderem für die Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren bereits etabliert werden [19-21], während sie für die Anwendung bei Lungenmetastasen und Lungentumoren noch in den Kinderschuhen stecken. Angewendet werden vor allem die Radiofrequenzablation und die Laser-induzierte Thermotherapie (LITT), die wir genutzt haben.

1.2.1 Laser-induzierte Thermotherapie (LITT)

Bei der LITT wird kohärentes, monochromatisches Licht über flexible Lichtwellenleiter und geeignete Applikatorsysteme direkt mittels Punktion in den Tumor eingebracht. Dort kommt es durch die Absorption von Photonen zu einer deutlichen Temperaturerhöhung.

Als besonders geeignet haben sich Nd:YAG-Laser erwiesen, die aufgrund ihrer Wellenlänge von 1064 nm eine besonders hohe Eindringtiefe in biologisches Gewebe und gute Koagulationseigenschaften aufweisen. Die durchschnittliche Ausgangsleistung variiert von 5 bis 32 Watt, die Applikationszeit von 10 bis 45 Minuten.

Ein Problem stellt weiterhin das Monitoring dieser Verfahren in der Lunge da, das sich bisher auf indirekte morphologische Veränderungen, wie Milchglastrübung, beschränkt [22-24]. Die MRI-Thermometrie, die beim Monitoring von Lebertumoren einige Fortschritte gemacht hat [25-27], kann aufgrund der Eigenheiten von Lungengewebe (Luft-gefüllte Alveolen etc.) nicht verwendet werden. Ein Modell, das der klinischen Situation während einer thermischen Ablation möglichst nahekommt, ist deshalb wünschenswert.

Ein humanes ex-vivo Modell scheint in diesem Kontext gut geeignet, um die thermische Ablation zu testen und zu optimieren. Dabei kann es eine Zwischenstufe zwischen Experimenten in entnommenen tierischen Organen und der Anwendung am Menschen einnehmen. Das ex-vivo Modell [4], für das wir uns entschieden haben, erlaubt direkte, invasive Temperaturmessungen, die kostengünstig und bereits verfügbar sind. Vergleichbare Versuche sind am Menschen verständlicherweise nicht möglich.

1.3 Zielsetzung

Diese Arbeit dient der Evaluation der Laser-induzierten Thermotherapie im ex-vivo Lungenmodell.

Insbesondere sollten die folgenden vier Punkte untersucht werden:

1. Prinzipielle Durchführbarkeit der LITT im isolierten, humanen Lungenperfusionsmodell.
2. Temperaturentwicklung bei der Verwendung einer Laserfaser.
3. Einfluss einer zweiten Laserfaser auf die Temperaturentwicklung.
4. Einfluss des Gewebetypes auf die Temperaturentwicklung.

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum und Präparateauswahl

Das regionale Ethikkomitee hat den Versuchen zugestimmt.

Die Operation war in jedem Fall medizinisch indiziert und das Ausmaß ausschließlich durch die Krankheit bestimmt. Die Aufklärung über die Versuchsreihe erfolgte spätestens am Abend vor dem geplanten Eingriff. Das Einverständnis wurde schriftlich festgehalten.

Um die histologische Sicherung nicht zu gefährden, wurde vor dem Anschluss an das IHLP ein ausreichend großes Gewebestück aus dem Tumor entnommen. Dieses wurde in Formalin fixiert und anschließend in die Pathologie gebracht.

Dem Patienten entstand demnach kein Nachteil durch die Teilnahme an der Versuchsreihe.

Da kleinzellige Bronchialkarzinome primär mit einer Radiochemotherapie behandelt werden und Metastasen gewebeschonend ohne Rücksicht auf anatomische Grenzen reseziert werden, wurden ausschließlich nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome in die Versuchsreihe aufgenommen. Patienten mit infektiösen Erkrankungen wurden ausgeschlossen, um eine Kontamination des IHLPs zu vermeiden.

Insgesamt wurden 48 Lungenpräparate an das IHLP angeschlossen. Dabei handelte es sich um 41 Lobektomie- (85.4 %), 3 Bilobektomie- (6.3 %), und 4 Pneumonektomiepräparate (8.3 %)(Abb. 1). Der Durchmesser der resezierten Tumoren bewegte sich zwischen 1 und 12 cm mit einem Mittel von 4.5 cm.

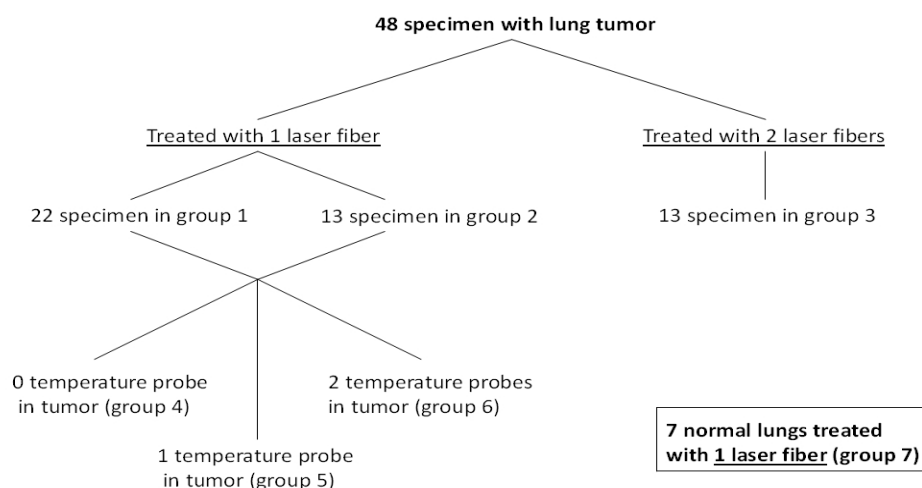


Abb. 1 Gruppeneinteilung

Die histologische Klassifizierung ergab 19 Adenokarzinome (39.5 %), 22 Plattenepithelkarzinome (45.8 %), 2 bronchoalveoläre Karzinome (4.2 %), 2 atypische Karzinoide (4.2 %) und 3 großzellige, undifferenzierte Karzinome (6.3 %).

In einem ersten Versuchsabschnitt, der 22 Lungenpräparate beinhaltete, wurde nur eine Laserfaser verwendet. Die Evaluation der Ergebnisse dieser Pilotstudie ergab nur unzureichende Temperaturentwicklungen. Um diese Ergebnisse zu verbessern, wurde ein zweiter Versuchsteil angeschlossen. Die Hypothese dieses Abschnittes war, dass die Verwendung einer zweiten Laserfaser die Temperaturen erhöhen würde. Dieser Versuchspart umfasste 26 Präparate, in denen abwechselnd 1 oder 2 Fasern verwendet wurden. Der Einsatz von 1 oder 2 Fasern war unabhängig von jeglichen Eigenschaften der Präparate.

Neben der Temperaturmessung wurden aus 14 Lungen der Gruppen 1 und 2 Gewebeproben entommen, um herauszufinden, wie viele der Temperaturmesssonden im Tumor positioniert worden waren (Gruppe 4: keine; Gruppe 5: eine; Gruppe 6: zwei; Abb. 1). Um eine mögliche Korrelation zwischen der Temperaturentwicklung in verschiedenen Geweben zu zeigen, wurden 7 Ablationen zusätzlich in nicht-tumortragendem Lungengewebe durchgeführt (Gruppe 7).

2.2 Das isolierte, humane Lungenperfusionsmodell (IHLP)

Unmittelbar nach der chirurgischen Entfernung wurde das Lungenpräparat ins Labor gebracht. Nach einer ersten makroskopischen Beurteilung und der Palpation des Tumors wurden Kanülen an die Hauptarterien und –bronchien genäht [Abb. 2].

Anschließend wurde das ex-vivo Model mit 1 bis 1,5 Liter einer Pufferlösung gefüllt, die täglich nach folgender Formel neu angesetzt wurde:

- ✓ 9,6 g Dulbecco's Phosphat Puffer Saline (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, P.O. 1120, 89552 Steinheim/Deutschland)
- ✓ 991,1 mg Glukose
- ✓ 367,5 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

pro Liter destilliertem Wasser.

Nachdem diese Vorbereitungen beendet waren, wurde ein angemessen großes Gewebestück vom Lungenpräparat entfernt, in Formalin fixiert und dann in die Pathologie gebracht, um die definitive pathologische Klassifikation des Tumors nicht zu gefährden. Es wurde darauf geachtet, dass die Ventilations- und Zirkulationseigenschaften des Präparates dadurch nicht beeinflusst wurden. Was im Falle zentraler Tumoren durchaus schwierig sein konnte. Falls es zur Beschädigung wichtiger Strukturen kam, wurde das Präparat ausgeschlossen (n=1).



