

Aus dem Laser-Forschungslabor der Ludwig-Maximilians-
Universität
Leitung: PD Dr. R. Sroka

***Ex vivo* Untersuchung zur Wechselwirkung von
1470 nm-Laserlicht mit Uterusgewebe**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin an der
Medizinische Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von Sophie-Theresa Fürst
aus München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | PD Dr. R. Sroka |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. P. Bartenstein |
| Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: | Dr. A. Burges |
| Dekan: | Prof. Dr. med. Dr.h.c. M. Reiser, FACR, FRCR |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 23.07.2015 |

Eidesstaatliche Versicherung

Sophie-Theresa Fürst

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

***Ex vivo* Untersuchung zur Wechselwirkung von 1470 nm-Laserlicht mit
Uterusgewebe**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 3 |
| 1.1 | Leiomyome | 3 |
| 1.1.1 | Epidemiologie | 3 |
| 1.1.2 | Ätiologie und Pathophysiologie | 4 |
| 1.1.3 | Histologie | 4 |
| 1.1.4 | Symptomatik | 5 |
| 1.1.5 | Klinische Einteilung | 6 |
| 1.1.6 | Diagnostik | 7 |
| 1.1.7 | Therapie | 9 |
| 1.2 | Laser | 12 |
| 1.2.1 | Physik des Lichts | 12 |
| 1.2.2 | Prinzip eines Lasers | 14 |
| 1.2.3 | Lasertypen für die Medizin | 17 |
| 1.2.4 | Wechselwirkung Licht-Gewebe | 18 |
| 1.3 | Problemstellung und Fragestellung | 23 |
| 2 | Material und Methode | 25 |
| 2.1 | Gewebegewinnung | 25 |
| 2.2 | Aufbau des Experimentes | 25 |
| 2.3 | Auswertung | 28 |
| 2.3.1 | Gewebeaufarbeitung | 28 |
| 2.3.2 | Histologie | 28 |
| 2.3.3 | Messung am digitalisierten Präparat | 28 |
| 2.3.4 | Statistik | 31 |
| 3 | Ergebnisse | 33 |
| 3.1 | Makroskopische Ergebnisse | 33 |
| 3.2 | Reproduzierbarkeit der Messergebnisse | 34 |
| 3.2.1 | Varianz der Messwerte | 34 |
| 3.2.2 | Verhältnis der Gewebedefekte zueinander | 35 |
| 3.3 | Mittelwerte der Wertegruppen | 38 |
| 3.3.1 | Verhältnis der Gewebedefekte zur Laserleistung | 38 |
| 4 | Diskussion | 44 |
| 4.1 | Allgemein | 44 |
| 4.2 | Experimente | 45 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.3 | Klinische Anwendungsmöglichkeiten..... | 49 |
| 5 | Zusammenfassung..... | 53 |
| 6 | Literatur..... | 54 |
| 7 | Anhang 1..... | 58 |
| 8 | Anhang 2..... | 60 |
| 9 | Danksagung..... | 69 |

1 Einleitung

1.1 Leiomyome

Bei uterinen Leiomyomen handelt es sich um sehr häufig auftretende, gutartige Tumore, welche vom Myometrium ausgehen. In den meisten Fällen sind uterine Leiomyome asymptomatisch, es können jedoch auch verschiedene Symptome wie Unterbauchschmerzen, Hypermenorrhoe / Menorrhagie, Anämie, Infertilität oder Komplikationen im Rahmen einer Schwangerschaft auftreten [1].

1.1.1 Epidemiologie

Das Vorkommen von uterinen Leiomyomen ist generell sehr weit verbreitet, es zeigt sich jedoch ein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens abhängig der ethnischen Zugehörigkeit, so dass diese als Risikofaktor zu werten ist. Uterine Leiomyome kommen bis zu 3x häufiger bei Afroamerikanischen Frauen vor als bei Europäerinnen [2-5] und werden bei diesen viel früher symptomatisch [1, 2, 6, 7]. Man geht davon aus, dass die ausgeprägte Symptomatik bei afroamerikanischen Frauen der Grund dafür ist, dass es in diesem Kollektiv häufiger und auch früher zur Durchführung einer Hysterektomie kommt [2, 8]. Zu den protektiven Faktoren bezüglich Leiomyomen sind Schwangerschaften und die Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva zu werten, auch wurde in einigen Studien nachgewiesen, dass bei Raucherinnen seltener Leiomyome auftreten [1]. Mit einer Inzidenz von bis zu 77% sind Leiomyome häufige Veränderungen [9], wobei allerdings Symptome nur bei 25% der Frauen auftreten [1].

In den USA verursacht die Therapie von Leiomyomen jährlich massive Kosten. Im Jahr 2000 haben durch Leiomyome verursachte Operationen das Gesundheitssystem mit 2,1 Milliarde Dollar belastet. Bei der Durchführung einer Hysterektomie, welche aktuell immer noch die häufigste Therapie des Uterus myomatosus darstellt, entstehen krankheitsbedingt viele Fehltag. Man geht davon aus, dass es, wenn häufiger moderne, minimal-invasive Therapien angewandt werden würden, zum Einsparen von 750 – 800 Millionen Dollar kommen kann [10, 11].

Das Robert-Koch-Institut hat gezeigt, dass sich im Jahr 2002 in Deutschland insgesamt

95.473 Frauen aufgrund uteriner Leiomyome in stationärer Behandlung befanden und von diesen sich 83,3% einer operativen Therapie unterzogen haben [12]. Daten zu den durch Leiomyome verursachten Kosten in Deutschland wurden nicht genannt.

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Leiomyome des Uterus sind benigne, tumoröse Veränderungen des Myometriums. Initial kommt es zu einer Veränderung von normalen zu abnormalen Muskelzellen, im weiteren Verlauf zeigt sich dann ein Tumorwachstum [1]. Man geht davon aus, dass ein Leiomyom aus einem einzelnen, abnormen Myocyten durch klonale Teilung entsteht [10]. Vielen der betroffenen Muskelzellen lässt sich ein auffälliger Chromosomensatz, ähnlich wie bei Neoplasien, nachweisen obwohl es sich um eine benigne Veränderung handelt [13]. Der Übergang in ein Malignom ist jedoch äußerst selten (ca. 0,2 – 0,5%) [10, 14] und da sich Leiomyome und Leiomyosarkome stark in ihren chromosomalen Auffälligkeiten unterscheiden ist eine unterschiedliche Pathophysiologie wahrscheinlich [1].

Zum aktuellen Zeitpunkt sieht man die Ursache für das Auftreten von uterinen Leiomyomen in hormonellen Faktoren sowie in einer genetischen Disposition [13], endgültig sind die Ursachen für die Entstehung von Leiomyomen jedoch nicht geklärt.

Das Wachstum von uterinen Leiomyomen scheint hauptsächlich von den Hormonen Östrogen und Progesteron abzuhängen, aus diesem Grund zeigt sich in der Menopause meist eine Stagnation der Myomgröße sowie ein Rückgang der Beschwerdesymptomatik [1]. Des Weiteren kommt es im Kindesalter zu keinem Myomwachstum [1, 13].

1.1.3 Histologie

Bei Myomzellen handelt es sich um abnormale Myozyten, Dies sind uniforme, glatte Muskelzellen, die sich bündelig anordnen. Mikroskopisch zeigt sich zudem ein spindelförmiges Aussehen, sowie undeutliche Zellgrenzen und ein ausgeprägt eosinophiles Zytoplasma. Die Zellkerne weisen eine einheitliche, meist längliche Form auf, die extrazelluläre Matrix, welche aus Kollagen, Fibronectin und Proteoglycanen besteht [15], ist typischerweise stark ausgeprägt. Mitotische Zellen sind bei

Leiomyomen kaum zu sehen. Es wurde bereits 1966 nachgewiesen, dass die Anzahl der Mitosen einen malignen oder benignen Verlauf vorhersagen können [16].

Wie in Abbildung 1 dargestellt, sind Leiomyosarkome im Gegensatz zu Leiomyomen hyperzellulär, weniger faszikulär und weisen atypische Muskelzellen mit vergrößerten, hyperchromatischen Zellkernen sowie vielen Mitosen auf. Zur Einschätzung des Risikos, ob es sich um einen malignen Prozess handelt werden der mitotische Index, die Tumorzellnekrose sowie der Grad der nuklearen Atypien als Zeichen in der Histologie verwendet [1, 10].

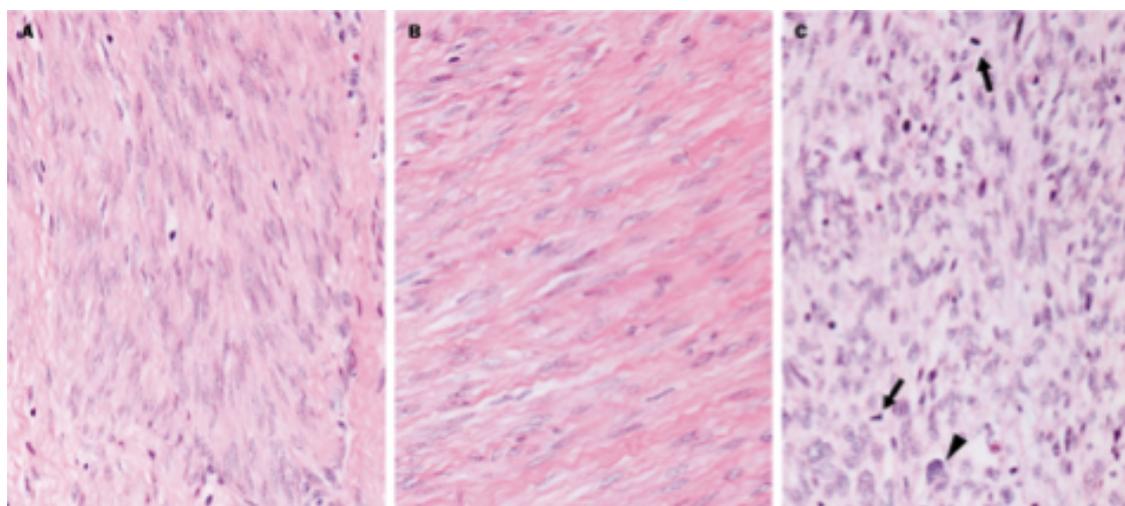


Abb. 1 Histologie des normalen Myometriums (A), eines Myoms (B) und eines leiomyosarkoms (C). Pfeilspitze in Bild C: hyperchromatischer, vergrößerter Kern. Pfeil in C: Mitosen.

Aus: Stewart, E.A., Uterine fibroids, Lancet, 2001, 357(9525): p. 295 [1]

1.1.4 Symptomatik

Ausprägung und Art der Beschwerdesymptomatik sind von der Größe, der Wachstumsgeschwindigkeit sowie von der Lage der Leiomyome abhängig. Es kann häufig zu einer starken, teilweise auch Hb-wirksamen Hypermenorrhoe, einer Menorrhagie sowie zu einer Kombination dieser Symptome kommen, dies wiederum kann im Verlauf zu einer Anämie führen. Viele Frauen beschreiben zusätzlich Druckgefühle im Unterbauch, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr sowie Probleme bei der Miktion oder beim Stuhlgang. [2]

Häufig treten bei Vorliegen von Leiomyomen Komplikationen in der Schwangerschaft auf. In der ersten Hälfte einer Schwangerschaft zeigen die Leiomyome manchmal eine Größenprogredienz [17]. Aus diesem Grund kann es zu einer schlechteren Blutversorgung und im weiteren Verlauf zu einer nekrotischen Veränderung der Leiomyome kommen [13, 18]. Dies fällt meist durch starke Schmerzen und erhöhte Entzündungsparametern auf. Auch kommt es beim Vorliegen uteriner Leiomyome gehäuft zu Frühaborten. Auch hat sich gezeigt, dass das Risiko der Frühgeburtlichkeit, des peripartalen Blutverlustes sowie der postpartalen Atonie erhöht sind [19, 20].

1.1.5 Klinische Einteilung

Uterine Leiomyome werden anhand ihrer Lage eingeteilt:

1. Subseröse Leiomyome liegen an der Außenseite des Uterus und sind von der uterinen Serosa überzogen[2].
2. Intramurale Leiomyome liegen innerhalb des Myometriums[2].
3. Submuköse Leiomyome liegen an der Innenseite des Uterus und sind von der Mukosa überzogen. Diese Leiomyome ragen häufig auch in das Cavum [2].
4. Gestielte Leiomyome sind über einen mit Gefäßen versorgten Stiel mit dem Uterus verbunden [2].
5. Intraligamentäre Leiomyome sind selten und meist im Ligamentum latum gelegen.
6. Zervixmyome liegen in der Cervix uteri.

In Abbildung 2 sind verschiedene mögliche Lokalisationen von Leiomyomen dargestellt. Ein Uterus mit mehreren Leiomyomen wird als „Uterus myomatosus“ bezeichnet, diese können eine Größe von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern im Durchmesser erreichen [2]. Die klinischen Symptome sind von Lage und Größe abhängig [18, 21].

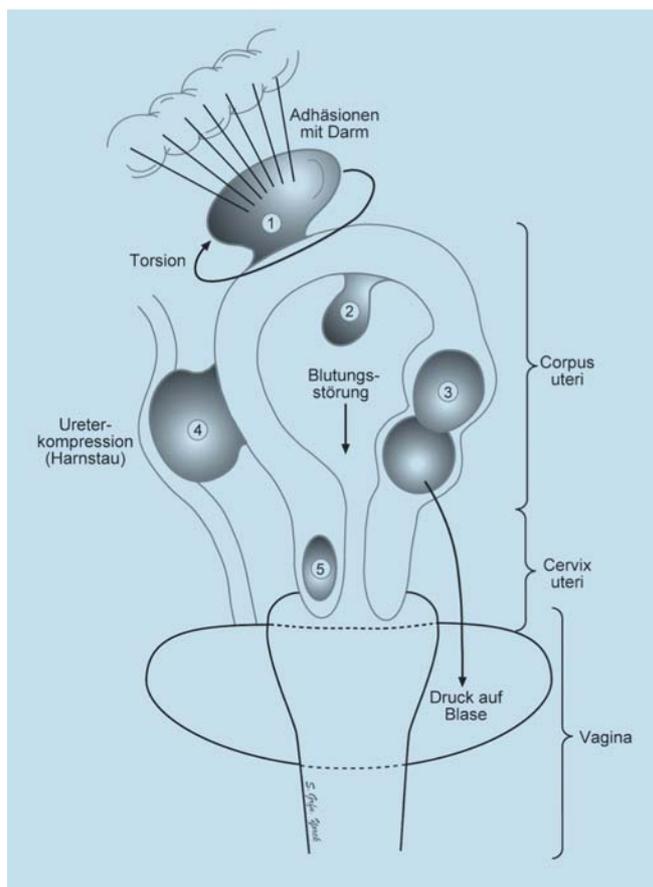


Abb. 2

Myomformen mit topographisch bedingten klinischen Symptomen: Korpus mit subseröser (1), submuköser (2), intramuraler (3) und intraligamentärer (4) Lokalisation sowie Zervixmyom (5). (Mod. nach Schmidt-Matthiesen, H. and H. Hepp, *Gynäkologie und Geburtshilfe - Lehrbuch für Studium und Praxis*. 9 ed. 1998: Schattauer, Stuttgart New York.) [21]

Aus: Middendorf, K., Burges, A. et al., Uterusmyome – Behandlungsoptionen aus der Sicht des Gynäkologen. *Radiologe*. 2003. 43:616. [18]

1.1.6 Diagnostik

Vor jeder weiteren Abklärung sollte eine ausführliche Anamnese und anschließend eine gynäkologische Untersuchung mit bimanueller Palpation und vaginaler Sonographie durchgeführt werden. Abhängig von der Größe und der Lage der Leiomyome ist es manchmal möglich diese bei der Untersuchung zu tasten, die beste Möglichkeit der Diagnostik ist jedoch der vaginale Ultraschall, da hier Lage, Größe und Menge der Leiomyome meist schon ab einer Größe von wenigen Millimetern dargestellt werden können. In Abbildung 3 ist ein Ultraschallbild eines transmuralen Uterusmyoms von 4,35 cm Länge und 5,81 cm Breite dargestellt.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist die Schnittbilddiagnostik der Wahl sollte eine erweiterte Bildgebung nötig sein [22]. Diese Technik ermöglicht weitere Aussagen über das Leiomyom, wie zum Beispiel: Vaskularisation, Abgrenzbarkeit oder dreidimensionale Lagebeziehungen zu umgebenden Organen [1, 2].