Abb. 2 Lungenlappen im ex-vivo Modell; 1 – zwei Kanülen, die mit den zwei Hauptarterien verbunden sind, 2 – Tubus, der am Bronchus fixiert wurde. Das Perfusat verlässt die Lunge und wird anschließend im Auffangbehälter gesammelt bevor es durch die Rollerpumpen (nicht abgebildet) rezirkuliert.

Anschließend wurde die Kanüle, die über eine End-zu-End-Anastomose mit dem Bronchus verbunden worden war, mit einer manuellen Beatmungshilfe (Ambubag, Rosien Medizintechnik, 49074 Osnabrück/Deutschland) verbunden, um die Atelektasen zu lösen. Nach einigen Beatmungszyklen wurde das Lungenpräparat an das Beatmungsgerät (Dräger – UV1, Dräger Werke AG, Lübeck/Deutschland) angeschlossen. Das Bedienelement des Beatmungsgerätes erlaubt die Veränderung des pO_2 , der Beatmungsfrequenz, des Beatmungsvolumens, des Beatmungsdruckes, der Relation zwischen Ein- und Ausatmung und die Wahl eines positiven endexpiratorischen Druckes.

Die Kanülen, die über eine Tabaksbeutelnaht an den Hauptarterien des Lungenpräparates fixiert waren, wurden mit einem System aus Rollerpumpen verbunden. Die Umdrehungen pro Minute konnten bei jeder Pumpe separat eingestellt werden. Auf diesem Wege konnte das Perfusionsausmaß pro Minute verändert werden.

Die mit den Arterien verbundenen Kanülen transportierten die Pufferlösung zum Präparat. Die Lösung wurde während der Passage durch ein Wasserbad auf 37°C erwärmt. Nachdem die Lösung den Lappen passiert hatte, verließ sie ihn über die offen gelassenen Venen, wurde in einem Behälter gesammelt und dann durch den negativen Druck, der durch die Rollerpumpen verursacht

wurde, wieder in die Zirkulation gesaugt. Eine Luftfalle und ein Membranoxigenator waren zudem in das Perfusionssystem eingebaut. Der Oxigenator erlaubte den Zustrom von CO₂ in das System. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung des ex-vivo Modells.

Nach der Verbindung des Lungenpräparates mit dem IHLP wurden die respiratorischen Parameter eingestellt. Zunächst geschah dies ausschließlich aufgrund des makroskopischen Eindrucks. Die Umdrehungen der Rollerpumpen wurden auf ein Level eingestellt, das hoch genug war, um eine Austrocknung zu verhindern und niedrig genug, um eine rasche Ödembildung zu vermeiden.

Nach 5 minütiger Anpassungsphase wurde eine Blutgasanalyse durchgeführt. Entsprechend der Ergebnisse wurden die Einstellungen des IHLPs angepasst. Insbesondere der pH-Wert und der pCO₂ mussten regelmäßig nachjustiert werden. Wenn der pCO₂ unter 35 mm Hg fiel oder der pH über 7,6 anstieg, wurde über den in das Perfusionssystem eingebauten Membranoxigenator CO₂ zugeführt. Wenn der pH-Wert unter 7,35 fiel, wurde dem System Bikarbonat zugeführt. Nach der Korrektur der Einstellungen wurde eine weitere Blutgasanalyse durchgeführt und, falls diese im festgelegten Rahmen blieb, wurde alle 30 Minuten eine erneute Blutgasanalyse durchgeführt. Der Sauerstoff-Partialdruck wurde zwischen 80 und 120 mm Hg gehalten.

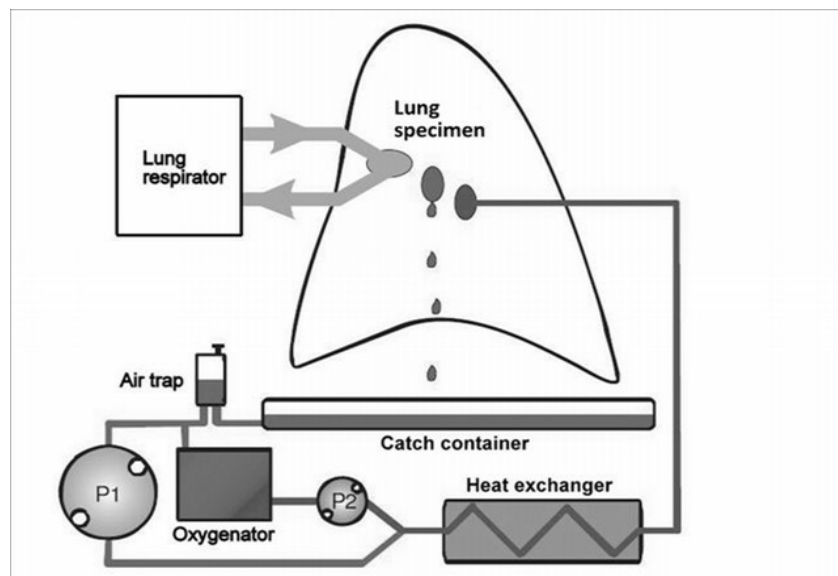


Abb. 3 Diagramm des ex-vivo Modells. Das Lungenpräparat wird mit dem Beatmungsgerät verbunden und ein System aus Rollerpumpen transportiert erwärmtes Perfusat zu den Hauptarterien. Das Perfusat verlässt das Präparat über die offen gelassenen Venen, wird aufgefangen und wieder der Zirkulation zugeführt.

2.3 Laserprotokoll

Nach Schaffung einer stabilen, nahezu physiologischen Umgebung, wurden die Laserapplikatoren

und die Temperaturmesssonden im Tumor- und umgebenden Lungengewebe positioniert. Für die Experimente wurde ein distal offener 5.5-French miniaturisierter Laserapplikator verwendet (Monocath®, Trumpf, Umkirch/Deutschland), der hauptsächlich aus einer 5.5-French Teflonkanüle bestand. Die Platzierung der Laserfasern begann damit, einen Titanmandrin in die Teflonkanüle einzuführen. Anschließend wurde der Tumor palpiert und die Laserapplikatoren wurden manuell eingeführt. Anschließend wurden die Temperaturmesssonden platziert (Thermosonden, B+B Thermotechnologie, Donaueschingen/Deutschland und ein digitaler 4-Kanal-Daten-Logger 309/K204, Conrad Elektronik, Hirschau/Deutschland). Eine schematische Darstellung der Positionen der Applikatoren und der Temperaturmesssonden zeigt Abbildung 4.

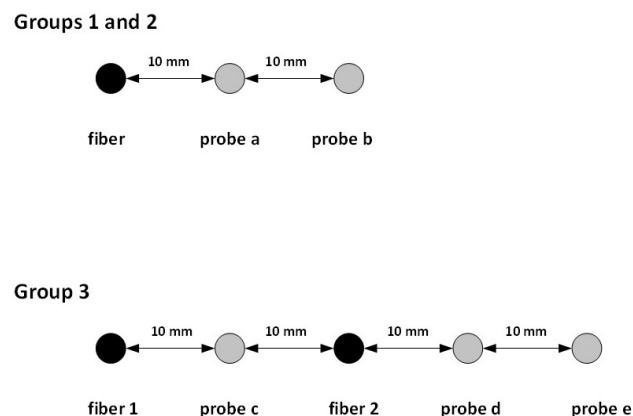


Abb. 4 a – Anordnung der Laserfaser und der Temperatursonden in den Experimenten mit 1 Laserfaser; b – Anordnung der Laserfasern und der Temperatursonden in den Experimenten mit 2 Laserfasern.

Nach manueller Kontrolle der korrekten Lage der Laserapplikatoren, wurde der Titanmandrin durch die Laserfaser ersetzt. Diese wurde mit einem Neodymium:Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Nd:YAG, Trumpf TT YAG 80, Trumpf, Umkirch/Deutschland) mit einer Wellenlänge von 1064 nm verbunden. Dieser Laser wird auch in unserer klinischen Anwendung genutzt. Vor dem Einführen der Laserfaser in die Teflonkanüle wurde die Funktionsfähigkeit mithilfe des Pilotlichtes geprüft. Die Laserfaser hat eine Diffusorspitze mit einer Länge von 2.5 cm und einem Durchmesser von 0.9 mm (Microdome®, Trumpf, Umkirch/Deutschland).

Der Laserapplikator hat zudem einen Anschluss für eine Infusionsleitung, die eine ausreichende Kühlung der Laserfaser mit 0.9%iger NaCl-Lösung (80 ml/h) sicherstellt.