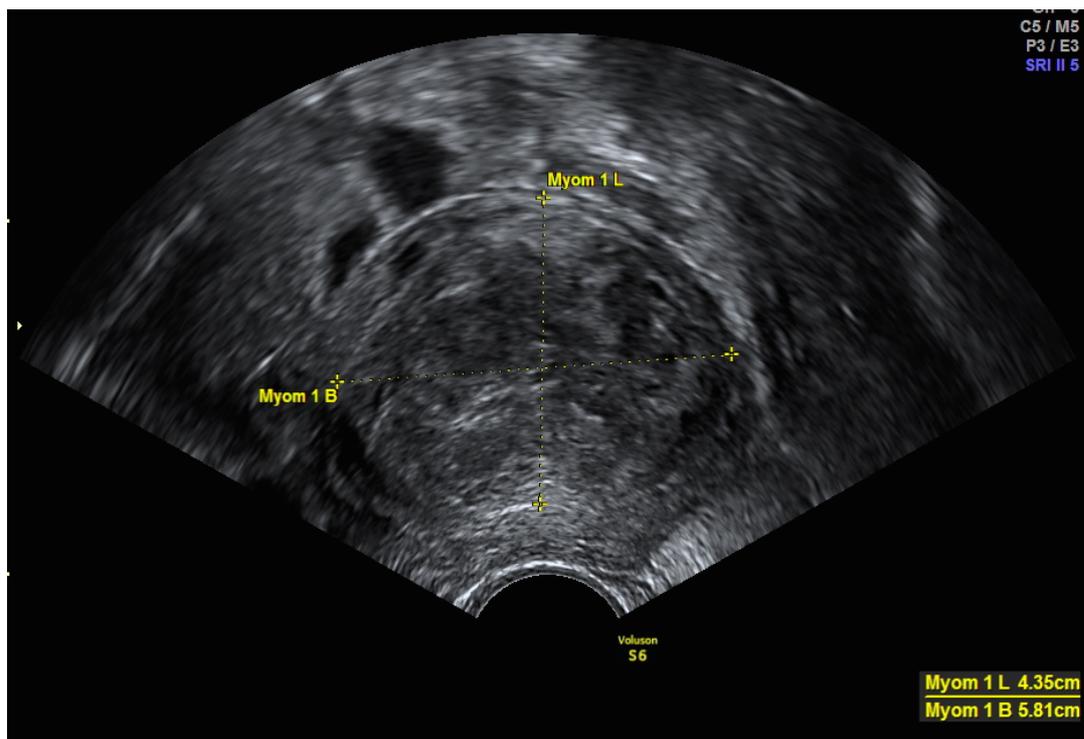


Abb. 3 Sonographische Darstellung eines transmuralen Uterusmyoms (Voluson E8 Expert, GE Healthcare)

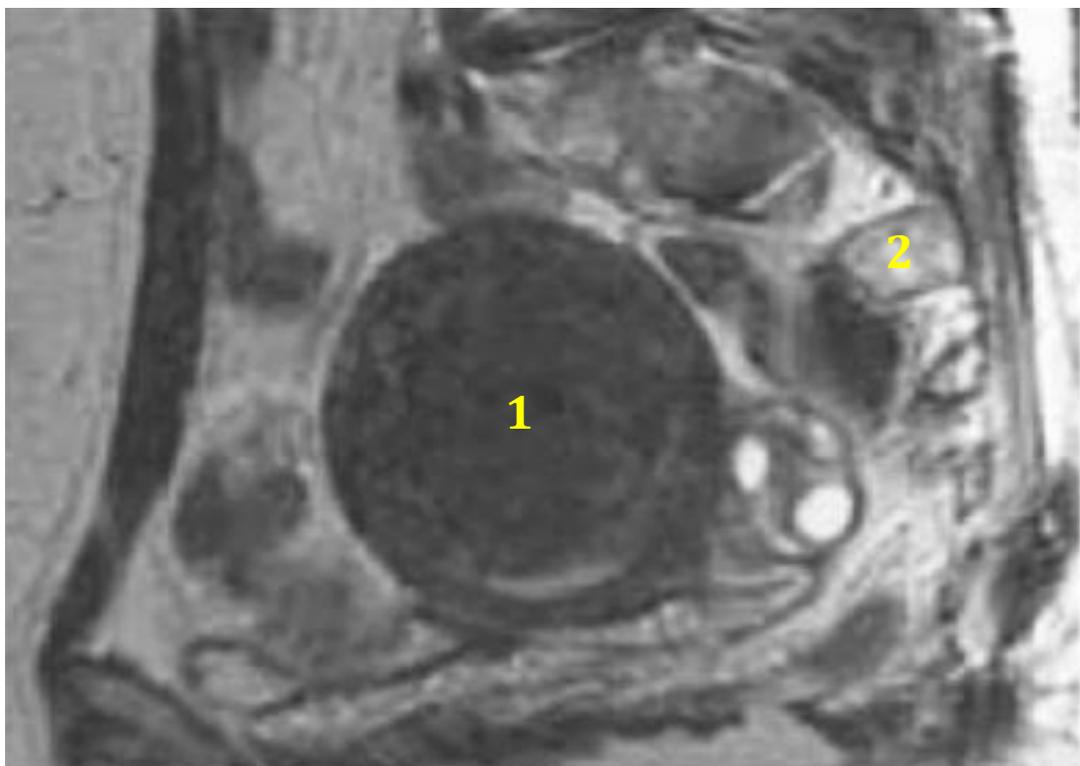


Abb. 4 Darstellung eines Uterusmyoms im MRT [22]
1: Leiomyom
2: Os sacrum

In Abbildung 4 ist ein großes Leiomyom (1) und dessen Lagebeziehung zu den umgebenden Strukturen (z.B. os sacrum (2)) gut zu erkennen.

1.1.7 Therapie

In erster Linie hängt die Therapieentscheidung von der Beschwerdesymptomatik ab. Asymptomatische Patientinnen benötigen keine Therapie, hier reicht eine jährliche Verlaufskontrolle aus. Allerdings gibt es Stimmen, die bei Leiomyomen ab einer bestimmten Größe oder bei schnellem Wachstum eine Resektion zur histologischen Sicherung empfehlen, um eine Malignität sicher auszuschließen [10]. Diese Strategie wird jedoch unterschiedlich diskutiert, da eine maligne Entartung mit 0,2 – 0,5% extrem selten ist und weder eine kritische Leiomyomgröße noch eine kritische Größenprogredienz definiert ist, weil Studien mit einem höheren Evidenzgrad zu dieser Problematik fehlen [10, 14].

Grundsätzlich stehen 3 therapeutische Vorgehensweisen zur Verfügung – medikamentös, radiologisch-interventionell oder operativ.

Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie werden unterschiedliche Ansätze verfolgt.

Orale Kontrazeptiva (OC), als hormonelle Therapie, können zu einer Verminderung der Beschwerdesymptomatik durch eine Regulation und manchmal Verminderung der Periodenblutung führen. Bei starken Symptomen ist die Einnahme von OC jedoch häufig nicht ausreichend [1].

Antigonadotropine führen aufgrund einer hormonellen Modulation von Östrogen zu einer Amenorrhoe und häufig zu einer transienten Verminderung der Leiomyom-Größe von bis zu 50% [19, 23]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von bis zu 46 Stunden ist jedoch eine häufige und regelmäßige intramuskuläre oder subkutane Applikation notwendig [19, 24].

Durch das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoge steigt initial der Östrogenspiegel an, führt jedoch aufgrund der Dauerstimulation der Rezeptoren im Verlauf zu einer verminderten Freisetzung von GnRH aus dem Hypothalamus und konsekutiv zu einer Downregulation von Östrogen. Folge hiervon ist eine ausgeprägte

Reduktion der Leiomyom- sowie der Uterusgröße von 35-65% [19], was ebenfalls zu einer Verminderung der Beschwerdesymptomatik führt.

Für GnRH-Analoga gilt, dass eine gute klinische Wirksamkeit einem erheblichen Nebenwirkungsprofil (unter anderem Schlafstörungen, Hitzewallungen, Muskel-Gliederschmerzen, Scheidentrockenheit, Osteoporose) gegenübersteht [1, 19], wodurch die Anwendung deutlich limitiert ist. Auch die kurzzeitige, präoperative Anwendung von GnRH-Analoga zur Größenreduktion der Leiomyome wird ebenfalls kaum noch durchgeführt, da es sich gezeigt hat, dass eine Myomenukleation nach GnRH-Analoga häufig deutlich erschwert ist, da die Grenzen der Leiomyome nicht mehr gut darstellbar sind [25, 26].

Sowohl für Antigonadotropine als auch GnRH-Analoga gilt, dass es nach Beendigung der Therapie erneut zu einer raschen Größenprogredienz und damit zu einem Rezidiv der Beschwerden kommt [19].

Ulipristalacetat (UPA), ein hochselektiver Progesteronrezeptor-Modulator, zeigt eine ähnliche Wirkung wie ein GnRH-Agonist, jedoch ohne die ausgeprägten Nebenwirkungen [27, 28]. Allerdings liegt die Zulassung bisher nur für eine begrenzte Anwendungsdauer (2 Zyklen über je 3 Monate) vor. Die Anwendung wird nur bei Patientinnen über dem 18. Lebensjahr empfohlen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aktuell die medikamentöse Therapie in der Mehrzahl der Fälle nicht befriedigend wirksam ist oder neue Wirkstoffe noch nicht ausreichend überprüft worden sind.

Interventionelle Therapie

Die zweite therapeutische Option ist die radiologische Intervention. Bei der „Magnetic Resonance imaging-guided High Intensity Focused Ultrasound“ (MR-HIFU oder MRgFUS) werden fokussierte Ultraschallwellen zur Therapie von Leiomyomen verwendet. Diese Technik fertigt in einem 1,5 Tesla MRT ein 3-dimensionales Bild des zu behandelnden Leiomyoms an, welches dann mittels fokussierter Ultraschallwellen nicht-invasiv erwärmt wird. Aufgrund dieser Hyperthermie kommt es im weiteren Verlauf zu einer Gewebnekrose des überwärmten Myomgewebes. Ein ausreichender Therapieeffekt wird nach einer Äquivalenzzeit von 240 min bei 43°C (t43) erreicht, wobei die Behandlungszeit durch eine Anpassung der Temperatur verändert werden kann [29]. Während der gesamten Therapiedauer muss die Patientin in einem MRT verweilen und eine Positionskontrolle erfolgen, um eine Dislokation der

Ultraschallwellen zu vermeiden. Erst einige Wochen nach dieser Therapie kann die Größenabnahme nachgewiesen werden, da der Untergang des Myomgewebes erst zeitversetzt eintritt. Die Durchführbarkeit dieser Therapie hängt von der Größe und Lage der Leiomyome sowie anderen Faktoren, wie Anzahl der Leiomyome, Narben im Therapiebereich und Lagebeziehung zum Darm, ab [24]. Daten über Langzeitergebnisse liegen hier jedoch noch nicht vor [24]. Es gibt jedoch bereits Berichte über erfolgreiche Schwangerschaften 3 bis 10 Monate nach Durchführung eines MR-HIFU [30, 31].

Die Myomembolisation ist eine weitere radiologisch-interventionelle Therapieoption. Hierbei werden die das Leiomyom versorgenden Blutgefäße mittels Katheterisierung unter Durchleuchtung aufgesucht, anschließend werden Mikropartikel eingespritzt, welche die Blutgefäße verschließen sollen. Durch die dadurch resultierende verminderte Blutversorgung kommt es zu einer Nekrose der Myomzellen und im weiteren Verlauf zu einem Rückgang der Myomgröße auf bis zu 10% des Ausgangswertes innerhalb eines Jahres. Komplikationen können unter anderem starke postinterventionelle Schmerzen sowie selten eine ovarielle Dysfunktion durch Durchblutungsstörung der Ovarien sein [32]. Die Indikation zu dieser Therapie wurde in einem Konsensuspapier eines radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens im Jahr 2013 festgelegt [33], die Durchführung einer Myomembolisation bei bestehendem Kinderwunsch ist aktuell nicht Therapie der ersten Wahl [32, 34-36], hier sollte primär eine operative Therapie erfolgen.

Operative Therapie

Die am häufigsten durchgeführte Behandlung von Leiomyomen ist die Hysterektomie oder die selektive Entfernung einzelner Leiomyome bei Wunsch nach Organerhalt.

Die Technik der Hysterektomie ist seit langem standardisiert, wobei diese sowohl laparoskopisch, vaginal oder auch über eine Laparotomie durchgeführt werden kann.

Die selektive Entfernung von Leiomyomen kann ebenfalls über diese Zugangswege erfolgen [24].

Die Resektion eines Leiomyoms erfordert zunächst eine Inzision des gut durchbluteten Myometriums. Häufig lässt sich dann die Kapsel des Leiomyoms darstellen, die teils stumpf teils scharf freipräpariert wird. Diese Präparation ist vor allem problematisch, wenn sie nicht blutarm durchgeführt werden kann. In diesen Fällen ist eine suffiziente und vor allem rasche Blutstillung notwendig wodurch eine Präparation in der Schicht besser ermöglicht wird. Zur Inzision des Myometriums wird in der Regel monopolarer

Strom verwendet. Kommerziell sind auf dem Markt auch Ultraschallskalpelle oder Radiofrequenzskalpelle verfügbar.

Im Gegensatz zur Anwendung von bipolarem Strom wird eine Blutstillung mit monopolarer Strom kaum mehr durchgeführt, da es hierbei zu einem größeren Stromschaden und somit zu einer größeren Nekrosezone kommt. Diese kann das Risiko einer Uterusruptur in der Schwangerschaft erhöhen [37].

Die gängige Technik heute ist die Anwendung von monopolarer Strom zur Inzision und von bipolarem Strom zur Blutstillung und Präparation, wobei verschiedene Instrumente, wie Scheren oder Pinzetten, sowohl für eine Laparotomie als auch Laparoskopie zur Verfügung stehen.

Gemeinsames Problem aller auf dem Markt befindlichen Geräte ist die Tatsache, dass bei der Anwendung am Uterus eine mehr oder weniger große Nekrosezone entsteht, die zu klinischen Spätkomplikationen, zum Beispiel zu einer Uterusruptur Schwangerschaft, führen kann.

1.2 Laser

LASER ist ein Akronym und bedeutet **L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation. Nachdem Einstein im Jahre 1917 bereits das Prinzip dieser Lichterzeugung theoretisch postulierte, dauerte es bis 1960, als Theodore Maiman den ersten experimentellen Laser in Funktion hatte [38, 39].

1.2.1 Physik des Lichts

Zur Beschreibung des Lichts wird in der Physik sowohl der Wellen- als auch der Teilchencharakter verwendet und in der Quantenphysik als Welle-Teilchen-Dualismus beschrieben. Das bedeutet, dass das Phänomen Licht sowohl mit physikalischen Eigenschaften von klassischen Wellen, als auch mit Eigenschaften von Teilchen, den Photonen, beschrieben werden kann [40-43].

In der klassischen Physik entspricht Licht einer elektromagnetischen Strahlung, welche für den Menschen sichtbar ist. Der Spektralbereich des sichtbaren Lichts (VIS) überstreicht die Wellenlängen von 380 nm (violett) bis circa 780 nm (rot) [44]. Die an dieses Spektrum angrenzenden Bereiche sind die Infrarotstrahlung (IR) mit

Wellenlängen über 780 nm und die Ultraviolettstrahlung (UV) mit Wellenlängen unter 380 nm [45]. UV- und IR-Strahlung ist für das menschliche Auge nicht sichtbar [46]. In Abbildung 5 ist der gesamte spektrale Bereich von elektromagnetischer Strahlung dargestellt und der sichtbare Spektralbereich hervorgehoben. Während auf der oberen Skala die Wellenlänge (λ) aufgetragen ist, stellt die untere Skala die korrespondierende Frequenz (f), mit der die elektromagnetische Welle schwingt, dar.

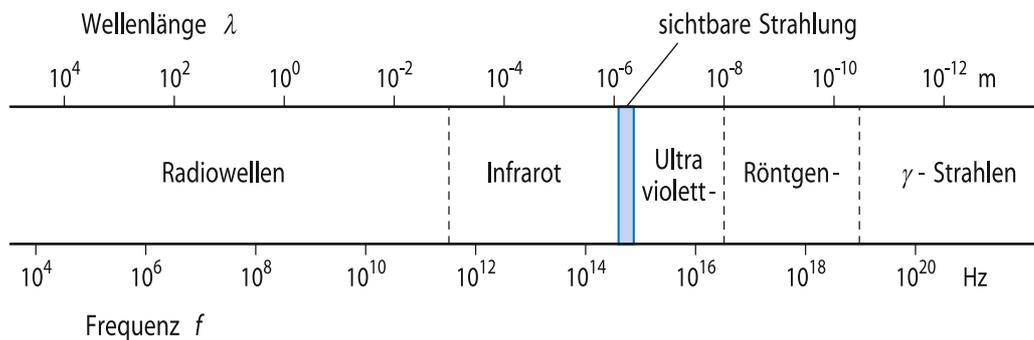


Abb. 5 Das Spektrum der elektromagnetischen Wellen

Aus: Harten, U., *Physik für Mediziner*. 13 ed. 2011: Springer Verlag. [46]

Der Zusammenhang wird durch die Gleichung $c = \lambda * f$ mit c als eine konstante Lichtgeschwindigkeit im jeweiligen Medium hergestellt und beschreibt den Wellencharakter des Lichtes. Der Bezug zum Teilchencharakter des Lichtes bzw. eines Photons wird durch die Gleichung $E = h * f$ (mit der Konstanten h als Planck'schem Wirkungsquantum) dargestellt. Eine Umformulierung dieser beiden Gleichungen ergibt $E = h*c/\lambda$ und besagt, da h und c zwei Konstanten sind, dass die Energie eines Photons umgekehrt proportional zu seiner Wellenlänge ist. Praktisch bedeutet dies, Licht kleiner Wellenlänge (z.B. Violett bis Ultraviolett) hat eine höhere Energie als Licht großer Wellenlänge (z.B. rot und IR). In der klinischen Übersetzung bedeutet dies UV-Licht kann Schäden hervorrufen wohingegen Rot-Licht als Wärmequelle nutzbar ist [44].

1.2.2 Prinzip eines Lasers

Im Akronym LASER ist der gesamte Prozess der Lichtentstehung durch Lichtverstärkung [46, 47] beschrieben. Diese Art der Lichtentstehung wurde durch Rudolf Ladenburg experimentell nachgewiesen [38, 48-50].

Atome können Energie aus ihrer Umgebung aufnehmen und so in einen angeregten Zustand gelangen. Angeregte Zustände (höhere Energieniveaus) der Atome sind nur von einer begrenzten Lebensdauer, die Atome geben die gespeicherte Energie sehr schnell durch „spontane Emission“ häufig in Form von Photonen (z.B. Fluoreszenz) wieder ab [41, 43].

Bei der „stimulierten Emission“ von Photonen wird ein angeregter Zustand des Atoms von einem initialen-Photon mit gleicher Energie erzeugt, wodurch es stimuliert wird seine Energie durch Aussendung eines zweiten Photons abzugeben. Dabei ist die Energie und damit Wellenlänge dieser beiden Photonen identisch, wie auch die Bewegungsrichtung und die Schwingung der elektromagnetischen Welle [41, 43]. Dieser Prozess wiederholt sich in dem aktiven Material eines Lasers und verstärkt sich somit.

Wie die physikalische Nutzung der „stimulierten Emission“ zur Verstärkung des Lichts erreicht werden kann war lange Zeit unklar. Zu diesem Zweck ist eine „Besetzungsinversion“ nötig. Das heißt, es müssen sich weit mehr Atome in angeregtem Zustand befinden als im Grundzustand. Eine Besetzungsinversion ist nur in einem Medium möglich, in dem mehr als 2 Energieniveaus zur Verfügung stehen können [47].

Wenn sich also ausreichend viele Atome durch zugeführte Energie in einem hohen (langlebigen) Laser-Energieniveau befinden und gegenüber dem unteren (kurzlebigen) Laser-Energieniveau Besetzungsinversion vorliegt, kann durch den beschriebenen Prozess der stimulierten Emission eine entsprechende Kettenreaktion zur Verstärkung der Strahlung ausgelöst werden.

Für die Erzeugung von LASER-Strahlung besteht, wie in Abbildung 6 dargestellt, jedes Lasergerät prinzipiell aus den drei Einheiten: aktives Medium, optische Pumpe und dem Resonator.

Im aktiven Medium stehen die Atome mit mehr-Energieniveaus zur Verfügung die zur „stimulierten Emission“ genutzt werden. Mit Hilfe der Pumpe wird dem aktiven Medium

Energie zugeführt, um Besetzungsinversion zu erreichen. Kommt es zur initialen Aussendung eines Photons für die Erzeugung der „stimulierten Emission“, so findet dieser Prozess zunächst innerhalb des aktiven Medium statt. Photonen die das aktive Medium entlang seiner Resonatorachse verlassen, werden von den Resonatorspiegeln in das aktive Medium zurückreflektiert und stehen somit für den Prozess der stimulierten Emission erneut zur Verfügung. Da einer der Resonatorspiegel teildurchlässig ist, wird hier Laserlicht ausgekoppelt und steht schließlich als Energiequelle für diverse Nutzungen zur Verfügung [47, 51].

LASER werden nach ihrem „aktiven Medium“ unterschieden, da dieses ja auch die spezifische Wellenlänge definiert. Als „aktive Medien“ können Gase, Flüssigkeiten, Kristalle und Halbleiter genutzt werden. Bei einem Diodenlaser ist eine spezieller Halbleiter das aktive Medium, das Laserlicht entsteht bei Übergang der Elektronen von einem Leitungsband in ein Valenzband. Die Resonatorspiegel stellen die speziell beschichteten Halbleiterentflächen dar. Als „Pumpe“ wird elektrischer Strom genutzt [43].

Laserstrahlung kann in Form eines kontinuierlichen Strahles (cw = continuous wave) oder als gepulster Strahl (pw = pulsed wave) freigegeben werden. Bei der kontinuierlichen Abgabe muss der Pumpvorgang die Energie so schnell aufbauen, wie sie abgegeben wird. Die Leistung des Laserstrahls ist dadurch vom Pumpvorgang abhängig. Ein gepulster Laserstrahl entsteht entweder durch einen optischen Schalter oder durch gepulstes Pumpen. Der Schalter führt über kurzfristiges Öffnen zur gepulsten Strahlenabgabe. Bei gepulster Strahlung kann eine wesentlich höhere Strahlungsenergie in einer kurzen Pulsdauer (bis zu Attosekunden) abgegeben werden, da die in der Verschlussphase aufgebaute Energie sehr viel höher ist, als die Energie, die im cw-Modus erreicht werden kann.

Ein speziell für den Medizinbetrieb verwendeter Laser ist der so genannte getaktete Laser. Es handelt sich hierbei um einen cw-Laserstrahl, der erst nach Austritt aus dem Resonator gepulst wird. Dadurch ist es möglich wesentlich längere Pulszeiten zu kreieren als bei einem echten pw-Laser. Allerdings ist die Leistung des getakteten Lasers wiederum von der Pumpleistung abhängig, da es sich um eine Variation des cw-Lasers handelt [51].

Die Eigenschaften der Laserstrahlung werden, durch die Art und den Aufbau des Resonators bestimmt.

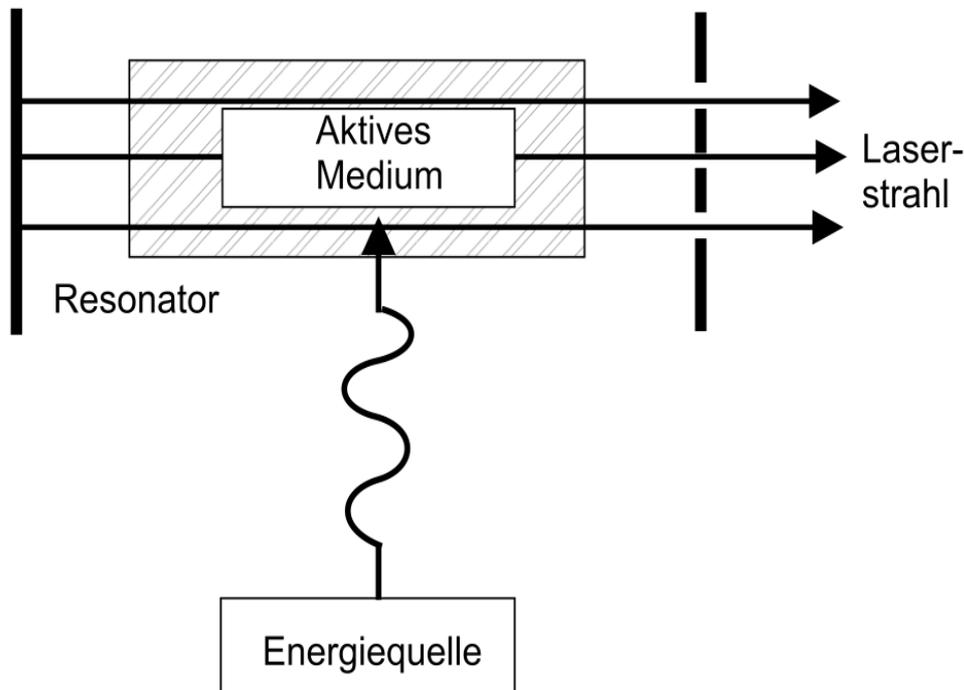


Abb. 6 Aufbau eines Lasers mit Energiequelle, aktivem Medium, Resonator und einem teil-durchlässigem Spiegel zur Auskopplung des Strahls.

Aus: Kull, H., Laserphysik. 2010: Oldenbourg Verlag, München. [47]

Parallel: Laserstrahlung ist nahezu parallel und damit leicht fokussierbar. Die Laserenergie kann somit leicht in einen Lichtwellenleiter eingekoppelt werden und steht somit dem Nutzer in einfacher Form zur Verfügung.

Monochromatisch:

Das Medium bestimmt über die stimulierte Emission die Wellenlänge des ausgesandten Laserlichts. Da dies nur aus einem Energieniveau-Übergang herrührt, besteht es nur aus einer Wellenlänge [51].

Kohärenz: Aus dem Prozess der stimulierten Emission geht hervor, dass Laserlicht in Phase (zeitgleiche Nulldurchgänge bei sinusförmiger Schwingung) ist. Normales Licht setzt sich aus Wellen zusammen, die unterschiedliche Phasen aufweisen. Diese Eigenschaft wird in der Physik als Kohärenz bezeichnet.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass Laserlicht eine kohärente, monochromatische Strahlung mit definierter Ausbreitungsrichtung ist [52].

1.2.3 Lasertypen für die Medizin

In der Medizin gibt es eine breite Anwendung von verschiedenen Lasern in verschiedenen Fachdisziplinen. Es kommen sowohl cw-Laser als auch pw-Laser zur Anwendung [43, 51, 53-56].

| Name | Medium | Wellenlänge | Emission |
|------------------|--|--|-------------|
| Festkörper-Laser | z.B. Nd:YAG-Laser (Neodymium in Yttrium-Aluminium-Granat); Ho:YAG; Er:YAG | 1064 nm | cw/pw |
| Gas-Laser | CO ₂ -Laser (Kohlendioxid), N ₂ -Laser (Stickstoff); Ar-Laser; Excimer-Laser (XeCl oder ArF) | 10600 nm; 514,5; 457,9; 488; 351nm | cw/pw |
| Farbstoff-Laser | Verschiedenste Farbstoffe | 500 – 900nm | cw/pw |
| Diodenlaser | Unterschiedliche Halbleiter | Spezifische im bereiche 450 bis 1950nm | cw/getaktet |

Tab. 1 Lasertypen

Aus den oben genannten Eigenschaften ergeben sich multiple Möglichkeiten für Anwendungen in der Medizin [51].

Die häufigsten Laseranwendungen erfolgen in der Dermatologie und in der Ophthalmologie, aber auch in der Urologie und der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde sind sie etablierte Verfahren. In der Allgemeinchirurgie sind die Anwendungsmöglichkeiten bisher gering ebenso in der Gynäkologie. Hier wird Laserlicht bisher vor allem bei Hautveränderungen im Vulvovaginalbereich und zur photodynamischen Therapie bei Veränderungen der Zervix angewendet.

1.2.4 Wechselwirkung Licht-Gewebe

Treffen Photonen auf eine Gewebeoberfläche kommt es zu verschiedenen physikalischen Prozessen. Abhängig vom Einfallswinkel und dem Brechungsindexsprung wird ein Teil der Photonen reflektiert (2-4%). Der andere Teil dringt in das Gewebe ein, hier kommt es zunächst zu einer Brechung aufgrund des Brechungsindex-Unterschiedes zum Gewebe. Verschiedene Gewebestrukturen können unterschiedliche Indizes aufweisen, so dass mehrere Brechungsprozesse (= Streuung) auftreten können. Der Streukoeffizient, μ_s , gibt an wie viel Streuprozesse pro Wegstrecke im Mittel stattfinden. Das bedeutet, er beschreibt maßgeblich die Lichtverteilung im Gewebe und ist sowohl von der Wellenlänge als auch von dem bestrahlten Gewebe abhängig. Streuende Gewebestrukturen können Muskelfasern, Hautschichten, Zellen oder auch intrazelluläre Strukturen sein. Durch die Vielzahl der Streuungen kommt es auch zu einer Rückwärtsstreuung, so dass einige Photonen wieder aus dem Gewebe austreten (= Remission, bis zu 50%). Photonen, die im Gewebe verbleiben werden absorbiert indem sie durch Abgabe ihrer Energie die absorbierenden Moleküle in einen Zustand höherer Energie bringen. Der Absorptionskoeffizient, μ_a , gibt an wie viele Absorptionsprozesse pro Wegstrecke im Mittel stattfinden. Das bedeutet, er beschreibt maßgeblich bis zu welcher Gewebetiefe das Photon absorbiert wird. Dies ist abhängig von der Wellenlänge des Lichts sowie der Gewebeart. Für die Aussage, wie ein Gewebe auf einen Laserstrahl reagieren wird, ist zum einen die optische Eindringtiefe, x_{opt} , zum anderen die thermische Reichweite, x_{therm} , wichtig. Mit diesen beiden Angaben kann die prinzipielle Wirkung an einem Gewebe ermittelt werden. Leider sind diese Werte weder für alle Gewebe vorhanden, noch sind sie bei gleichen Geweben identisch. Die optische Eindringtiefe gibt an, in welcher Gewebetiefe die Intensität der einfallenden Laserstrahlung nur noch 36,8% der ursprünglichen Laserleistung beträgt. Die

thermische Reichweite ist abhängig von der Einwirkdauer der laser-induzierten Temperatur t und der Temperaturleitfähigkeit χ und wird mit folgender Formel berechnet: $x_{\text{therm}} = \sqrt{4\chi t}$. Sie kann durch zugrunde legen einer mittleren Temperaturleitfähigkeit für Gewebe für verschiedene Zeiten berechnet werden. So beträgt zum Beispiel bei Einwirkdauer von 10 Sekunden die mittlere thermische Reichweite 2,3 mm, bei 1 Millisekunde 23 μm [57, 58]. Dies bedeutet bei langzeitiger Bestrahlung (z.B.: cw-Inzision) eine große thermische Reichweite mit entsprechender Koagulation, wohingegen bei getakteter bzw. gepulster Strahlung die Energie zur Vaporisation des Gewebes genutzt werden kann [57].

In Abbildung 7 ist zum einen die Abhängigkeit des Absorptionskoeffizienten zum anderen die Abhängigkeit der optischen Eindringtiefe von der Wellenlänge [40] dargestellt. Die Wellenlänge ist somit ein wichtiger Determinator der Eindringtiefe des Laserlichts in Gewebe. Für die Absorption von Laserlicht im Gewebe sind Wasser, Blut, und Melanin im Wesentlichen verantwortlich [59].

Die energetische Anregung der Absorbermoleküle kann entweder zu chemischen Reaktionen und Lumineszenzen führen, die überwiegende und wichtigste Auswirkung ist jedoch die Wärmebildung. Strahlung die nicht absorbiert oder reflektiert wird tritt durch das Gewebe durch (Transmission) und wirkt in einer anderen Gewebeschicht. In Abbildung 8 wird die oben dargelegte Wechselwirkung zwischen Licht und Gewebe bildlich dargestellt [57, 59].

Die Lichtenergie kann zu verschiedenen Gewebereaktionen führen. Es können nicht-thermische, chemische Reaktionen entstehen. Diese treten nur bei niedrigen Energieleistungen auf, wodurch Photonen einen Einfluss auf die Proliferation von Zellen ausüben. Mögliche in vivo-stimulierende Effekte der Photonen werden gegenwärtig klinisch untersucht [60]. Zu den nicht-thermischen und chemischen Reaktionen zählen sowohl die Biostimulation als auch die Photodynamische Therapie [59].