In den Fällen, in denen zwei Laserfasern verwendet wurden, wurde ein Zwei-Wege-Strahl-Spalter (Typ TT SWITCH 2, Trumpf Medizin Systeme GmbH + Co. KG, Umkirch/Deutschland) zwischen Laser und Laserfasern zwischengeschaltet.

Die Laserablation wurde mit 8 Watt pro Laserfaser begonnen und um 2 Watt pro Faser und Minute erhöht bis entweder die Zieltemperatur von 60°C oder 20 Watt erreicht wurden. Die Zieltemperatur wurde dabei nicht mit dem Ziel der kompletten Ablation des Tumors, sondern vielmehr mit dem Ziel der kontinuierlichen Temperaturentwicklung bei vertretbarem Risiko der Karbonisation gewählt. Die Energie, die gebraucht wurde um wenigstens 60°C zu erreichen, wurde anschließend unabhängig von der weiteren Temperaturentwicklung für 20 min aufrecht erhalten. Die Temperatur wurde während der Ablation an jeder Temperatursonde alle 5 Sekunden gemessen.

Nach dem Ende der Laserablation wurden die Lungenproben entlang der Einstichrichtung der Laserfasern und der Temperaturmesssonden aufgeschnitten. Dieses Vorgehen erlaubte es uns unter anderem retrospektiv die richtige Positionierung der Fasern und Sonden zu kontrollieren. Kein Präparat musste aufgrund falscher Positionierung der Sonden verworfen werden.

Die Laserablationen in den Gruppen 4 bis 7 wurden ebenfalls nach dem oben beschriebenen Protokoll durchgeführt. Allerdings wurde die Laserablation bereits nach 10 min über 60°C beendet, da das Hauptinteresse in dieser Gruppe auf dem Anstieg der Temperatur als ein möglicher vom Gewebe abhängiger Faktor lag.

2.4 Temperaturmessungen

Die Temperaturmesssonden (Thermoelemente, B+B Thermotechnologie, Donaueschingen/Deutschland und Digitaler 4-Kanal Data Logger 309/K204, Conrad Elektronik, Hirschau/Deutschland) wurden entsprechend Abbildung 4 positioniert. Das Messverfahren beruhte dabei auf der Veränderung des temperaturabhängigen Kontaktpotenzials.

Um einen reproduzierbaren Abstand von 10 mm zwischen der Laserfaser und dem ersten Thermoelement sowie den einzelnen Thermoelementen zu gewährleisten, wurde ein Abstandshalter aus Plexiglas angefertigt (Abb. 5).

Während der Laserung wurde alle 5 s an allen Messpunkten die Temperatur aufgezeichnet.

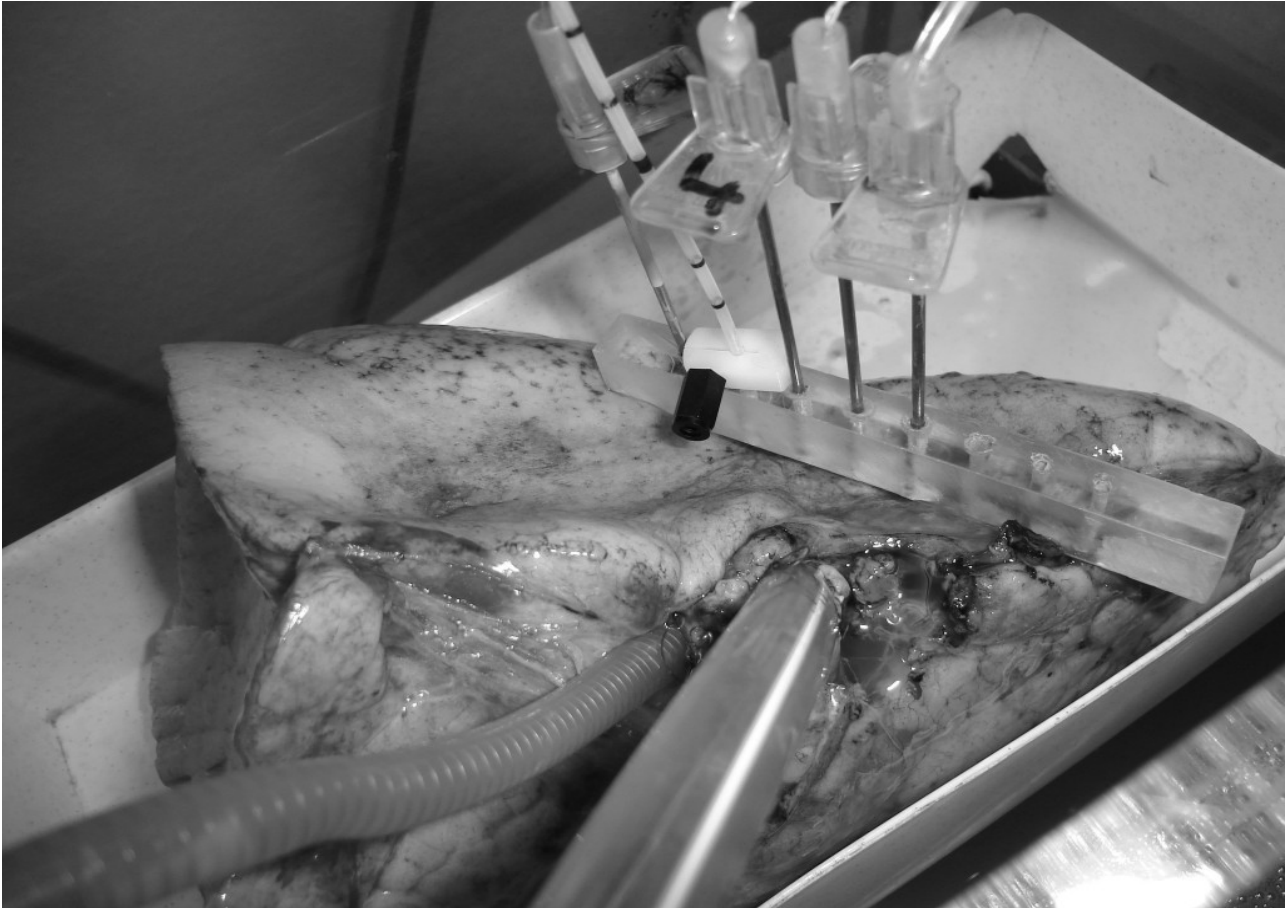


Abb. 5 Abstandshalter aus Plexiglas mit positionierter Laserfaser und 3 Temperaturmesssonden

2.5 Statistische Auswertung

Alle gemessenen Daten wurden mithilfe der Mittelwerte sowie der Standardabweichung ausgewertet.

Nicht-parametrische statistische Auswertung (Wilcoxon-Test) wurde mithilfe gebräuchlicher Statistiksoftware (SPSS) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse mit einer Laserfaser (Gruppe 1)

22 Lungenproben gehören der Gruppe 1 an und wurden mit einer Laserfaser behandelt (Abb. 1). Davon enthielten 12 ein Adenokarzinom (54.6 %), sieben ein Plattenepithelkarzinom (31.8 %), zwei ein atypisches Karzinoid (9.1 %) und eine ein bronchoalveoläres Karzinom (4.5 %)

Die Temperaturentwicklung in einem Abstand von 10 mm von der Laserfaser (Sonde a) zeigte einen asymptotischen Verlauf bei Näherung an 70°C (Abb. 6a). Die ansteigende Wattzahl, die zu Beginn zugeführt wurde, verursachte zunächst einen steilen Anstieg. Ab 65°C flacht sich die Kurve merklich ab und erreicht bei etwa 70°C schließlich ein Plateau, bevor in den letzten 5 Minuten der Laserablation ein geringer Temperaturabfall auftritt.

Die Endtemperatur, die nach 30minütiger Laserablation erreicht wurde, lag bei $61 \pm 17^\circ\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $59 \pm 14^\circ\text{C}$. Die Zieltemperatur von 60°C wurde im Schnitt nach 9 min erreicht. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $3.0^\circ\text{C}/\text{min}$.

Die Temperaturentwicklung in 20 mm Entfernung von der Laserfaser (Sonde b; Abb. 6a) zeigte ebenfalls einen asymptotischen Trend. Die Asymptote verlief mit Näherung an die 50°C jedoch auf einem deutlich niedrigeren Level. Die Endtemperatur nach 30minütiger Laserablation lag bei $47 \pm 11^\circ\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $42 \pm 9^\circ\text{C}$. Die Zieltemperatur von 60°C wurde nur in 3 der 22 Laserablationen erreicht (13.6 %). Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $1.1^\circ\text{C}/\text{min}$.