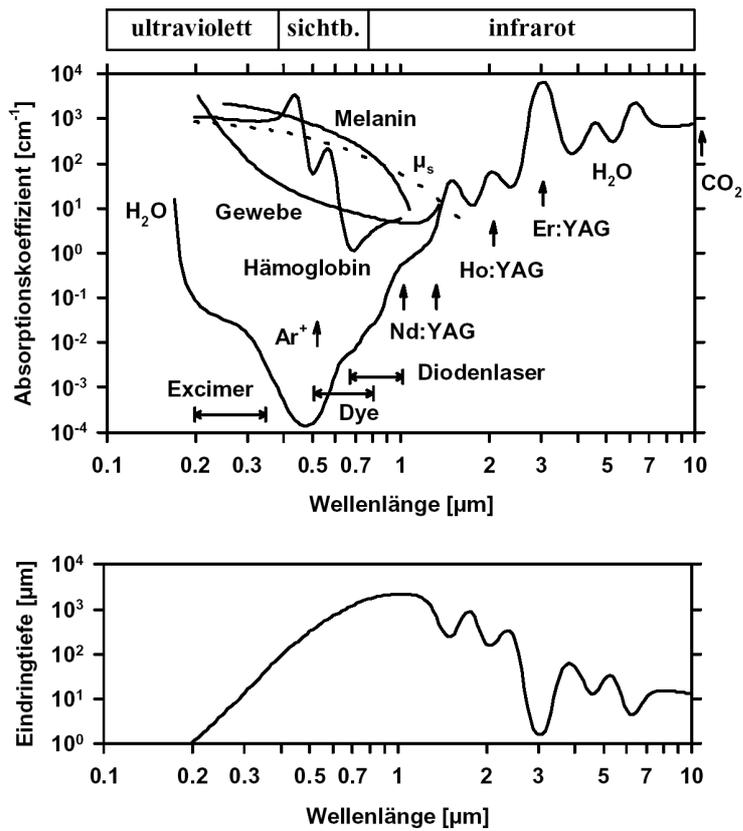


Abb. 7 Auswirkung der Wellenlänge auf den Absorptionskoeffizienten sowie auf die optische Eindringtiefe (modifiziert nach Hofstetter, A.G., *Lasergestützte Operationsverfahren in der Urologie*, Thieme-Verlag, 2003)

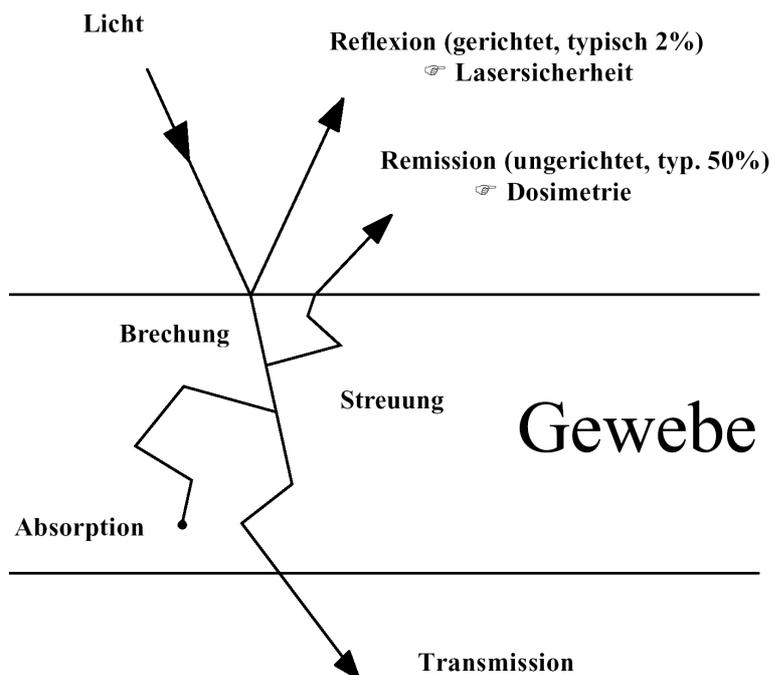


Abb. 8 Wechselwirkung Licht-Gewebe (modifiziert nach Grevers, G., *Lasere im Kopf-Hals-Bereich*, Springer-Verlag, 2001)

Eine weitere wichtige Gewebereaktion ist die Bildung von Wärme (thermische Reaktion). Während der kontinuierlichen Laserlichtapplikation wird durch Absorptionsprozesse die Temperatur des Gewebes erhöht. Die Energie der Laserphotonen wird durch Absorption auf das umgebende Gewebe übertragen und dabei in Wärme umgewandelt. Der Grad der Erwärmung hängt von der Leistungsdichte und der Einwirkdauer ab. Die Erwärmung von Gewebe führt mit ansteigender Temperatur zu unterschiedlichen Effekten. Die Gewebeveränderungen, die durch Wärme entstehen, sind zum einen von der Höhe der Temperatur und zum anderen von der Dauer der Wärmeexposition abhängig. In Abbildung 9 ist dies dargestellt. Man kann erkennen, dass eine irreversible Gewebeschädigung bei 57°C nach 10 Sekunden entsteht wohingegen eine Temperatur von 65°C bereits nach 1 Sekunde dazu führt. Auch die reversiblen Schädigungen hängen von der Einwirkzeit und Höhe der Temperatur ab [57, 59, 61].

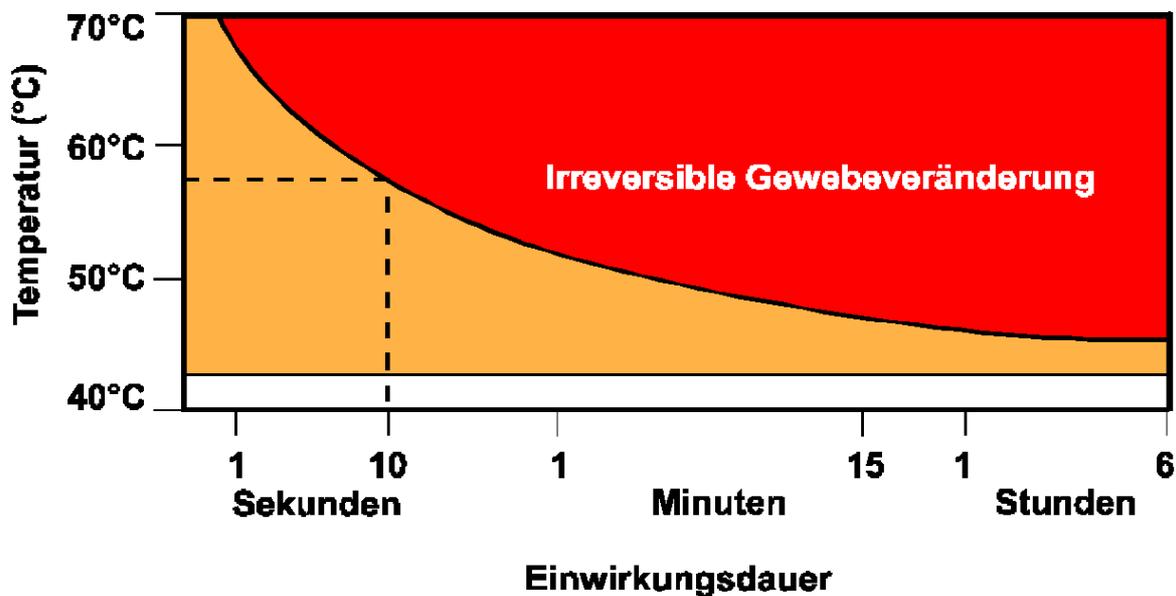


Abb. 9 Abhängigkeit einer Gewebeschädigung von Temperatur und Einwirkungszeit (modifiziert nach Raulin, C, *Lasertherapie der Haut*, Springer-Verlag, 2013)

Die durch Laserstrahlung induzierte Wärme breitet sich vom Zentrum kugelförmig in die Umgebung aus. Die Einwirkung der Wärme auf das Gewebe wird durch die Reaktion des Wassers mit der Wärme im Wesentlichen mitbestimmt. Ab einer bestimmten Temperatur kommt es zum Verdampfen von Wasser und somit zur Destruktion des Gewebes bis hin zur Vaporisation.

Reversible Schädigungen entstehen bereits ab 42°C. Sie beginnen mit einer Hyperthermie und Proteinveränderungen.

Bei Temperaturen über 60°C kommt es zu irreversiblen Gewebsschädigungen. Eine weißliche Verfärbung ist Folge der Eiweißdenaturierung, gleichzeitig werden Blutkapillaren versiegelt. In dieser Phase wird der Streukoeffizient in diesem Gewebe erhöht und der Absorptionskoeffizient reduziert. Bei weiterer Temperaturerhöhung kommt es zum Verdampfen von Wasser und damit zum Platzen von Zellen. Erst nach vollständiger Verdampfung des Gewebewassers erfolgt ab einer Temperatur von 150°C eine Karbonisierung. Bei Temperaturen über 300°C treten Vaporisation und Ablation auf. Tabelle 2 stellt die Gewebeveränderungen den kontinuierlich ansteigenden Temperaturen gegenüber.

| Erwärmungsgrad | Gewebeschädigung |
|----------------|---|
| 42-45°C | Beginn der Hyperthermie, Hyperämie, Konformationsänderungen, Schrumpfen der Kollagene |
| 50°C | Reduktion der enzymatischen Aktivität |
| 60°C | Denaturation von Proteinen, Koagulation der Kollagene, Membranpermeabilisierung |
| 100°C | Gewebeaustrocknung und Vakuolenbildung |
| > 100°C | Beginn der Vaporisation und Karbonisierung des Gewebes |
| 300-1000°C | Thermoablation des Gewebes, Photoablation und Disruption |

Tab. 2 Gewebeschädigung abhängig vom Grad der Erwärmung (nach Raulin, C, *Lasertherapie der Haut*, Springer-Verlag, 2013)

Durch Gewebeinteraktionen können aber auch athermische Prozesse erfolgen. Hier ist zum einen die Photoablation zu nennen. Dazu müssen Photonen eines Laserlichts eine hohe Energie besitzen um chemische Bindungen aufzubrechen ohne dass nennenswert Wärme in die Umgebung übertragen wird. Bei weiterer Erhöhung der Energie entsteht ein laserinduziertes Plasma, das sich initial ausdehnt um dann wieder

zusammenzufallen. Die hierbei ausgelösten Stoßwellen können auch medizinisch genutzt werden (z.B. Lithotripsie) [40, 59].

In Abbildung 10 sind die beschriebenen Wechselwirkungen des Lichts auf biologisches Gewebe zusammengefasst.

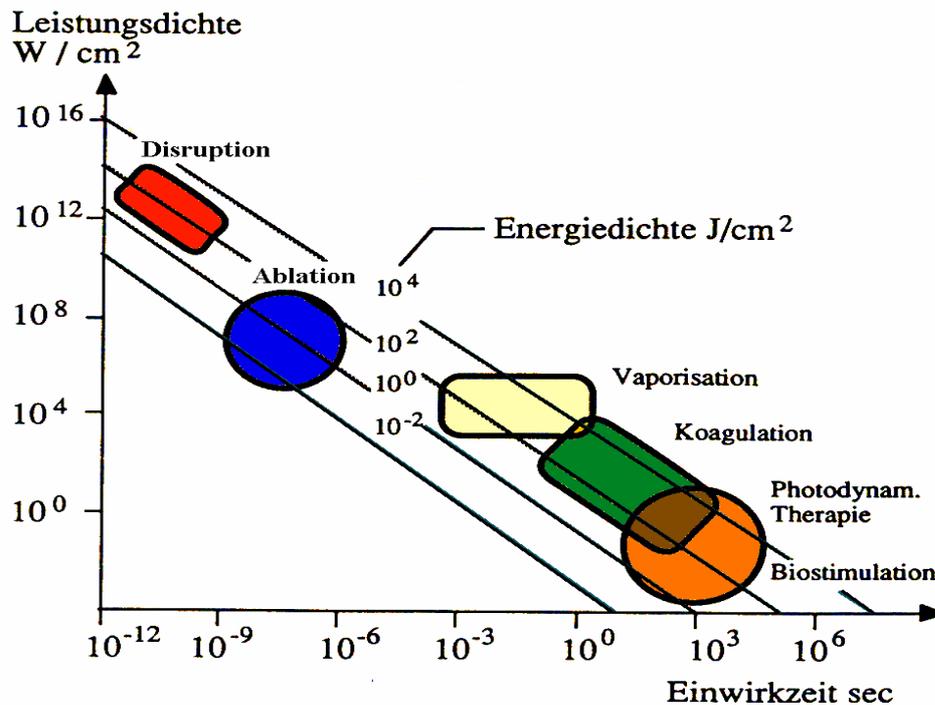


Abb. 10 Licht-Gewebe-Wechselwirkung in Abhängigkeit von der Einwirkzeit (Sekunden) und Leistung (Watt)

1.3 Problemstellung und Fragestellung

Der Lasereinsatz in der Medizin als Schneidwerkzeug ist wissenschaftlich gut untersucht [62-64]. Neben dem Schneiden, sowohl in Kontakt als auch in nicht-Kontakt mit dem Gewebe, wird lateral eine Koagulationszone erzeugt, die das Austreten von Blut weitestgehend verhindert. Aus diesem Grund kommen Laser routinemäßig in vielen Fachrichtungen zur operativen Anwendung. In der Gynäkologie ist bisher die therapeutische Laseranwendung im Wesentlichen auf Haut- (CO₂-Laser) und Zervixveränderungen (CO₂-Laser) beschränkt [41].

In der gynäkologischen Abteilung der Ludwig-Maximilians Universität München, Großhadern, wird eine experimentelle Studie gemeinsam mit dem Laser-Forschungszentrum der Ludwig-Maximilians Universität München unter Leitung von PD

Dr. R. Sroka durchgeführt, deren Studiendesign von der Ethikkommission der LMU München am 26.04.2012 unter der Projekt-Nummer 112-12 genehmigt wurde. In dieser Studie soll geklärt werden, ob Laserlicht grundsätzlich für die operative Therapie der Leiomyome geeignet ist.

Die in dieser Arbeit vorgelegten experimentellen Untersuchungen sind Teil dieser Studie.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wechselwirkung des Laserstrahls mit dem Uterusgewebe zu untersuchen, da die Veränderungen, die ein Diodenlaserstrahl mit einer Wellenlänge von 1470 nm am Uterusgewebe hervorruft bisher nicht bekannt sind. Diese Untersuchungen sollen Basisdaten liefern, um die Möglichkeit einer laserassistierten Leiomyomenukleation *in vivo* zu evaluieren.

2 Material und Methode

2.1 Gewebegewinnung

Die Indikation zur Hysterektomie erfolgte nach klinischen Kriterien bei Patientinnen mit myomatösen Erkrankungen des Uterus nach abgeschlossener Familienplanung.

In diese Studie wurden Frauen aufgenommen, die folgenden Ein- bzw. Ausschlusskriterien entsprachen.

Einschlusskriterien waren: Uterus myomatosus, abgeschlossene Familienplanung, von der Studie unabhängige Indikation zur offenen Hysterektomie sowie die Einwilligung der Patientin nach Aufklärung über die Studie.

Ausschlusskriterien waren: Verdacht auf Vorliegen einer malignen Erkrankung, Schwangerschaft, nicht einwilligungsfähige Patientin, Patientinnen, die das 40. Lebensjahr noch nicht vollendet haben.

Nach entsprechender Aufklärung und Written Consent (Aufklärungsbogen in Anhang 1) wurden die Präparate der Patientinnen (n=7) nach Hysterektomie im Laser-Forschungslabor (LFL) der LMU München den experimentellen Untersuchungen mit Laserlicht unterzogen. In der Regel wurden mehrere histologische Schnitte quer zu den Laserinzisionen durchgeführt. Diese histologischen Präparate wurden gescannt und anschließend im LFL digital ausgewertet, um die Defektzonen, die durch das Laserlicht entstanden sind, auszumessen.

Im Anschluss an das Laserexperiment wurden die Hysterektomiepräparate zur histologischen Untersuchung in das pathologische Institut zur Anfertigung von Serienschnitten zur klinischen Untersuchung des Uterus weitergeleitet.

2.2 Aufbau des Experimentes

Als Laserquelle wurde ein Diodenlaser (Medilas D Multi Beam, Dornier MedTech, GmbH Germering, Deutschland) verwendet, der Laserlicht der Wellenlänge 1470 nm bei Laserleistungen von 5 bis 30 Watt emittiert. Die Versuche wurden in der "continuous wave" (cw)-Betriebsart durchgeführt. Für die Laserapplikationen wurde das Laserlicht durch Glasfasern mit einem Kerndurchmesser von 600 µm geleitet und senkrecht über dem Gewebe positioniert. Mit einem Computer-gesteuerten Schrittmotor wurde die

Glasfaser mit einer gleichmäßigen Geschwindigkeit von 3 mm/s linear über das Gewebe bewegt. Dabei berührte sie das zu schneidende Gewebe nicht. Es wurde versucht einen gleichmäßigen Abstand einzuhalten. Da die Gewebeoberfläche gewölbt war und leichte Unebenheiten aufwies, wurde der Abstand per Hand nachgeführt, so dass dieser zwischen 0,5 bis maximal 1 mm betrug. (Abb. 11, 12) [62]. Wie in Abbildung 12 und 13 dargestellt ist wurden mit diesem experimentellen Aufbau 6 parallele laser-induzierte Schnitte von jeweils 3 cm Länge mit unterschiedlicher Laserleistung von 5, 10, 15, 20, 25 und 30 Watt auf das Uterusgewebe durchgeführt.

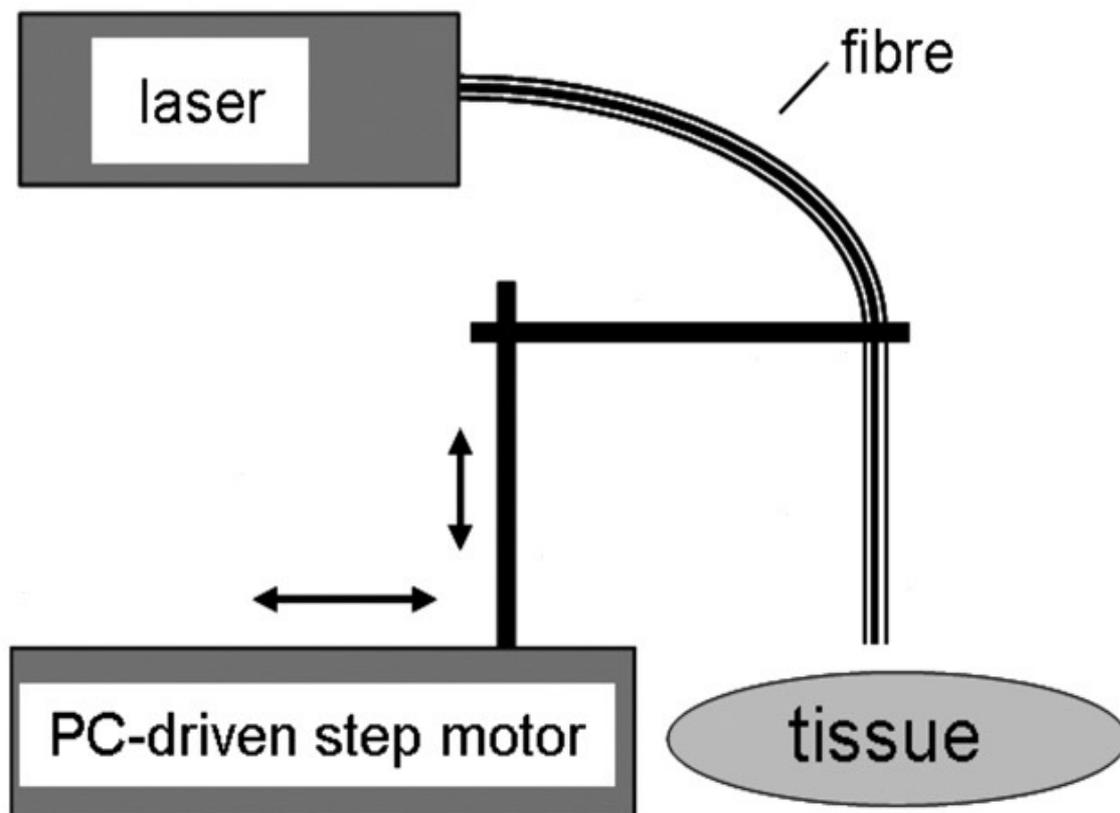


Abb. 11 Versuchsaufbau zur Anwendung von Laserlicht auf Uterusgewebe bei konstanter Geschwindigkeit des Laserstrahls und konstantem Abstand zum Gewebe.

Aus: Khoder, W.Y., et al., *Ex vivo comparison of the tissue effects of six laser wavelengths for potential use in laser supported partial nephrectomy*. J Biomed Opt, 2012. 17(6): p. 068005-2 [57]

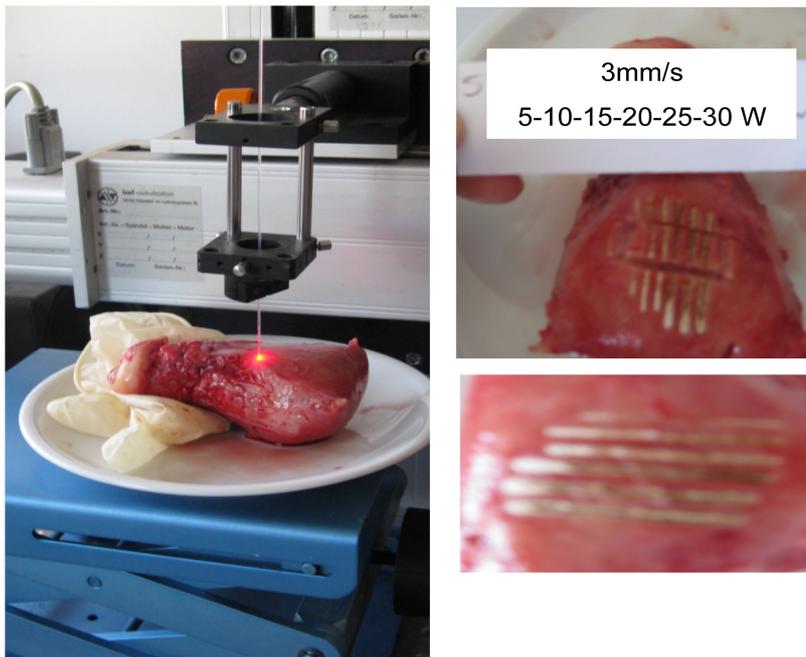


Abb. 12 Aufbau des Experimentes

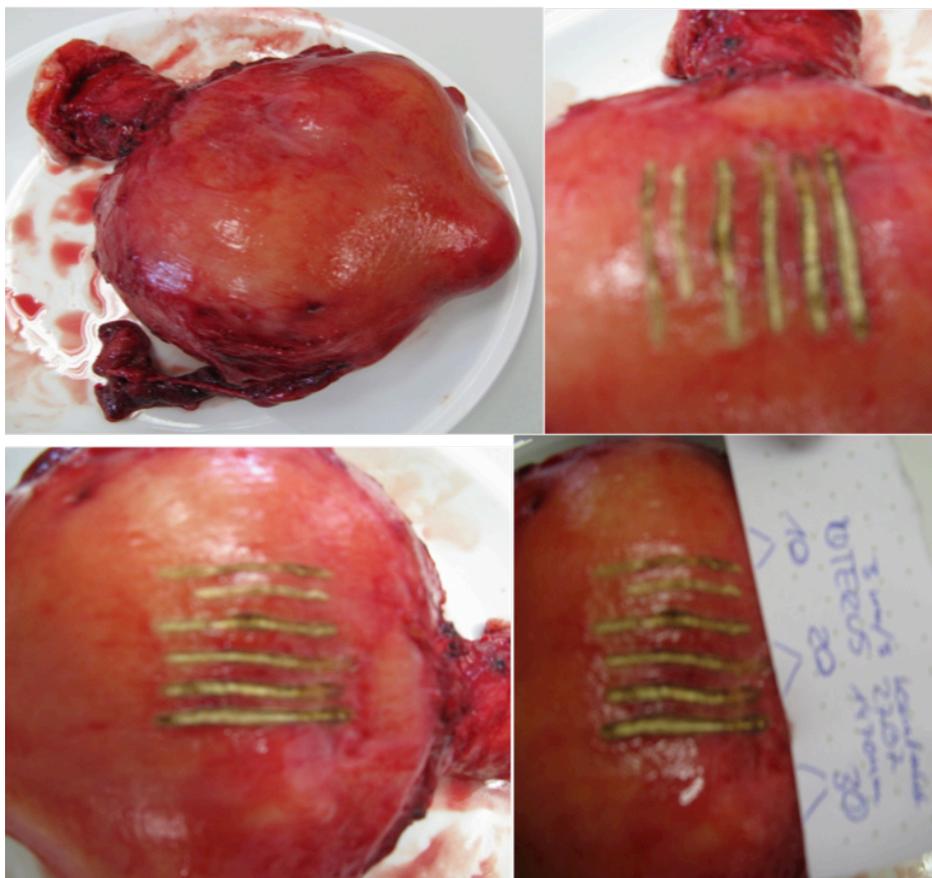


Abb. 13 Laserinzisionen mit unterschiedlicher Leistung (15-20-25-30 Watt)

2.3 Auswertung

2.3.1 Gewebeaufarbeitung

An 3 Präparaten wurden jeweils 6 Laserinzisionen (5 – 10 – 15 – 20 – 25 – 30 Watt) durchgeführt. 1 Präparat war so groß, dass 3 x 6 Laserinzisionen (5 – 10 – 15 – 20 – 25 – 30 Watt) Platz hatten. Bei 2 Präparaten waren nur 3 Laserinzisionen (5 – 10 – 30 Watt und 5 – 10 – 15 Watt) möglich und am letzten Präparat konnten 5 Laserinzisionen erfolgen (5 – 10 – 15 – 20 – 25 Watt).

Anschließend wurden die Areale der parallel geführten Laserinzisionen als Gewebeplatten präpariert und exzidiert. Diese Präparate von ca. 3 x 3 x 0,5 cm³ wurden dann in 4% Formalin fixiert und der Pathologie zur weiteren Verarbeitung übergeben.

2.3.2 Histologie

Prinzipiell wurde jedes dieser Präparate 3 mal sagittal und senkrecht zur Laser-Inzision geschnitten und histologisch aufgearbeitet. Die so angefertigten sagittalen Serienschnitte des Uterusgewebes mit einer Schichtdicke von 5-7 µm wurden entwässert, in Paraffin eingebettet und schließlich für die weitere Beurteilung mit Haematoxylin-Eosin (HE) angefärbt. Auf diese Weise konnten daraus insgesamt 9 verwertbare HE-gefärbte, histologische Präparate mit 47 einzelnen Laser-Inzisionen unterschiedlicher Leistung gewonnen werden. Diese Schnitte wurden fotografiert und digitalisiert. Die digitalen Fotos konnten dann am Computer mit einer Software (Image J 1.48) hinsichtlich der thermischen Veränderungen vermessen und ausgemessen werden.

2.3.3 Messung am digitalisierten Präparat

In Abbildung 14 ist im linken Bild der Sagittalschnitt eines mikroskopischen Präparates mit 6 durch den Laserstrahl hervorgerufenen Einkerbungen, die den Laser-Inzisionen entsprechen, dargestellt. Diese wurden zunächst nummeriert und den applizierten Laserleistungen zugeordnet. In diesem Beispiel entsprach Loch 1 einer Leistung von 30 Watt und dann absteigend bis Loch 6, das durch eine Leistung von 5 Watt entstanden ist.

Jede Einkerbung ist deutlich von unterschiedlichen Schichtungen umgeben, die den thermischen Schädigungen zugeordnet werden können.

Für die Vermessung der Schädigungen wurde zunächst ein Zentrum gewählt und um dieses ein Kreis gezogen, das den Übergängen zwischen visuell erkennbaren Schädigungen entspricht.

Da die Übergänge nicht scharf sind wurden jeweils die minimalen und maximalen Schichtdicken und somit auch gleichzeitig die Varianz des jeweiligen Schädigungsbereiches ermittelt.

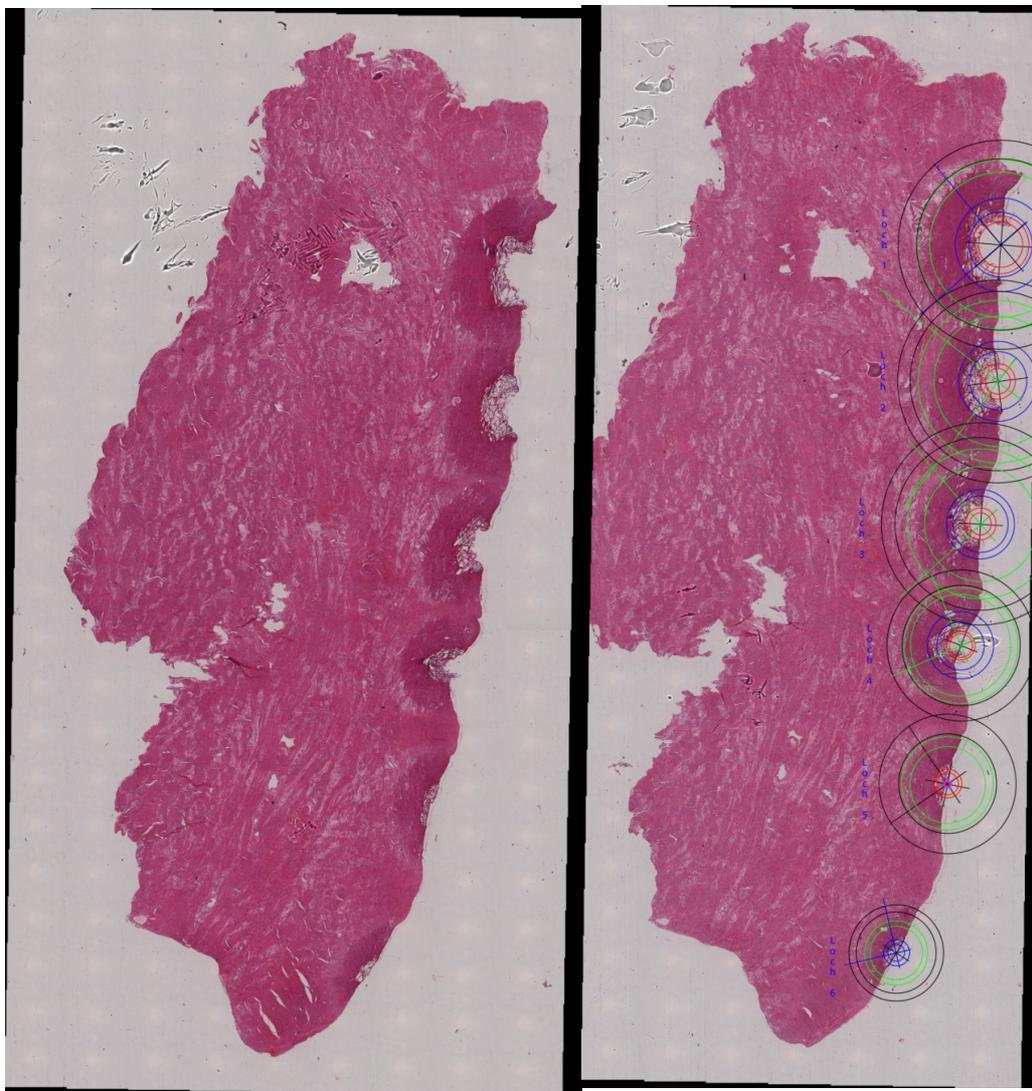


Abb. 14 HE gefärbte Präparate mit den Laserdefekten

Es konnten 4 Zonen unterschieden werden. Direkt an den Defekt ("Krater", K) schließt sich eine gut abgrenzbare Zone an, bestehend aus 2 Schichten, einer weißen (W) und

einer tiefroten (TR). Eine lateral davon beobachtete blassrosa Zone (BR) entspricht einer Schicht, die sich in der Regel etwas unschärfer davon abhebt. In Abbildung 15 sind schematisch die unterschiedlichen Zonen dargestellt. Der Krater (K) entspricht einem vollständigen Gewebsverlust durch Vaporisation und wird somit als Ablationszone/Ablationstiefe bezeichnet. Es wurde sowohl die tiefste (Krater max) als auch die geringste Gewebsläsion (Krater min) ausgemessen und berechnet. Die Schneidfähigkeit eines Laserstrahls kann somit durch die Ablationszone beschrieben werden.

Die lateral anschließende Zone (W) imponierte weißlich und wurde als Zone der beginnenden Vaporisierung und Karbonisierung definiert, in der keine Gewebestrukturen erhalten sind (weiße Zone). Auch hier kamen die Unregelmäßigkeiten der Schichtdicke durch eine maximale (Weiß max) und eine minimale (Weiß min) Ausdehnung zum Ausdruck.

Es folgte eine tiefrote Zone (TR), welche durch eine Denaturierung von Proteinen und eine Koagulation der Kollagene gekennzeichnet ist. Auch hier wurde eine maximale (Tiefrot max) und eine minimale (Tiefrot min) Ausdehnung gemessen.

Die letzte etwas unschärfer abgrenzbare Veränderung ist die blassrosa Zone (BR), in welcher es zu Konformationsänderungen und Schrumpfen der Kollagene gekommen ist, Veränderungen die reversibel sind. Auch hier wurde erneut eine maximale (Blassrosa max) und eine minimale (Blassrosa min) Ausdehnung gemessen und berechnet.

Die Zonen Weiß und Tiefrot wurden als Koagulationszone definiert, ausgemessen und in den Tabellen gesondert aufgeführt. Die Koagulationszone kann auch als Versiegelung des Gewebes beschrieben werden.