3.2 Ergebnisse des zweiten Experimentenabschnittes

3.2.1 Ergebnisse mit einer Laserfaser (Gruppe 2)

13 Lungenproben gehören der Gruppe 2 an und wurden mit einer Laserfaser behandelt (Abb. 1). Davon enthielten zwei ein Adenokarzinom (15.4 %), neun ein Plattenepithelkarzinom (69.2 %), eine ein bronchoalveoläres Karzinom (7.7 %) und eine ein undifferenziertes, großzelliges Karzinom (7.7 %)

Die Temperaturentwicklungen an beiden Temperaturmesssonden wiesen asymptotische Verläufe auf (Abb. 6b).

Die Endtemperatur, die nach 30minütiger Laserablation an Sonde a (10 mm Entfernung von der

Laserfaser) erreicht wurde, lag bei $74 \pm 11^{\circ}\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $59 \pm 12^{\circ}\text{C}$. Die Zieltemperatur von 60°C wurde im Schnitt nach 13 min erreicht. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $2.3^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Die Endtemperatur, die nach 30minütiger Laserablation an Sonde b (20 mm Entfernung von der Laserfaser) erreicht wurde, lag bei $49 \pm 9^{\circ}\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $40 \pm 8^{\circ}\text{C}$. Die Zieltemperatur von 60°C wurde nur in 1 der 13 Laserablationen erreicht (7.7 %). Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $0.7^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

3.2.2 Ergebnisse mit zwei Laserfasern (Gruppe 3)

13 Lungenproben gehören der Gruppe 3 an und wurden mit zwei Laserfasern behandelt (Abb. 1). Davon enthielten fünf ein Adenokarzinom (38.5 %), sechs ein Plattenepithelkarzinom (46.2 %) und zwei ein nicht-differenziertes, großzelliges Karzinom (15.3 %)

Die Temperaturmesssonde c wurde mittig zwischen den beiden Laserfasern positioniert. Zu beiden Laserfasern hatte sie einen Abstand von 10 mm. Die Endtemperatur, die nach 30minütiger Laserablation an dieser Sonde erreicht wurde, lag bei $93 \pm 7^{\circ}\text{C}$ (Abb. 6c). Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $79 \pm 13^{\circ}\text{C}$. Die Zieltemperatur von 60°C wurde in allen Experimenten erreicht und im Schnitt nach 5 min überschritten. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $4.9^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Die Temperatur an Sonde d (Abb. 6c), die eine Entfernung von 10 mm zur ersten und 30 mm zur zweiten Laserfaser aufwies, stieg asymptotisch auf $76 \pm 19^{\circ}\text{C}$ nach 30minütiger Laserablation an. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $66 \pm 19^{\circ}\text{C}$. Die Zieltemperatur von 60°C wurde in 10 der 13 Experimente erreicht (76.9 %). Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $3.8^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Deutlich niedrigere Temperaturen wurden an Sonde e (Abb. 6c) gemessen, die eine Entfernung von 20 mm zur ersten und 40 mm zur zweiten Laserfaser aufwies. Die Endtemperatur, die nach 30minütiger Laserablation an dieser Sonde erreicht wurde, lag bei $65 \pm 19^{\circ}\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $59 \pm 18^{\circ}\text{C}$. Die Zieltemperatur von 60°C wurde im Schnitt nach 14 min erreicht. In lediglich 3 Fällen (23.1 %) wurde die Zieltemperatur verfehlt. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $2.4^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

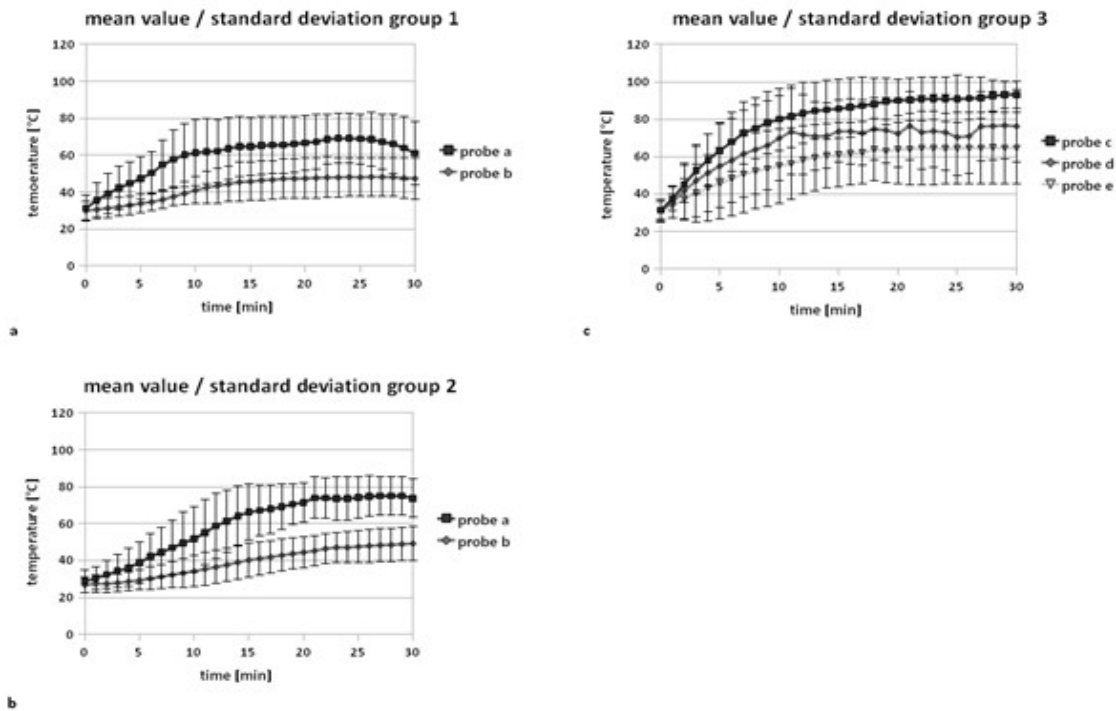


Abb. 6 Durchschnittstemperatur und Standardabweichung an den Temperatursonden a und b bzw. c, d und e während der Gruppe 1- (6a), Gruppe 2- (6b) und Gruppe 3-Experimente (6c); die Zeit in Minuten ist auf der x-Achse aufgetragen und die Temperatur in °C auf der y-Achse.

Abb. 6a demonstriert den asymptotischen Temperaturverlauf bei der Nutzung einer Laserfaser (Gruppe 1). Die Endtemperatur, die nach 30minütiger Laserablation erreicht wurde, lag bei $61 \pm 17^\circ\text{C}$ an Sonde a und bei $47 \pm 11^\circ\text{C}$ an Sonde b. Die Zieltemperatur von 60°C wurde an Sonde a durchschnittlich nach 9 min erreicht. An Sonde b wurde sie nur in 3 der 22 Experimente überschritten. Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $3.0^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde a) bzw. $1.1^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde b).

Abb. 6b demonstriert den asymptotischen Temperaturverlauf bei der Nutzung einer Laserfaser (Gruppe 2). Die Endtemperatur lag bei $74 \pm 11^\circ\text{C}$ an Sonde a und bei $49 \pm 9^\circ\text{C}$ an Sonde b. Die Zieltemperatur von 60°C wurde an Sonde a durchschnittlich nach 13 min erreicht. An Sonde b wurde sie nur in 1 der 23 Experimente überschritten. Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $2.3^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde a) bzw. $0.7^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde b).

Abb. 6c demonstriert den asymptotischen Temperaturverlauf bei der Nutzung von zwei Laserfasern (Gruppe 3). Die Endtemperatur lag bei $93 \pm 7^\circ\text{C}$ an Sonde c, bei $76 \pm 19^\circ\text{C}$ an Sonde d und bei $59 \pm 18^\circ\text{C}$ an Sonde e. Die Zieltemperatur von 60°C wurde an Sonde c durchschnittlich nach 5 min erreicht. An den Sonden d und e wurde sie in 10 der 23 Experimente überschritten. Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $4.9^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde c), $3.8^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde d) bzw. $2.4^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde e).

3.3 Ergebnisse des dritten Experimentenabschnittes

3.3.1 Ergebnisse der Gruppe, in der keine Temperaturmesssonde im Tumor platziert war (Gr. 4)

Diese Gruppe beinhaltete 4 Lungenproben (Abb. 1). Drei von diesen enthielten ein Adenokarzinom (75 %) und eine ein atypisches Karzinom (25 %). Die Endtemperatur, die nach 20minütiger Laserablation an Sonde a (10 mm Entfernung von der Laserfaser; Abb. 7a) erreicht wurde, lag bei $79 \pm 6^{\circ}\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $64 \pm 9^{\circ}\text{C}$. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $5.3^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Die Endtemperatur, die nach 20minütiger Laserablation an Sonde b (20 mm Entfernung von der Laserfaser) erreicht wurde, lag bei $49 \pm 13^{\circ}\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $40 \pm 8^{\circ}\text{C}$. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $1.9^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

3.3.2 Ergebnisse der Gruppe, in der eine Temperaturmesssonde im Tumor platziert war (Gr. 5)

Diese Gruppe beinhaltete 3 Lungenproben (Abb. 1). Zwei von diesen enthielten ein Adenokarzinom (67 %) und eine Plattenepithelkarzinom (33 %). Die Endtemperatur, die nach 20minütiger Laserablation an Sonde a (10 mm Entfernung von der Laserfaser; Abb. 7b) erreicht wurde, lag bei $56 \pm 17^{\circ}\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $50 \pm 15^{\circ}\text{C}$. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $2.8^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Die Endtemperatur, die nach 20minütiger Laserablation an Sonde b (20 mm Entfernung von der Laserfaser) erreicht wurde, lag bei $35 \pm 13^{\circ}\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $39 \pm 7^{\circ}\text{C}$. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $0.9^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

3.3.3 Ergebnisse der Gruppe, in der zwei Temperaturmesssonden im Tumor platziert waren (Gr. 6)

Diese Gruppe beinhaltete 7 Lungenproben (Abb. 1). Drei von diesen enthielten ein Plattenepithelkarzinom (42.8 %), zwei ein Adenokarzinom (28.6 %), eine ein bronchoalveoläres Karzinom (14.3 %) und eine ein nicht-differenziertes, großzelliges Karzinom (14.3 %).

Die Endtemperatur, die nach 20minütiger Laserablation an Sonde a (10 mm Entfernung von der Laserfaser; Abb. 7c) erreicht wurde, lag bei $72 \pm 14^{\circ}\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation

gemittelte Temperatur lag bei $58 \pm 13^{\circ}\text{C}$. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $4.1^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Die Endtemperatur, die nach 20minütiger Laserablation an Sonde b (20 mm Entfernung von der Laserfaser) erreicht wurde, lag bei $47 \pm 7^{\circ}\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $36 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $1.1^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

3.3.4 Ergebnisse in nicht-tumortragender Lunge (Gr. 7)

Diese Gruppe umfasst 7 Proben (Abb. 1).

Die Temperaturentwicklung in einem Abstand von 10 mm von der Laserfaser (Sonde a) zeigte einen asymptotischen Verlauf bei Näherung an 75°C (Abb. 7d).

Die Endtemperatur, die nach 20minütiger Laserablation erreicht wurde, lag bei $77 \pm 15^{\circ}\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $66 \pm 17^{\circ}\text{C}$. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $4.6^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Die Temperaturentwicklung in 20 mm Entfernung von der Laserfaser (Sonde b; Abb. 7d) zeigte ebenfalls einen asymptotischen Trend. Die Asymptote verlief mit Näherung an 50°C jedoch auf einem deutlich niedrigeren Level. Die Endtemperatur nach 20minütiger Laserablation lag bei $49 \pm 11^{\circ}\text{C}$. Die über die gesamte Laserablation gemittelte Temperatur lag bei $41 \pm 11^{\circ}\text{C}$. Der Anstieg der Kurve zwischen Minute 0 und 10 war $2.0^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

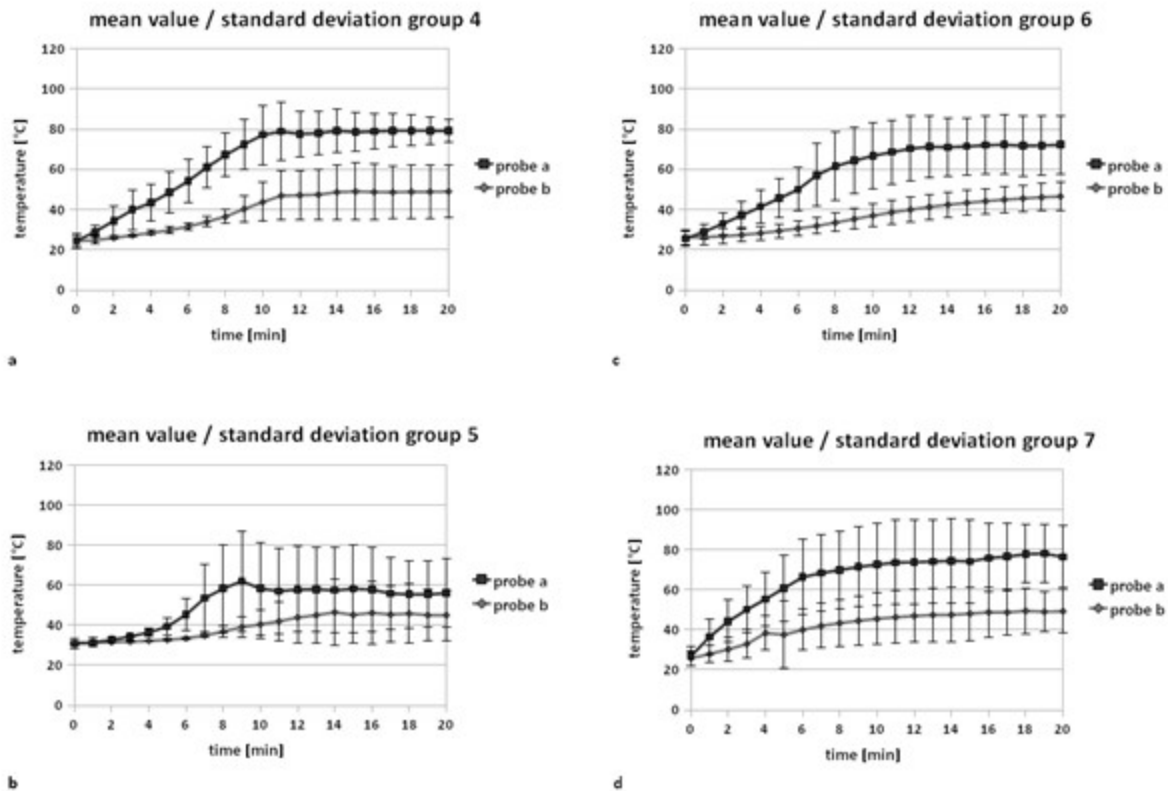


Abb. 7 Durchschnittstemperatur und Standardabweichung an den Temperatursonden a und b während der Gruppe 4- (7a), Gruppe 5- (7b), Gruppe 6- (7c) und Gruppe 8-Experimente (7d); die Zeit in Minuten ist auf der x-Achse aufgetragen und die Temperatur in °C auf der y-Achse.

Abb. 7a demonstriert den Temperaturverlauf in der Gruppe, in der keine Temperaturmesssonde im Tumor platziert war. Die Endtemperatur, die nach 20minütiger Laserablation erreicht wurde, lag bei $79 \pm 6^\circ\text{C}$ an Sonde a und bei $49 \pm 13^\circ\text{C}$ an Sonde b. Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $5.3^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde a) bzw. $1.9^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde b).

Abb. 7b demonstriert den Temperaturverlauf in der Gruppe, in der eine Temperaturmesssonde im Tumor platziert war. Die Endtemperatur lag bei $56 \pm 17^\circ\text{C}$ an Sonde a und bei $35 \pm 13^\circ\text{C}$ an Sonde b. Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $2.8^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde a) bzw. $0.9^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde b).

Abb. 7c demonstriert den Temperaturverlauf in der Gruppe, in der zwei Temperaturmesssonden im Tumor platziert war. Die Endtemperatur lag bei $72 \pm 14^\circ\text{C}$ an Sonde a und bei $47 \pm 7^\circ\text{C}$ an Sonde b. Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $4.1^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde a) bzw. $1.1^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde b).

Abb. 7d demonstriert den Temperaturverlauf in nicht-tumortragendem Lungengewebe. Die Endtemperatur lag bei $77 \pm 15^\circ\text{C}$ an Sonde a und bei $49 \pm 11^\circ\text{C}$ an Sonde b. Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $4.6^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde a) bzw. $2.0^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde b).