Die Berechnung der jeweiligen Schichtdicken aus den Messwerten (r) erfolgte nach folgenden Formeln.

$$W = r(K+W) - r(K)$$

$$TR = r(K + W + TR) - r(K + W)$$

$$BR = r(K + W + TR + BR) - r(K + W + TR)$$

(mit r= Radius des Messkreises)

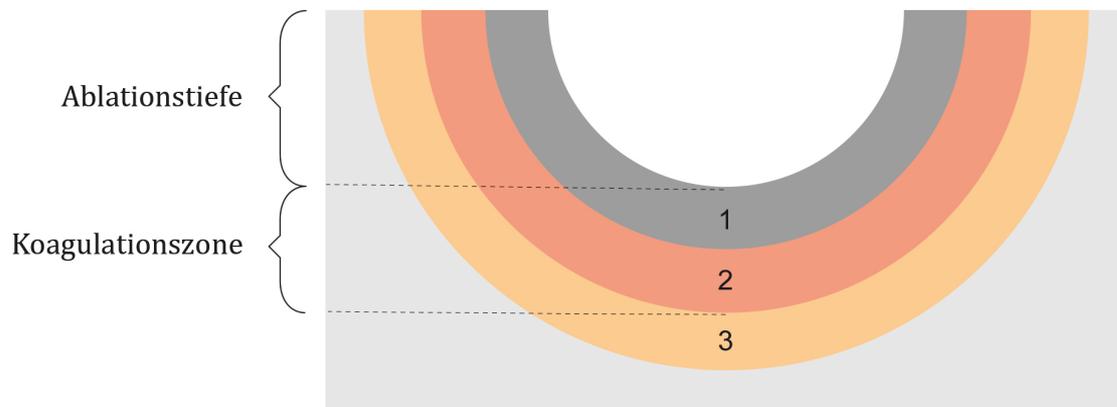


Abbildung 15 **Abbildung 25** **Schematische Darstellung des Laserdefektes mit den verschiedenen Zonen der Gewebsschädigung.**

Modifiziert nach Berlien, H.P. und Müller, G.J., *Applied Laser Medicine*. 2003

| | |
|------------------|---------------------------------------|
| Ablationstiefe | = Krater |
| Koagulationszone | = weiße (1) und tiefroter (2) Schicht |
| Reversible Zone | = blassrosa Schicht (3) |

2.3.4 Statistik

Als Methoden der deskriptiven Statistik wurden die Daten in Tabellen und Diagrammen dargestellt, außerdem wurde die Streuung der Messwerte durch die Standardabweichung beschrieben.

Die in den durchgeführten Experimenten erstellten Messwerte ergaben 6 Wertegruppen, die sich auf die angewandten Laserleistungen bezogen (5 – 10 – 15 – 20 – 25 – 30 Watt).

Aus den Daten der einzelnen Wertegruppen wurden Mittelwerte mit Standardabweichung (STAABW) erstellt. Um die Daten weiter zu beschreiben wurde versucht, Kennzahlen zu erstellen, indem der Quotient (Q) der Mittelwerte zwischen verschiedenen Defekten ($Q_{\text{Koag max / Krater max}}$, $Q_{\text{Koag min / Krater min}}$, $Q_{\text{BR max / Koag max}}$) sowie der Quotient der Mittelwerte zwischen denselben Defekten ($Q_{\text{Krater max/min}}$, $Q_{\text{Koag max/min}}$, $Q_{\text{BR max/min}}$) berechnet wurde.

Unterschiede verschiedener Gruppen wurden mit dem gepaarten t- Test statistisch dargestellt (http://www.physics.csbsju.edu/stats/Paired_t-test_NROW_form.html) [65, 66]. Nur für die klinisch relevanten Daten wurde eine Signifikanz ($p < 0.05$) berechnet.

Korrelationen, die sich aus dem Verhältnis von ansteigender Laserleistung und der Größe der Gewebedefekte ergaben wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson statistisch überprüft (<http://www.psychometrica.de/korrelation.html>) [67]. Ein Wert von $r=+1$ zeigt eine direkte positive Korrelation an, ein Wert von $r=0$ bedeutet, dass keine Korrelation vorliegt und ein Wert von $r=-1$ beschreibt eine direkte negative Korrelation.

3 Ergebnisse

Im Allgemeinen konnten mit dem beschriebenen Aufbau Laser-Inzisionen erfolgreich durchgeführt werden. Allerdings unterliegen die untersuchten Gewebefeffekte großen Schwankungen, was weitestgehend auf die Beschaffenheit und die Präparation der Gewebe zurückgeführt werden kann. Aus diesem Grunde werden insbesondere die Reproduzierbarkeit und die Größenverhältnisse unterschiedlicher Gewebefeffekte untersucht.

3.1 Makroskopische Ergebnisse

In Abbildungen 16 und 17 sind Laserinzisionen in einfacher Vergrößerung dargestellt, woraus ersichtlich wird, dass sich die Ausdehnung der unterschiedlichen Schichten unterhalb eines Millimeters bewegt.

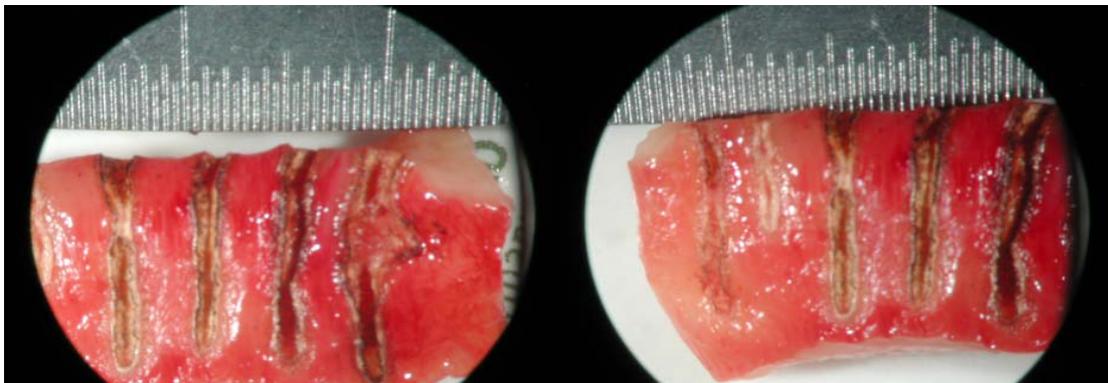


Abb. 16 Laserinzisionen – Superficial

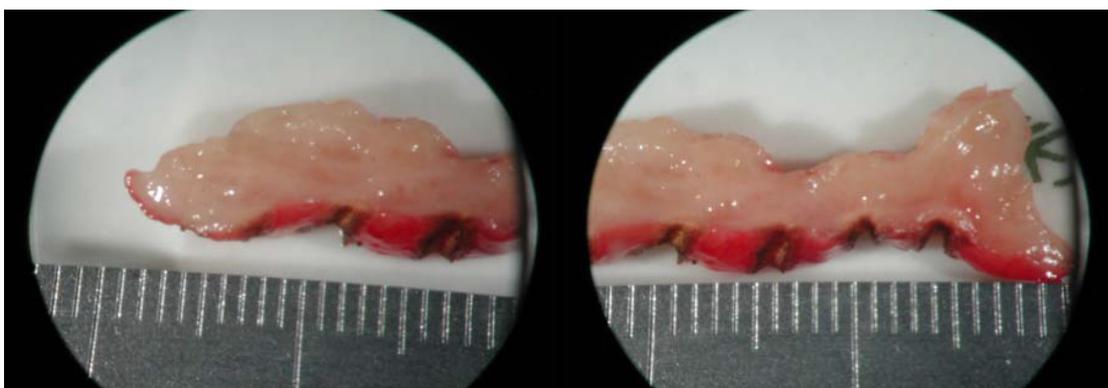


Abb. 17 Laserinzisionen – Sagittal

Ziel dieses Versuches war es, die Ausmaße der Wechselwirkung des Laserstrahls auf das umgebende Gewebe auszumessen. Die Abbildungen 13, 16 und 17 machen offensichtlich, dass dies nur durch mikroskopische Untersuchungen von histologischen Schnitten möglich ist, die diese Inzisionen und Defekte quer schneiden. Die Größe der Veränderungen bewegt sich im Bereich von Mikrometern (μm).

3.2 Reproduzierbarkeit der Messergebnisse

3.2.1 Varianz der Messwerte

Zunächst wurden die Messergebnisse untersucht, die bei gleicher Laserleistung an Uterusgewebe erzeugt wurden.

In Tabelle 3 sind beispielhaft die Messergebnisse bei einer Leistung von 30 Watt gelistet. Es wird deutlich, dass der Mittelwert mit großen Standardabweichungen (STAABW) für jede der untersuchten Schädigungszonen belegt ist. Dies weist auf eine geringe Reproduzierbarkeit des Experimentes oder auch der Rohdatenerfassung hin.

| Versuchsreihe | Watt | Krater | | Weiß | | Rot | | Blassrosa | | Koagulation | |
|-------------------|------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|------|-------------|-------|
| | | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min |
| 1 | 30 | 392 | 314 | 330 | 123 | 745 | 553 | 448 | 192 | 1075 | 676,0 |
| 2 | 30 | 354 | 246 | 289 | 170 | 589 | 457 | 213 | 101 | 878 | 627,0 |
| 3 | 30 | 382 | 174 | 301 | 99 | 279 | 82 | | | 580 | 181,0 |
| 4 | 30 | 514 | 184 | 277 | 90 | 540 | 101 | | | 817 | 191,0 |
| 6-1 | 30 | 106 | 64 | 172 | 98 | 192 | 16 | 243 | 31 | 364 | 114,0 |
| 6-2 | 30 | 100 | 54 | 172 | 80 | 151 | 66 | 179 | 66 | 323 | 146,0 |
| 6-3 | 30 | 106 | 71 | 172 | 98 | 192 | 16 | 243 | 31 | 364 | 114,0 |
| Mittelwert | | 279,1 | 158,1 | 244,7 | 108,3 | 384,0 | 184,4 | 265,2 | 84,2 | 628,7 | 292,7 |
| STAABW | | 186,8 | 108,3 | 108,0 | 47,4 | 257,7 | 216,5 | 143,6 | 69,0 | 354,3 | 251,2 |

Tab 3 Messwerte, die sich bei einer Leistung von 30 Watt ergeben (Uterusgewebe, 600 μm Faserstärke)

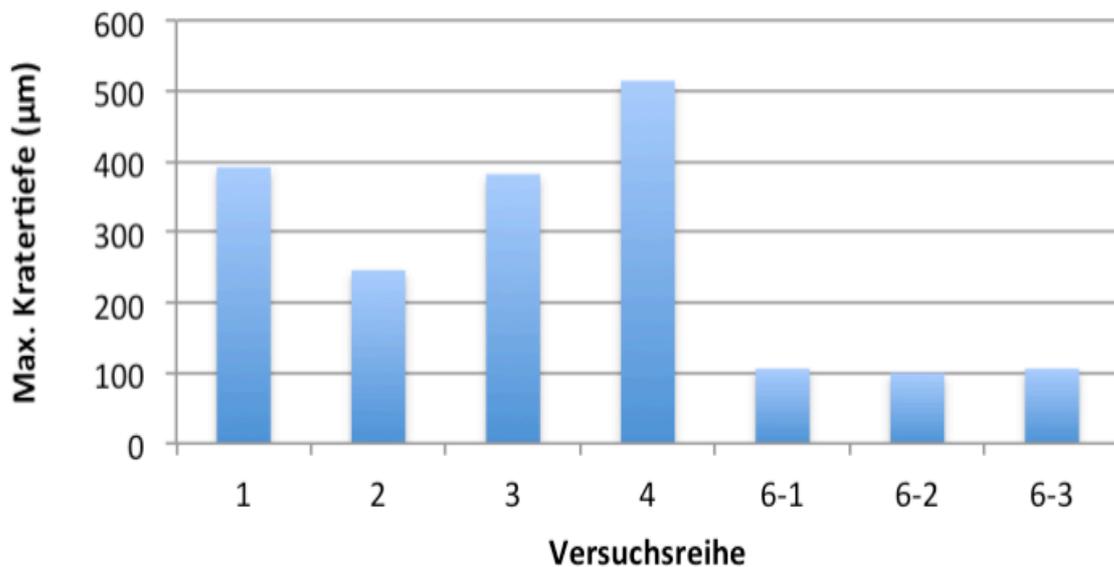


Abb. 18 Maximale Kratertiefe (in µm) bei 30 Watt

In Abbildung 18 ist exemplarisch die Reproduzierbarkeit für die 30-Watt-Serie der Untersuchung graphisch für die Kratertiefe dargestellt. Während die ersten 4 Messwerte der maximalen Kratertiefe (Versuch 1-4) zwischen 350 und 520 µm liegen, ist sie bei den letzten 3 Messwerten um den Faktor 3-5 geringer.

Dies spiegelt sich auch in den Tabellen 2.05 bis 2.25 im Anhang wider, bei denen die Variation der anderen Laser-induzierten Gewebedefekte bei 5 bis 25 Watt ebenfalls ähnlich groß ist (Anhang-Tabellen 2.05-2.25).

3.2.2 Verhältnis der Gewebedefekte zueinander

Verhältnis Schneidfähigkeit (Kratertiefe) zur Versiegelung (Koagulation) bei 30 Watt

In Abbildung 19 ist die maximale Kratertiefe (Schneidfähigkeit) dem maximalen Koagulationssaum (Versiegelung) für die verschiedenen Versuchsreihen gegenübergestellt. Es wird deutlich, dass zwar die Ausmaße der thermischen Schäden in den einzelnen Experimenten stark schwanken, dass die Messwerte der unterschiedlichen induzierten Gewebeeffekte aber zueinander korrelieren. Wie das Beispiel der maximalen Kratertiefe und Koagulationstiefe in Abbildung 19 zeigt, gehen große Kratertiefen mit großen Koagulationszonen einher.

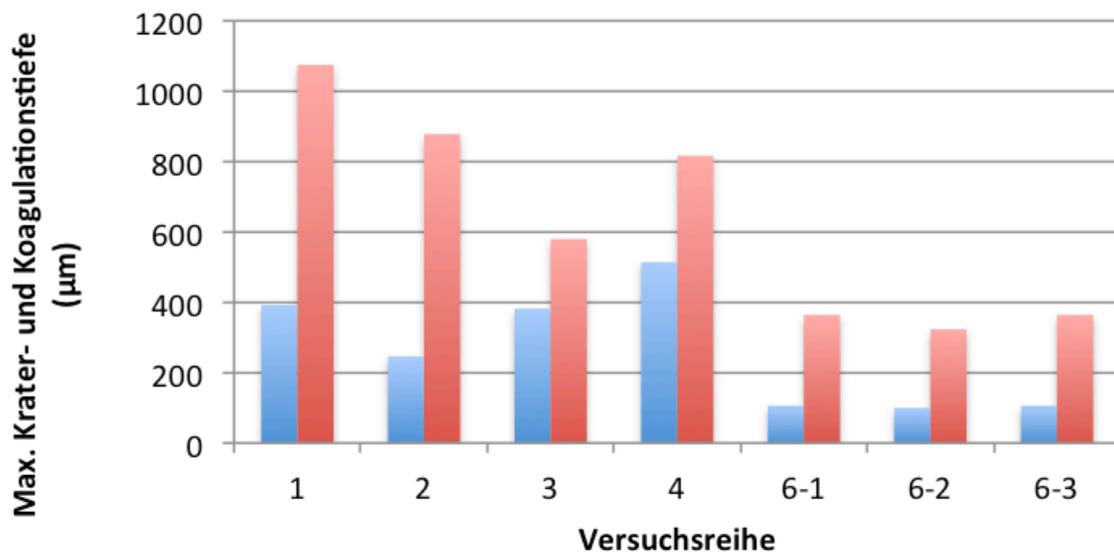


Abb. 19 Maximale Kratertiefe (blau) und maximaler Koagulationssaum (rot) (in µm) bei 30 Watt

Die Berechnung des Verhältnisses von verschiedenen Defekten zueinander zeigt dies deutlich. In Tabelle 4 ist exemplarisch das Verhältnis der maximalen Kratergröße zur maximalen Ausdehnung des Koagulationssaums der einzelnen Experimente bei einer Laserleistung von 30 Watt aufgelistet.

| Mappe | Watt | Koag. Max/ Krater Max |
|-------------------|------|-----------------------|
| 1 | 30 | 2,7 |
| 2 | 30 | 2,5 |
| 3 | 30 | 1,5 |
| 4 | 30 | 1,6 |
| 6-1 | 30 | 3,4 |
| 6-2 | 30 | 3,2 |
| 6-3 | 30 | 3,4 |
| Mittelwert | | 2,6 |
| STAABW | | 1,2 |
| % STAABW | | 45,6 |

Tab. 4 Verhältnis der maximalen Kratergröße zum maximalen Koagulationssaum bei 30 Watt

Es zeigt sich, dass diese Quotienten als Kennziffern der einzelnen Experimente genutzt werden können, obwohl sie ebenfalls noch eine große Streuung untereinander aufweisen.

Im Anhang finden sich die entsprechenden Tabellen der weiteren Leistungen (5-10-15-20-25 Watt) (Anhang-Tabellen 3.05-3.25).

In Tabelle 5 ist die Ratio der maximalen und minimalen Defekte in Abhängigkeit von der applizierten Laserleistung zueinander in Beziehung gesetzt. Der jeweilige Mittelwert zeigt jetzt eine geringe Streuung und damit eine hinreichende Reproduzierbarkeit für die jeweilige Beobachtung, insbesondere unter klinischen Gesichtspunkten.