4. Diskussion

4.1 Haupteckkenntnisse dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit sollte im Kontext der Grundlagenforschung gesehen werden. Im Gegensatz zur Ablation von Lebertumoren, steckt die Ablation von Lungentumoren noch in den Kinderschuhen und wird erst in wenigen Zentren durchgeführt. Ein großer Nachteil gegenüber der Leberablation stellt dabei die Tatsache dar, dass es in der Lunge bisher keine on-line Thermometrie gibt. Grundsätzliche Fragen zur Temperaturverläufen und Gewebereaktionen sind bisher unbeantwortet geblieben bzw. wurden durch CT-morphologische Veränderungen abgeschätzt [22-24]. Um etwas Licht ins Dunkel zu bringen, wurde in dieser Arbeit auf ein kostengünstiges, direktes Temperaturmessverfahren zurückgegriffen. Mithilfe dieses Weges wurde bewiesen, dass der Einsatz einer zweiten Faser die erreichten Temperaturen statistisch signifikant erhöht. Zudem legen unsere Versuche die Schlussfolgerung nahe, dass unterschiedliche Gewebe weniger Einfluss auf die Temperaturentwicklung zu haben scheinen als bisher angenommen [28].

Die zweite Haupteckkenntnis dieser Arbeit ist, dass das IHLP gut geeignet ist, die LITT oder andere Thermoablationsverfahren zu testen. Das Modell erlaubt es die Lunge für etwa 6-8 Stunden unter annähernd physiologischen Bedingungen zu halten. Experimente, die diesen Zeitrahmen nicht überschreiten, sind mit dem Modell gut zu realisieren.

4.2 Material und Methoden

4.2.1 Das IHLP

Wie im vorangehenden Absatz angedeutet, eignet sich das IHLP um zeitlich begrenzte Versuche an perfundierten und ventilierten Lungen durchzuführen. Neben einigen Vorteilen, die sich unter anderem auf die bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse auf in-vivo Versuche und die direkte, invasive Temperaturmessungen mit einer kostengünstigen und bereits verfügbaren Technik beziehen, zeigten sich im Laufe unserer Versuche jedoch auch einige Nachteile. Der Hauptnachteil besteht darin, dass das Modell um annähernd physiologische Bedingungen zu schaffen, einer ständigen Überwachung und Neujustierung unterworfen werden muss. Einige Präparate ließen sich zudem aufgrund innerer und äußerer Ursachen wie zum Beispiel einer langen Anschlusszeit nur schlecht ventilieren oder perfundieren, sodass diese verworfen werden mussten. Die zeitliche Begrenzung auf 6-8 Stunden war für unseren Versuchsaufbau nicht limitierend. Bei weiterführenden Experimenten, insbesondere zur Gewinnung von aussagekräftigen histologischen Proben, könnte sich dies allerdings als Problem herausstellen.

4.2.2 Temperaturmessungen

Der große Vorteil in unserem Ansatz der Messung bestand, wie bereits erwähnt, in der direkten, invasiven Möglichkeit zu Temperaturmessungen mit einer kostengünstigen und bereits verfügbaren Technik. Die Anwendung und Platzierung unterlag jedoch einigen Schwierigkeiten, von denen die wichtigsten im Folgenden besprochen werden.

Die Temperaturmesssonden wurden aus Gründen der Reproduzierbarkeit mithilfe eines Abstandshalters platziert. Ein unterschiedlicher horizontaler Abstand zwischen den Sonden bzw. zur Laserfaser wurde somit als beeinflussender Faktor ausgeschlossen.

Die Eindringtiefe ins Gewebe wurde mittels Palpation justiert. Aufgrund der Gewebeübergänge zwischen Tumor und Lungengewebe und den atemabhängigen Bewegungen des Präparates war eine einheitliche Höhe der Sonden und der Faser schwierig zu bewerkstelligen. Die Schnitte, die im Anschluss an die Versuche gemacht wurden, zeigten jedoch, dass die Unterschiede in der Eindringtiefe im Millimeterbereich lagen und damit vernachlässigbar waren.

Ein weiterer zu bedenkender Fakt war, dass die Temperaturmesssonden in einer Metallkanüle fixiert worden waren, um die Einbringung ins Gewebe zu ermöglichen. Durch die Tatsache, dass Metall ein guter Wärmeleiter ist, muss davon ausgegangen werden, dass eine Abgabe der Wärme vom umliegenden Gewebe an die Metallkanüle stattgefunden hat und somit die gemessenen Temperaturen eventuell überhöht waren. Da die Kontaktfläche zwischen Metallkanüle und Gewebe jedoch gering war, wurde auch dieser Gedanke als vernachlässigbar eingestuft.

4.2.3 Laserablation

Das Laserprotokoll sah eine kontinuierliche Wattzahlsteigerung bis zur Erreichung der Zieltemperatur von 60°C vor. Wir wählten dieses Vorgehen aufgrund der Überlegung, dass bei einem langsamen Anstieg der Wattzahl die Gefahr der Karbonisation vermindert wird.

Dieses Protokoll hatte den Vorteil, dass in gewissem Umfang eine Anpassung an die Heterogenität der Lungenpräparate möglich war. Da eine Zieltemperatur anstelle einer Zielt wattzahl benannt wurde, konnte auf die unterschiedlichen Temperaturverläufe eingegangen werden. Durch dieses individuelle Vorgehen wurde die Vergleichbarkeit der Präparateauswahl, die in bezug auf Größe, Subtyp etc. sehr unterschiedlich war, verbessert. Die Reproduzierbarkeit und Vorhersagbarkeit jedoch verschlechtert.

4.3 Temperaturverläufe

Die Temperaturmessungen ergaben, dass eine simultane Verwendung zweier Fasern die Temperaturen zwischen beiden Fasern erhöht (Abb. 8). Die höchsten Temperaturen wurden dabei an der Sonde gemessen, die mittig zwischen den beiden Laserfasern lag. Der Unterschied dieser Temperaturmesssonde zu einer 10 mm von der Laserfaser entfernt liegenden Sonde in den 1-Laserfaser-Versuchen war signifikant (Abb. 8a; $p < 0.05$). Der Vergleich der Sonden a und d, die beide jeweils 10 mm von der Laserfaser entfernt lagen, ergab im Anstieg deutlich Unterschiede. Die erreichte Endtemperatur wurde durch eine simultan in 30 mm von der Sonde entfernt betriebene zweite Laserfaser nicht statistisch signifikant beeinflusst (Abb. 8b). In einer Entfernung von 20 mm zu den Laserfasern treten hingegen wieder statistisch signifikante Unterschiede zwischen der 1- und 2-Laserfaser-Versuche auf (Abb. 8c; $p < 0.05$). Deutlich zeigt sich dies darin, dass in der Gruppe, in der zwei Laserfasern verwandt wurden, die Zieltemperatur in 10 von 13 Fällen erreicht wurde, während dieses Ziel in der Gruppe mit nur einer Laserfasern nur in einem von 13 Fällen erreicht wurde. Für die klinische Anwendung lässt sich daraus ableiten, dass es Sinn macht in der Peripherie großer Tumoren weitere Applikatoren zu verwenden, auch wenn die Positionierung mehrerer Applikatoren das Risiko der Tumorverschleppung erhöht [29-30].

Die Berechnung des Anstiegs ergab ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen der 1- und 2-Laserfaser-Gruppe. Wurde nur eine Laserfaser verwendet, zeigten sich deutlich flachere Anstiege ($3.0^{\circ}\text{C}/\text{min}$ und $2.3^{\circ}\text{C}/\text{min}$ an Sonde a sowie $1.1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ und $0.7^{\circ}\text{C}/\text{min}$ an Sonde b) als mit 2 Laserfasern ($4.9^{\circ}\text{C}/\text{min}$ an Sonde c, $3.8^{\circ}\text{C}/\text{min}$ an Sonde d und $2.4^{\circ}\text{C}/\text{min}$ an Sonde e).

Die Resultate des zweiten Abschnitts der Experimente legen die Vermutung nahe, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Temperaturentwicklung in nicht-tumortragender Lunge und Tumorgewebe gibt (Abb. 9). Dieses Fazit wird jedoch von der nur geringen Probenzahl limitiert. In einer Entfernung von 10 mm betrug der gemittelte Temperatur nach 20 min $72 \pm 14^{\circ}\text{C}$ (Tumor; Gruppe 6) vs. $77 \pm 15^{\circ}\text{C}$ (nicht-tumortragende Lunge; Gruppe 7; $p = 0,24$) und in einer Entfernung von 20 mm $47 \pm 7^{\circ}\text{C}$ (Tumor; Gruppe 6) vs. $49 \pm 11^{\circ}\text{C}$ (nicht-tumortragende Lunge; Gruppe 7; $p = 0,18$). Möglicherweise ist eine Entfernung von 20 mm zu gering, um den vermuteten isolierenden Effekt der Lungengewebes zu beobachten [28].

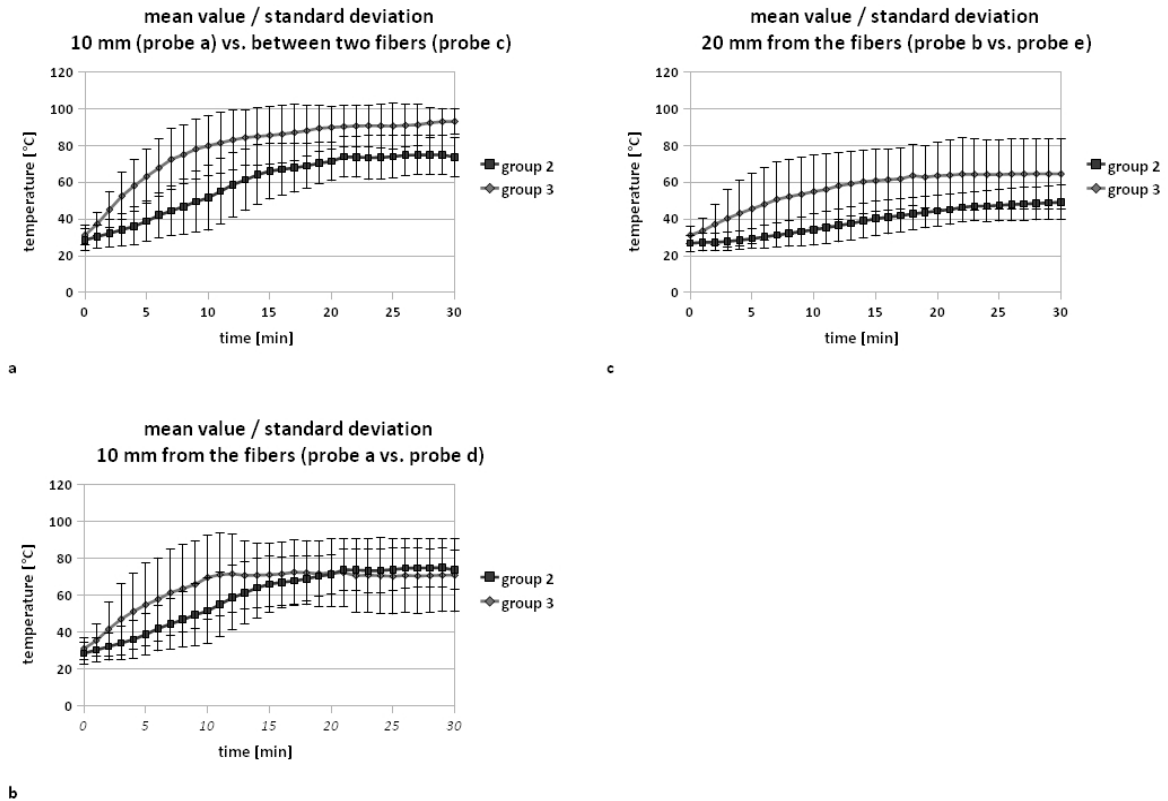
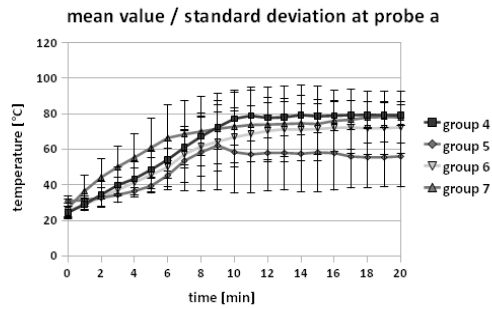


Abb. 8 Durchschnittstemperatur und Standardabweichung an den Temperatursonden a und c (8a), b und d (8b) und a und d (8c) während der Gruppe 2- und Gruppe 3-Experimente; die Zeit in Minuten ist auf der x-Achse aufgetragen und die Temperatur in °C auf der y-Achse.

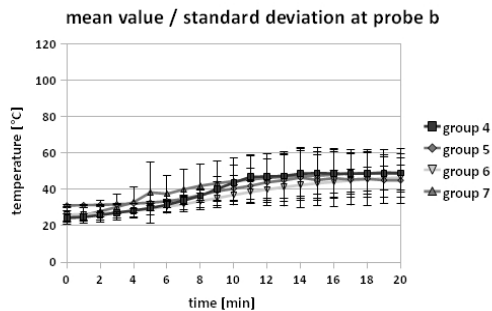
Abb. 8a vergleicht den Temperaturverlauf an Messsonde a (10 mm von 1 verwendeten Laserfaser entfernt) mit dem an Messsonde c (mittig zwischen 2 Laserfasern, 10 mm von jeder Faser entfernt). Die Endtemperatur an Sonde a lag bei $74 \pm 11^\circ\text{C}$ und bei $93 \pm 7^\circ\text{C}$ an Sonde c ($p < 0.05$). Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $2.3^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde a) bzw. $4.9^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde c).

Abb. 8b vergleicht den Temperaturverlauf an Messsonde a (10 mm von 1 verwendeten Laserfaser entfernt) mit dem an Messsonde d (10 mm von einer und 30 mm von der anderen Laserfaser entfernt). Die Endtemperatur an Sonde a lag bei $74 \pm 11^\circ\text{C}$ und bei $76 \pm 19^\circ\text{C}$ an Sonde d ($p > 0.05$). Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $2.3^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde a) bzw. $3.8^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde d).

Abb. 8c vergleicht den Temperaturverlauf an Messsonde b (20 mm von 1 verwendeten Laserfaser entfernt) mit dem an Messsonde e (20 mm von einer und 40 mm von der anderen Laserfaser entfernt). Die Endtemperatur lag bei $49 \pm 9^\circ\text{C}$ an Sonde b und $59 \pm 18^\circ\text{C}$ an Sonde e ($p < 0.05$). Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $0.7^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde b) bzw. $2.4^\circ\text{C}/\text{min}$ (Sonde e).



a



b

Abb. 9 Vergleich der Durchschnittstemperatur mit Standardabweichung an den Sonden a (9a) und b (9b) in den Gruppen 4, 5, 6 und 7; die Zeit in Minuten ist auf der x-Achse aufgetragen und die Temperatur in °C auf der y-Achse.

Abb. 9a demonstriert den Temperaturverlauf an Sonde a in den einzelnen Gruppen. Die Endtemperatur, die nach 20minütiger Laserablation erreicht wurde, lag bei $79 \pm 6^\circ\text{C}$ in Gruppe 4, $56 \pm 17^\circ\text{C}$ in Gruppe 5, $72 \pm 14^\circ\text{C}$ in Gruppe 6 und $72 \pm 14^\circ\text{C}$ in Gruppe 7 ($p>0.05$). Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $5.3^\circ\text{C}/\text{min}$ (Gr. 4), $2.8^\circ\text{C}/\text{min}$ (Gr. 5), $4.1^\circ\text{C}/\text{min}$ (Gr. 6) und $4.6^\circ\text{C}/\text{min}$ (Gr. 7).

Abb. 9b demonstriert den Temperaturverlauf an Sonde b in den einzelnen Gruppen. Die Endtemperatur, die nach 20minütiger Laserablation erreicht wurde, lag bei $49 \pm 13^\circ\text{C}$ in Gruppe 4, $35 \pm 13^\circ\text{C}$ in Gruppe 5, $47 \pm 7^\circ\text{C}$ in Gruppe 6 und $49 \pm 11^\circ\text{C}$ in Gruppe 7 ($p>0.05$). Der Anstieg zwischen Minute 0 und 10 betrug $1.9^\circ\text{C}/\text{min}$ (Gr. 4), $0.9^\circ\text{C}/\text{min}$ (Gr. 5), $1.1^\circ\text{C}/\text{min}$ (Gr. 6) und $2.0^\circ\text{C}/\text{min}$ (Gr. 7).

Unabhängig von den oben erwähnten Ergebnissen, sehen aktuelle Reviews in der Chirurgie nach wie vor die Therapie der Wahl in lokal begrenzten Krankheitsstadien [31-33]. Nichtsdestotrotz unterstreichen auch diese Reviews den steigenden Einfluss der thermoablativen Verfahren. Zur besseren Einordnung dieser Verfahren werden randomisierte Studien gefordert, in denen entweder allein mit thermoablativen Verfahren oder in Verbindung beispielsweise mit Cisplatin-

basierter Chemotherapie behandelt wird.

Das ex-vivo Modell, das wir verwendeten, ist gut geeignet, um den Effekt von zwei simultan eingesetzten Laserfasern im Vergleich zu einer Faser zu evaluieren. Die direkte, mitlaufende Temperaturmessung macht einen präzisen Vergleich einschließlich Anstieg und Endtemperatur möglich, was bei Behandlung von Patienten unmöglich ist. Da zudem menschliches tumorhaltiges Gewebe verwendet wurde, können die Ergebnisse im Gegensatz zu Tiermodellen gut auf die klinische Nutzung transferiert werden. Die Temperatur ist sicher nicht so zuverlässig wie die Koagulation in Hinblick auf die Prognose einer vollständigen Ablation. Da es aber erst ab Temperaturen von über 60°C zu einer Koagulation kommt [14-16], helfen Grundlagenwissen über Temperaturentwicklung und -ausbreitung die Effektivität der klinisch genutzten Thermoablation zu erhöhen.