Der statistische Vergleich dieser Beziehungen zeigt außerdem, dass sich die Werte des Verhältnisses von maximaler und minimaler Kratertiefe und Koagulationszone statistisch nicht unterscheiden ($p=0,363$, paired t- Test) und im Vergleich zum entsprechenden Wert der blassrosa Zone signifikant größer sind ($p<0,001$). Während mit zunehmender Laserleistung alle Defekte größer werden, wird aus Tabelle 5 deutlich, dass das Verhältnis der maximalen und minimalen Defekte relativ konstant ist und somit von der Laserleistung unabhängig ist.

| Mappe | Krater max/min | Blassrosa max/min | Koagulation max/min |
|-------------------|----------------|-------------------|---------------------|
| 5W | 1,4 | 2,0 | 1,8 |
| 10W | 1,4 | 2,3 | 1,6 |
| 15W | 1,9 | 2,7 | 1,8 |
| 20W | 1,9 | 2,5 | 1,8 |
| 25W | 1,5 | 2,1 | 1,5 |
| 30W | 1,8 | 3,1 | 2,1 |
| Mittelwert | 1,6 | 2,5 | 1,8 |
| STAABW | 0,2 | 0,4 | 0,2 |

Tab 5 Verhältnis der Mittelwerte jeweils von maximalem und minimalem Krater, blassrosa Zone und Koagulationszone (Max/Min)

3.3 Mittelwerte der Wertegruppen

Wie bereits in Tabelle 3 dargestellt, wurden die einzelnen Messdaten in Mittelwerte zusammengefasst und nun in Tabelle 6 die Mittelwerte der einzelnen Defektzonen der entsprechenden Laserleistung zugeordnet, dabei wird die Summe aus weißer Nekrosezone und tief-roter Defektzone als Koagulationssaum definiert (siehe Kapitel 3.3.2).

3.3.1 Verhältnis der Gewebedefekte zur Laserleistung

In Tabelle 6 sind für die unterschiedlichen Gewebefeffektzonen die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen sowohl für das jeweiligen Maximum als auch Minimum in Relation zu der applizierten Leistung dargestellt. Es wird deutlich, dass die Werte mit der applizierten Laserleistung ansteigen, wie es auch bereits aus Tabelle 4 und 5 hervorgeht.

Exemplarisch ist dieses Verhalten für die maximale Kratertiefe und die maximale Koagulationssaumbreite in Abbildung 20 graphisch dargestellt. Sowohl die Größe der Koagulationszone steigt mit einer strengen Korrelation zur applizierten Laserleistung an (grüne Säulen, $r = 0,9531$), als auch die Größe des entstandenen Kraters im Gewebe (blaue Säulen, $r = 0,8073$).

| | Kratер | | Weiß | | Tiefrot | | Blassrosa | | Koagulation | |
|------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|----------------|------------------|------------------|
| | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min |
| 5W | 48,4 ± 62,8 | 34,8 ± 51,2 | 96,1 ± 51,6 | 54 ± 86 | 191,4 ± 86 | 105,6 ± 49,7 | 176,8 ± 78,3 | 86,8 ± 48 | 266,2 ± 131,6 | 159,6 ± 88,7 |
| 10W | 114 ± 218,4 | 78,6 ± 134,2 | 149,6 ± 82,7 | 99,7 ± 45 | 238,4 ± 160,9 | 140,4 ± 147 | 194,1 ± 139,9 | 86 ± 66,6 | 388 ± 222,5 | 240,1 ± 169,9 |
| 15W | 125,5 ± 72,5 | 65,9 ± 54,7 | 156,6 ± 91,9 | 89,6 ± 53,8 | 201,9 ± 150,4 | 126,4 ± 132,9 | 180 ± 98,1 | 65,6 ± 39,2 | 378,7 ± 236,7 | 215,9 ± 185,4 |
| 20W | 183 ± 117,5 | 96 ± 83,1 | 162,3 ± 104,7 | 94,5 ± 88,8 | 281,7 ± 165,1 | 146,6 ± 128,2 | 274,9 ± 178,6 | 108,3 ± 60 | 420,9 ± 271,3 | 227,6 ± 213,1 |
| 25W | 109,4 ± 80,6 | 74,7 ± 52,8 | 185,6 ± 114,4 | 119,1 ± 79,5 | 303,6 ± 187,2 | 208,6 ± 171,4 | 262 ± 185,1 | 127 ± 115,7 | 489,1 ± 297,3 | 327,7 ± 247,9 |
| 30W | 279,1 ± 186,8 | 158,1 ± 108,3 | 244,7 ± 108 | 108,3 ± 47,4 | 384 ± 257,7 | 184,4 ± 216,5 | 265,2 ± 143,6 | 84,2 ± 69 | 628,7 ± 354,3 | 292,7 ± 251,2 |

Tab. 6 Mittelwerte (± Standardabweichung) der Schädigungszonen (in µm) nach Laserleistung (Watt)

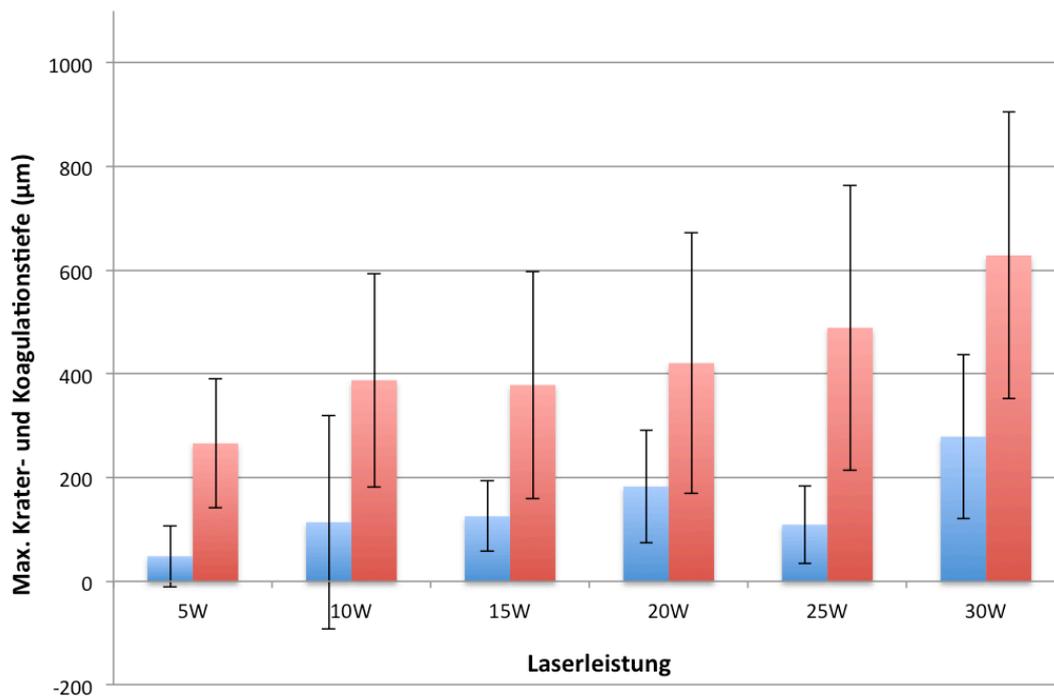


Abb. 20 Maximale Kratertiefe und Koagulationssaum bei verschiedenen Laserleistungen mit Standardabweichung.

In Tabelle 7 ist die Abhängigkeit der minimalen und maximalen Mittelwerte der einzelnen Laserdefekte von der Laserleistung durch Berechnung des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson dargelegt. Die Ergebnisse belegen einen positiven linearen Zusammenhang zwischen den Messgrößen und der steigenden applizierten Leistung. Lediglich die Korrelation der minimalen blassroten Zone zeigt nur eine schwach positive Korrelation.

| | Krater | Weiß | Tiefrot | Blassrosa | Koagulation |
|----------------|--------|--------|---------|-----------|-------------|
| Maximal | 0,8073 | 0,9412 | 0,9164 | 0,8527 | 0,9531 |
| Minimal | 0,8232 | 0,802 | 0,8701 | 0,3801 | 0,8672 |

Tabelle 7 Korrelation der Messwerte mit ansteigender Laserleistung (Korrelationskoeffizient nach Pearson)

Trotz der großen Varianz bei den einzelnen Messungen (Abb. 18) kann somit der signifikante Einfluss der Leistung auf den Gewebeeffect gezeigt werden. Je höher die Leistung, desto besser ist die Schneidfähigkeit (Ablation, Krater) des Lasers und desto größer ist die Gewebeerstörung (Koagulation) um den Gewebedefekt herum.

Verhältnis Koagulationszone zur Kratertiefe

Das Verhältnis des maximalen Koagulationssaums zur maximalen Kratertiefe (Koag max / Krater max) ist in Abbildung 21 dargestellt. Die statistische Berechnung nach Pearson zeigt zwar eine schwach negative Korrelation ($r = -0,5614$), wenn jedoch der Wert bei 25 Watt als Ausreißer gewertet und nicht berücksichtigt wird, entsteht eine negative Korrelation ($r = -0,8387$). Das bedeutet, dass mit steigender Leistung die Koagulationszone im Verhältnis zur Kratergröße abnimmt.

Umgekehrt bedeutet das, dass bei geringer Leistung der Koagulationssaum relativ groß ist, der Krater, und damit der Gewebedefekt, aber sehr gering bleibt. Dies bedeutet, bei 5 Watt werden „nur“ Temperaturen von ca. $T=45-80^{\circ}\text{C}$ im Gewebe erzeugt die zur Koagulation ausreichen (siehe Kapitel 2.2.4: Wechselwirkung-Licht-Gewebe), wohingegen bei höherer Leistung ab 10 Watt die Energie zu Ablation beziehungsweise Vaporisation ausreicht und Temperaturen um 150°C erzielt werden. Mit weiter ansteigender Leistung ist die Vaporisationsgeschwindigkeit größer als die axiale Koagulation.

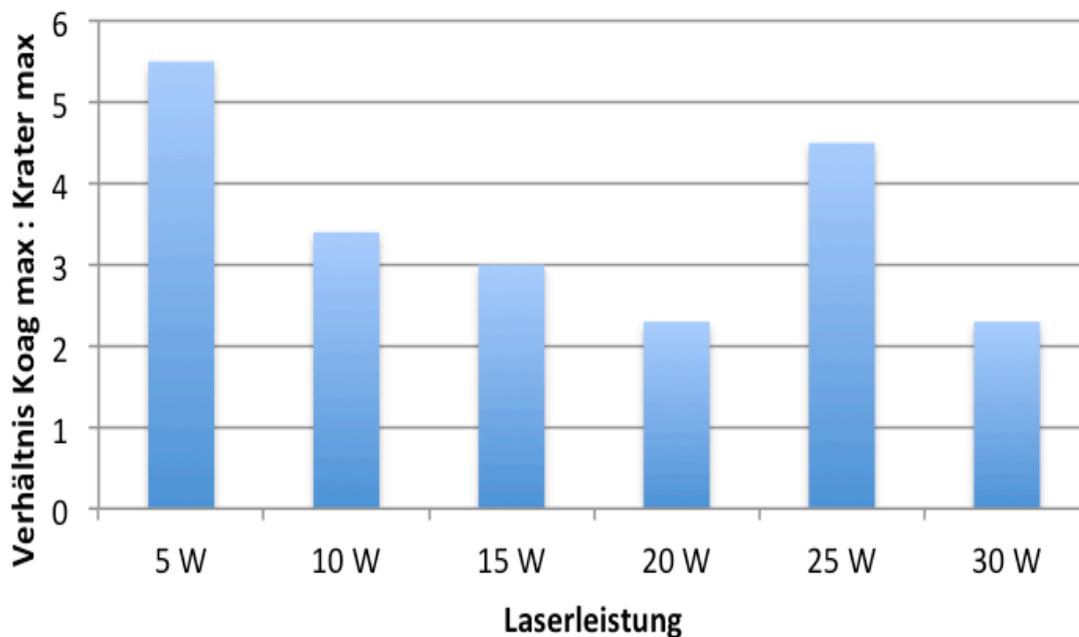


Abb. 21 Verhältnis der maximalen Koagulationszone zur maximalen Kratertiefe in Abhängigkeit zur Laserleistung (in Watt) ($r = -0,5614$)

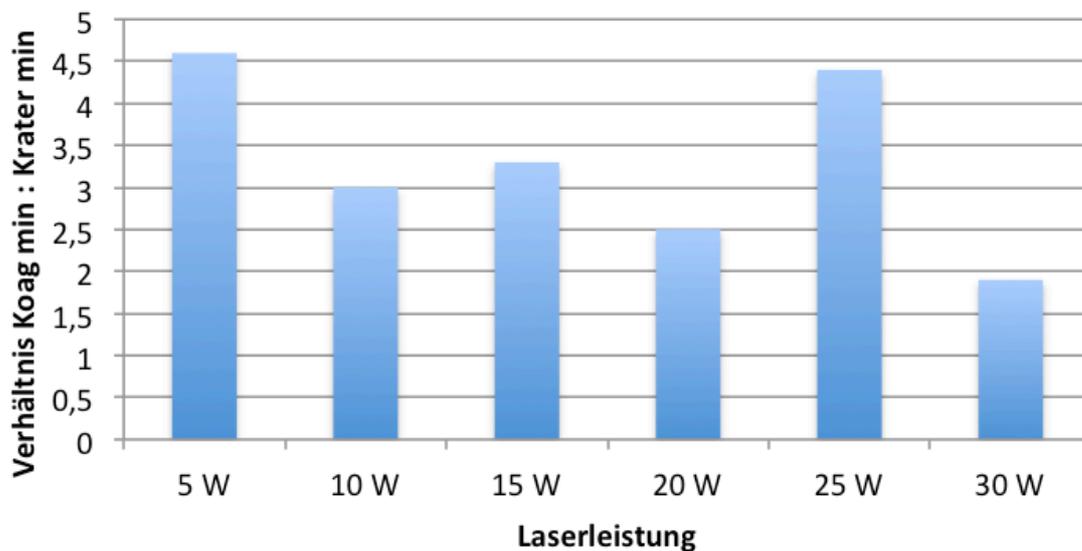


Abb. 22 Verhältnis der minimalen Koagulationszone zur minimalen Kratertiefe in Abhängigkeit zur Laserleistung (in Watt) ($r = -0,5281$)

Die Abbildung 22 zeigt die Verhältnisse von minimaler Koagulationszone zu minimaler Kratertiefe. Wieder sieht man bei 25 Watt einen hohen Wert. Die Berechnung der Korrelation ergibt einen Korrelationskoeffizienten von $r = -0,5281$. Wenn man aber den Wert bei 25 Watt wieder als Ausreißer weglässt, ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von sogar $r = -0,9231$. Dies bedeutet, dass mit zunehmender Temperatur im Gewebe die Vaporisationsgeschwindigkeit die axiale Koagulation übersteigt.

Verhältnis blassrosa Zone zur Koagulationszone

In Abbildung 23 sind die Ausdehnungen der minimalen blassrosa Zone und der maximalen blassrosa Zone in Abhängigkeit der applizierten Laserleistung dargestellt. Für die maximale Ausdehnung der blassrosa Zone kann eine strenge Korrelation mit Korrelationskoeffizient $r = 0,827$ zur applizierten Laserleistung hergestellt werden, wohingegen die minimale Ausdehnung dieser Zone nur schwach mit der applizierten Laserleistung korreliert ($r = 0,3773$).

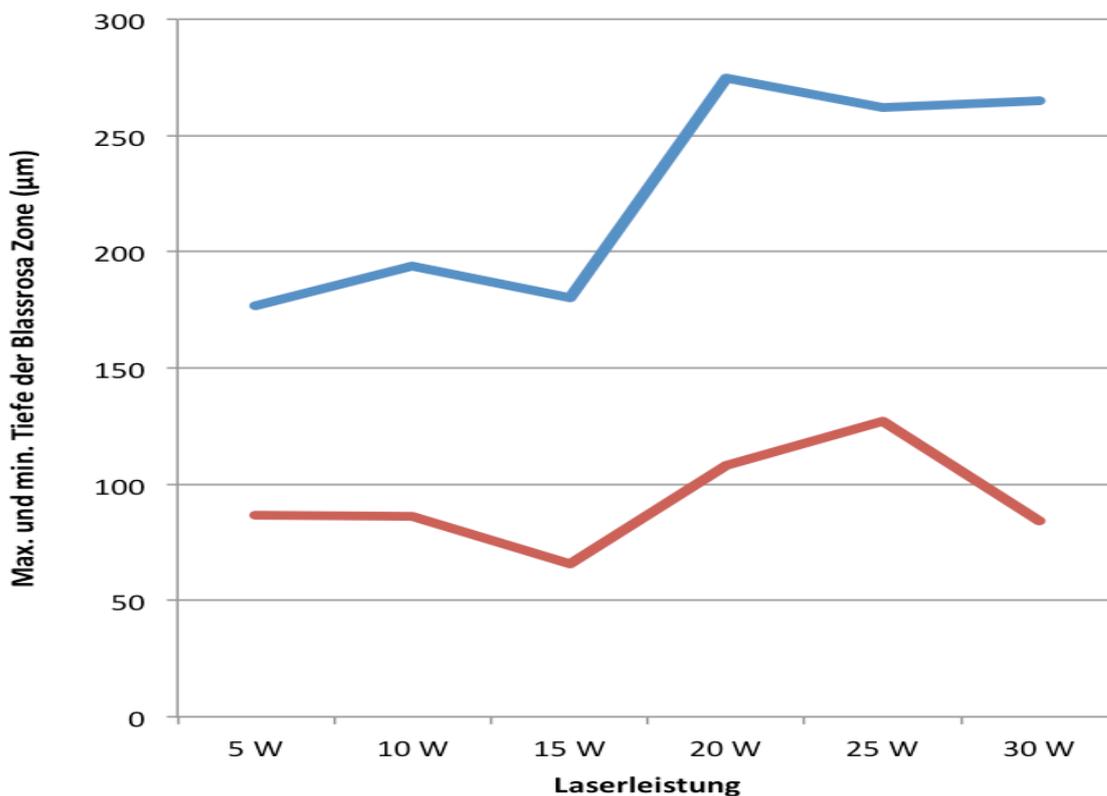


Abb. 23 Maximale blassrosa Zone (BR max) und minimale blassrosa Zone (BR min) (in µm) in Abhängigkeit zur angewandten Laserleistung (in Watt)

In Abbildung 24 und 25 ist jeweils der Vergleich der maximalen Defektgröße (Kratertiefe) und der maximalen blassrosa Zone dargestellt. Man erkennt einerseits den jeweils monotonen Anstieg mit steigender Leistung und andererseits einen deutlich Unterschied in der Steigung.