5. Zusammenfassung

Thermoablationsverfahren werden zunehmend für die perkutane Therapie von Lungentumoren verwendet. Aufgrund der Inhomogenität von normalem Lungengewebe sowie von Tumorgewebe ist es schwierig die Temperaturentwicklung vorauszusagen. Wir haben deswegen ein humanes ex-vivo Lungentumormodell verwendet, das exakte Temperaturmessungen während der Ablation erlaubt. In der vorliegenden Studie wurde das Modell genutzt, um die Temperaturentwicklung während der Ablation mit 1 Laserfaser mit der Entwicklung beim Gebrauch von 2 Laserfasern zu vergleichen.

48 Lungenpräparate, die nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome enthielten, wurden mit dem Ventilations- und Perfusionsmodell verbunden und mit 1 (22 Präparate, Gruppe 1) oder, in einer zweiten Phase, mit 1 (13 Präparate, Gruppe 2) oder 2 Laserfasern (13 Präparate, Gruppe 3) behandelt. Während der Ablation wurde die Temperatur interstitiell alle 5 Sekunden gemessen.

Die Laserbehandlungen und Temperaturkontrollen waren in allen Fällen technisch durchführbar. 30 min nach dem Beginn der Laserung mit 1 Faser wurde in 10 mm Entfernung von dieser eine Temperatur von $59 \pm 15^{\circ}\text{C}$ in Gruppe 1 und von $77 \pm 10^{\circ}\text{C}$ in Gruppe 2 erreicht; in 20 mm Entfernung wurde in Gruppe 1 eine Temperatur von $46 \pm 10^{\circ}\text{C}$ und von $51 \pm 11^{\circ}\text{C}$ in Gruppe 2 erzielt. In der Mitte zwischen 2 Fasern, die 20 mm voneinander entfernt waren, wurde eine statistisch signifikant höhere Temperatur ($93 \pm 7^{\circ}\text{C}$, $p < 0.05$) erreicht. Schlussfolgerungen: Das ex-vivo Modell ermöglicht die Durchführung der Laser-induzierten Thermotherapie an einer perfundierten und ventilierten Lunge. Der Einfluss verschiedenster Parameter, welche entscheidend bei der Durchführung von Thermoablationsverfahren sind, können in diesem Modell evaluiert werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Goldberg SH, Gazelle GS, Comptom CC et al. Radio-frequency tissue ablation of VX2 tumor nodules in rabbit lung. *Acad Radiol* 1996; 3: 929–935
- 2 Morrison PR, van Sonnenberg E, Shankar S et al. Radiofrequency ablation of thoracic lesions: part 1, experiments in the normal porcine thorax. *AJR* 2005; 184: 375–380
- 3 Wacker FK, Nour SG, Eisenberg R et al. MRI-guided radiofrequency thermal ablation of normal lung tissue: in vivo study in a rabbit model. *AJR* 2004; 183: 599–603
- 4 Linder A, Friedel G, Fritz P et al. The ex-vivo isolated, perfused human lung model: description and potential applications. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 140–146
- 5 Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC et al. Radiofrequency tissue ablation in the rabbit lung: efficacy and complications. *Acad Radiol* 1995; 2(9): 776-84
- 6 Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W et al. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR* 2000; 174: 57–59
- 7 Suh R, Wallace A, Sheehan R et al. Unresectable pulmonary malignancies: CT-guided percutaneous radiofrequency ablation – preliminary results. *Radiology* 2003; 229: 821–829
- 8 Lee JM, Jin GY, Goldberg SN et al. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. *Radiology* 2004; 230: 125–134
- 9 Hosten N, Stier A, Weigel C et al. Laser-induced thermotherapy (LITT) of lung metastases: description of a miniaturized applicator, optimization, and initial treatment of patients. *Fortschr Röntgenstr* 2003; 175(3): 393-400
- 10 Pua BB, Thornton RH, Solomon SB. Ablation of pulmonary malignancy: current status. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21(8): 223-232
- 11 Galetta D, Rossi A, Pisconti S et al. Maintenance or non-maintenance therapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: that is the question. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(3): 30-33
- 12 Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(34): 5116-5123
- 13 Saynak M, Higginson DS, Morris DE et al. Current status of postoperative radiation for non-

small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20(3): 192-200

- 14 Germer CT, Isbert C, Roggan A et al. Experimentelle Grundlagen der LITT – Energie und Temperaturfindung zur vollständigen Ablation experimenteller Lebertumoren und potenzielle Ursachen einer Tumorrezidiventstehung. In: Vogl TJ, Mack MG, Balzer JO. *Lebermetastasen, Diagnose – Intervention –Therapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2001; 221-235
- 15 Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, et al. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000;88:2452-2463
- 16 Ogawa E, Fukuse T, Toda Y et al. Effects and risks of radiofrequency ablation on the pulmonary tissue and vascular system: a preliminary histological study. *Surg Today* 2008; 38(5): 425-433
- 17 McGrane S, McSweeney SE, Maher MM. Which patients will benefit from percutaneous radiofrequency ablation of colorectal liver metastases? Critically appraised topic. *Abdom Imaging* 2008; 33(1): 48-53
- 18 Das M, Abdelmaksoud MH, Loo BW Jr et al. Alternatives to surgery for early stage non-small cell lung cancer-ready for prime time? *Curr Treat Options Oncol* 2010; 11(1-2): 24-35
- 19 Garrean S, Hering J, Saied A et al. Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature. *Am J Surg* 2008; 195(4): 508-520
- 20 Kudo M. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010. *Oncology* 2010;78 (1):113-124
- 21 Izumi N. Recent advances of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (1): 115-122
- 22 Clasen S, Krober SM, Kosan B et al. Pathomorphologic Evaluation of Pulmonary Radiofrequency Ablation: Proof of Cell Death Is Characterized by DNA Fragmentation and Apoptotic Bodies. *Cancer* 2008; 113(11): 3121-3129
- 23 Yamamoto A, Nakamura K, Matsuoka T et al. Radiofrequency Ablation in a Porcine Lung Model: Correlation Between CT and Histopathologic Findings. *AJR* 2005; 185: 1299–1306
- 24 Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A et al. Assessment of early treatment response after CT-guided radiofrequency ablation of unresectable lung tumours by diffusion-weighted MRI: a

pilot study. Br J Radiol 2009; 82(984): 989-994

- 25 Cernicanu A, Lepetit-Coiffé M, Viallon M et al. New horizons in MR-controlled and monitored radiofrequency ablation of liver tumours. Cancer Imaging 2007; 7: 160–166
- 26 Kühn JP, Puls R, Wallaschowski H et al. Characteristics of necrosis after laser-induced thermotherapy in contrast-enhanced MRI and implications for treatment success. Fortschr Röntgenstr 2008; 180(9):816-20
- 27 Viallon M, Terraz S, Roland J et al. Observation and correction of transient cavitation-induced PRFS thermometry artifacts during radiofrequency ablation, using simultaneous ultrasound/MR imaging. Med Phys 2010; 37(4): 1491-1506
- 28 Ahmed M, Liu Z, Afzal KM et al. Radiofrequency ablation: effect of surrounding tissue composition on coagulation necrosis in a canine tumor model. Radiology 2004; 230: 761-767
- 29 Liu SYW, Lee KF, Lai PBS. Needle track seeding: a real hazard after percutaneous radiofrequency ablation for colorectal liver tumors. World J Gastroenterol 2009; 15(13): 1653–1655
- 30 Imamura J, Tateishi R, Shiina S et al. Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 2008; 103(12): 3057–3062
- 31 Haasbeek CJA, Senan S, Smit EF et al. Critical review of non-surgical treatment options for stage I non-small cell lung cancer. The Oncologist 2008; 13: 309–319
- 32 Zhu JC, Yan TD, Morris DL. A systematic review of RFA for lung tumors. Annals of Surgical Oncology 2008; 15: 1765–1774
- 33 Pua BB, Thornton RH, Solomon SB. Ablation of pulmonary malignancy: current status. J Vasc Interv Radiol 2010;21(8): 223-32.
- 34 Das M, Abdelmaksoud MH, Loo BW Jr et al. Alternatives to surgery for early stage non-small cell lung cancer-ready for prime time? Curr Treat Options Oncol 2010;11(1-2): 24-35