Dies bedeutet, dass die maximale, reversible Schädigungszone durch das Laserlicht (blassrosa Zone) mit zunehmender Laserleistung nicht in dem Maße zunimmt wie die Koagulationszone. Das wiederum kann in der Weise interpretiert werden, dass mit steigender Temperatur zum einen die thermische Reichweite zunimmt aber gleichzeitig die Vaporisationsgeschwindigkeit im Vergleich zur Koagulationsgeschwindigkeit größer wird.

Blutstillung in situ wird durch die Koagulationszone bewirkt. Der Befund, dass der Koagulationssaum bei geringen Laserleistungen im Verhältnis zum Gewebedefekt (Kratertiefe) groß ist, könnte bedeuten, dass reine Blutstillung effektiver ist, wenn diese bei geringer Laserleistung durchgeführt wird, weil dann der Gewebsverlust (Kratertiefe) relativ gering ist.

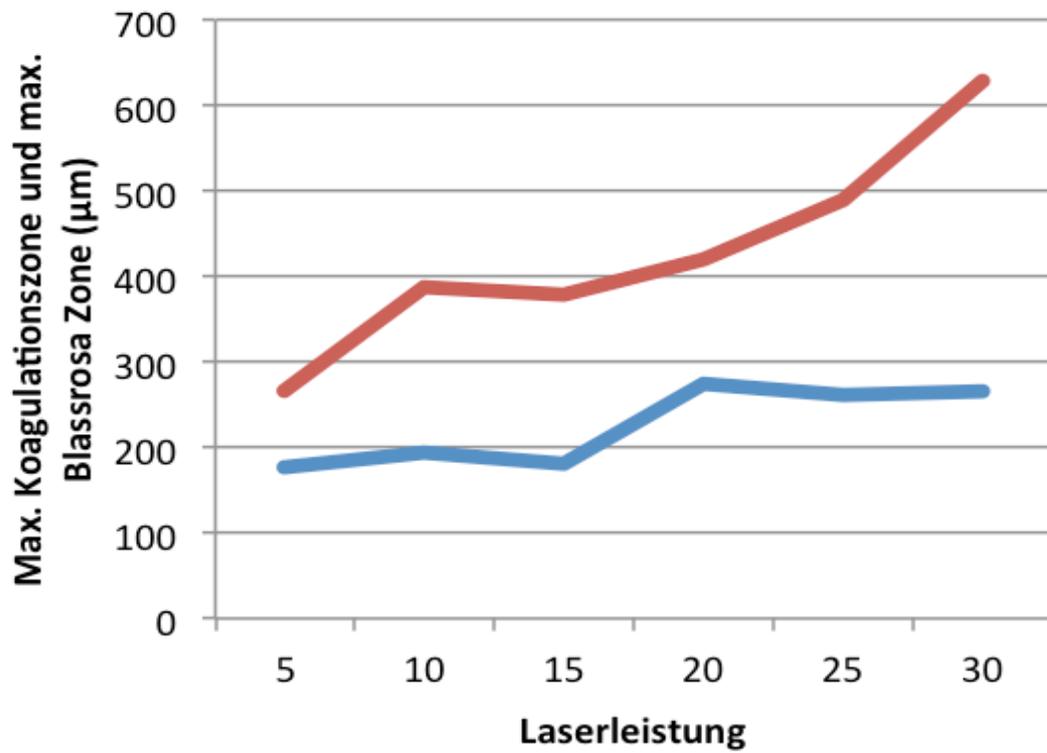


Abb. 24 Maximale Koagulationszone (Koag max) (rot) und maximale blassrosa Defektzone (BR max) (blau) (in μm) in Abhängigkeit zur angewandten Laserleistung (in Watt)

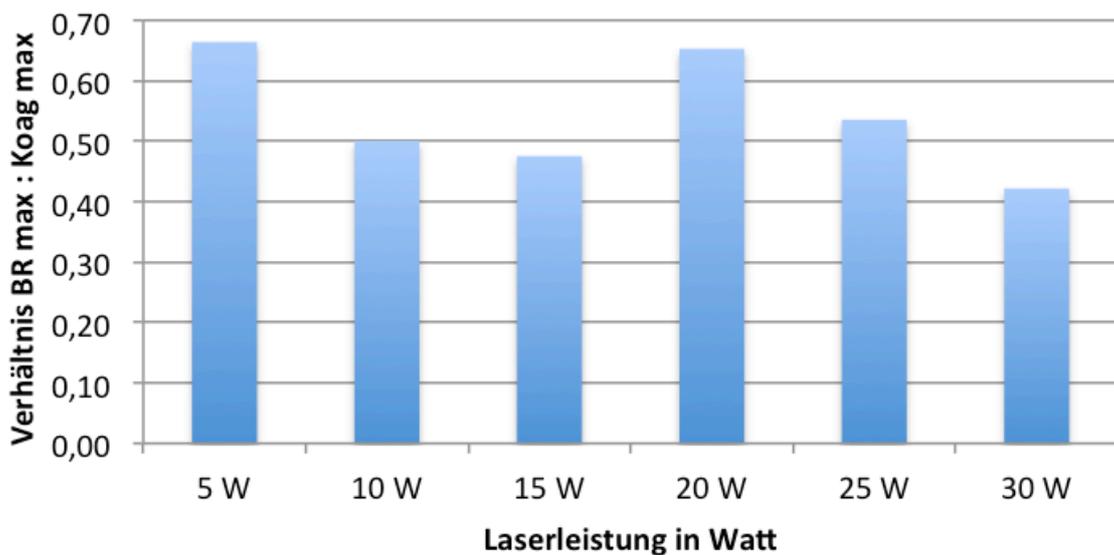


Abb. 25 Verhältnis der maximalen blassrosa Zone (BR max) zu der maximalen Koagulationszone (Koag max) in Abhängigkeit zur Laserleistung (in Watt). $r = -0,5067$

4 Diskussion

4.1 Allgemein

Die Anwendung von Lasern in der Medizin begann Anfang der 70er Jahre [40] und ist heute bereits im klinischen Alltag angekommen. In der Gynäkologie ist der Laser bei laparoskopischen Operationen jedoch auch heute noch nicht etabliert. Eine Anwendung, unter anderem für eine Myomenukleation, ist jedoch denkbar, da Diodenlaser in anderen Fachrichtungen bei Laparoskopien bereits erfolgreich genutzt werden [63, 64] und der Diodenlaser sowohl schneidende als auch blutstillende Eigenschaften besitzt. Aktuell werden in der Gynäkologie sowohl monopolarer Strom, bipolarer Strom, als auch Ultraschall-gesteuerte Geräte verwendet. Die Daten, die in dieser Arbeit erhoben wurden, sollen die Auswirkungen von Licht eines Diodenlasers mit Emission von 1470 nm auf das Myometrium prüfen.

Die Auswirkung von Laserstrahlen auf Gewebe ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Bei der Wechselwirkung von Licht mit Gewebe kommt es zuerst zur Streuung der Photonen und zur Absorption gefolgt von Wärmeerzeugung. Streuung und Absorption sind von der Wellenlänge abhängig. Bei der genutzten Wellenlänge von 1470 nm ist davon auszugehen, dass der maßgebliche Absorber das Gewebewasser ist (Abb. 7) [59]. Außerdem entsteht an der Gewebeoberfläche eine winkelabhängige Reflexion der Photonen [57]. Die Gewebsveränderungen durch Applikation von Laserstrahlen können durch die Anpassung von Wellenlänge, Pulsdauer und Pulsfrequenz kontrolliert werden, dies wird als selektive Photothermolyse bezeichnet [68], bei cw-Laseranwendung spielt die Einwirkdauer eine wesentliche Rolle.

Dringen Photonen eines Laserstrahls in Gewebe ein, kann die Abgabe von Energie unterschiedliche Reaktionen auslösen. Zum einen wird ein Teil der Photonen reflektiert und aus dem Gewebe zurückgestreut so dass diese Photonen keinen Einfluss auf das Gewebe ausüben. Der Teil der Photonen, der in das Gewebe eindringt und absorbiert wird, gibt seine Energie an verschiedene Gewebestrukturen ab. So können zum einen bei niedrigen Energien Gewebeeffekte entstehen, die als nicht-thermisch oder chemische Reaktionen imponieren, die wesentliche Wirkung des Laserlichts im Gewebe ist allerdings die Wärmebildung. In Abhängigkeit von der Höhe der Temperatur kommt

es zu unterschiedlichen Effekten, von der reversiblen Veränderung bis zur Vaporisation und Verbrennungen [41, 57, 59, 61].

4.2 Experimente

In dieser Studie hat sich gezeigt, dass die erhobenen Daten zwischen den einzelnen Experimenten eine große Streuung aufweisen und somit auf eine schlechte Reproduzierbarkeit der Experimente hinweisen. Dies kann unterschiedliche Gründe als Ursache haben.

Zum einen wurden die Präparate nicht immer in einem gleichen postoperativen Zeitraum überprüft, dieser schwankte zwischen 2 bis 5 Stunden. Die Präparate wurden immer in Ringer-Lösung aufbewahrt, manche jedoch zwischenzeitlich auch gekühlt gelagert, so dass zum Zeitpunkt des Experiments wahrscheinlich die unterschiedlichen Temperaturen der Präparate einen Einfluss auf die Messergebnisse hatten. Dies kann die Koeffizienten (μ_a , x_{opt} , x_{therm}) beeinflussen, die die thermische Reichweite determinieren [57, 59]. Zusätzlich ist davon auszugehen, dass bei unterschiedlichen Anfangstemperaturen zunächst viel Laserlicht – Energie benötigt wird, um die erzeugten Prozesse einzuleiten. Besonders auffällig sind die Ergebnisse bei Applikation von 25 W, die vor allem bei der Kratertiefe geringere Werte als erwartet erzeugten, was durchaus durch unterschiedliche Anfangstemperaturen erklärt werden kann (Tab. 6).

Auch sollten die Messungen an einer möglichst planen Stelle des Präparates durchgeführt werden, damit ein konstanter Abstand des Lichtwellenleiters des Diodenlasers gewährleistet werden kann. Während der Laserstrahl mit 3 mm/s über das Gewebe geleitet wurde musste der Abstand des Lasers zum Präparat manuell nachgestellt werden wenn das Gewebe Unebenheiten aufwies. Idealerweise wäre eine vollkommen plane Ebene auf dem Präparat für diese Schnitte zu fordern, da nur dann vollständig gleiche experimentelle Bedingungen gegeben sind. Wie die Abbildung 12 zeigt, ist das nicht möglich, was allerdings den realen anatomischen Verhältnissen, z.B. bei einer laparoskopischen Anwendung, entspricht. Auch die histologische Aufarbeitung kann zu Unregelmäßigkeiten führen, denn die Schnittführung der histologischen Präparate durch die Laserinzisionen hat ebenfalls Einfluss auf das Ergebnis der Messungen. Denn unterschiedliche Winkel, mit denen die Laserdefekte angeschnitten

wurden, können auch zu einer veränderten Darstellung der Defekte in den Präparaten führen.

Es ist bekannt, dass eine Veränderung des Abstandes der Lasersonde vom Gewebe signifikanten Einfluss auf die laserbedingten Gewebedefekte hat [62]. Das heißt, dass Unregelmäßigkeiten im Abstand zu Unregelmäßigkeiten der Messwerte führen.

Die oben diskutierten Unterschiede in Dauer (2-5 Stunden) der Aufbewahrung, Temperatur und Gewebebeschaffenheit (Gewebedichte und Wassergehalt) führen dazu, dass die einzelnen Präparate unterschiedliche optische, thermische und mechanische Eigenschaften aufweisen können, die nicht zu vernachlässigen sind. [57, 59, 62]

Alle diese Überlegungen erklären die große Varianz der Daten der einzelnen Experimente, die dadurch zustande kommen, dass keine vollkommen gleichen Versuchsbedingungen vorliegen konnten, spiegeln jedoch auch gleichzeitig die individuellen Eigenschaften des Gewebes wider. Zu alledem kommt hinzu, dass der Versuchsaufbau in der Durchführung technisch schwierig war. Der Ablauf und die Protokollierung der einzelnen Experimente waren anfangs nicht immer zuverlässig, so dass manchmal einzelne Präparate nicht zugeordnet werden konnten beziehungsweise die Identifizierung der einzelnen Gewebsdefekte nicht nachvollziehbar war.

In dieser Studie zeigt sich nach Applikation des Laserstrahls auf den Uterus makroskopisch in Abhängigkeit der gewählten Laserleistung als erstes ein Krater in dem behandelten Gewebe, welcher die schneidende Funktion des Diodenlasers, also die Ablationszone, darstellt. In unseren experimentellen Messungen erfassten wir zum einen die maximale als auch die minimale erzeugte Kratertiefe. Die mikroskopische Schnittfläche ist in der Ablationszone nicht geradlinig sondern zerklüftet, da die Schneidfähigkeit des Laserstrahls, wie oben dargelegt, von mehreren Faktoren abhängt, die schon an verschiedenen Stellen des gleichen Gewebes unterschiedlich sein können [59].

Wichtige Größen des Gewebes, die diese Schneidfähigkeit des Lasers determinieren, sind Gewebedichte, Wassergehalt, Temperatur und Wärmekapazität [59]. Diese Größen sind einerseits gewebespezifisch als auch unterschiedlich für Vergleiche von *in vivo* und *ex vivo*-Untersuchungen. Auch wenn die absoluten Werte bei einer solchen Untersuchung nicht übertragbar sind, so ist gerade die Darstellung der Abhängigkeit und prinzipielle Korrelation übertragbar.

Dies zeigt sich darin, dass die Tiefe der Ablationszone im Uterusgewebe mit zunehmender Laserleistung ansteigt, was für andere Gewebetypen bereits beschrieben ist [62, 69]. In dieser Studie wurde eine strenge ansteigende Korrelation der Mittelwerte der maximalen und minimalen Kratertiefe zur ansteigenden Leistung gesehen. Die große Streuung der Messdaten spiegelt die Komplexität der Reproduzierbarkeit solcher Experimente wider, die auch in anderen Arbeiten beschrieben ist [69]. Dennoch waren der Zusammenhang zwischen Laserleistung und Ablationstiefe innerhalb der einzelnen Experimente gut darstellbar in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur [62]. In anderen Publikationen wurde gezeigt, dass auch die Geschwindigkeit, mit welcher der Laser über das Gewebe bewegt wird, einen Einfluss auf die Ablationszone hat [70, 71]. Das experimentelle Setup kann zu dieser Beobachtung keine direkte Auskunft geben, da die Geschwindigkeit des Laserstrahls zu Beginn der Experimente konstant auf 3mm/s festgesetzt wurde und einem Wert entspricht, mit welchem Chirurgen üblicherweise laparoskopisch Inzisionen vornehmen. Da die Ablation jedoch eine Abhängigkeit zur applizierten Leistung aufweist ist auch bei den vorgestellten Experimenten die Abhängigkeit von der Zeit sichtbar. Während bei 5 Watt nur ein geringer Abtrag erzeugt wurde, ist bei 30 Watt die Ablationstiefe maximal. Der Einfluss des Laserlichts auf Gewebe hängt zum einen von der optischen Eindringtiefe, x_{opt} , und zugleich von der thermischen Eindringtiefe, x_{therm} , ab. Das heißt x_{opt} und x_{therm} sind für die Laser-Gewebe-Wechselwirkung verantwortlich.

Mikroskopisch zeigen sich in allen Präparaten neben der Ablationstiefe drei weitere Schichten, welche als weißliche, tiefrote und blassrosa Zonen beschrieben sind. Die auf das Gewebe übertragene Energie des Laserstrahls nimmt mit zunehmender Eindringtiefe in das Gewebe ab [41]. Während eine Temperatur von bis zu 300°C zur Ablation des Gewebes führt repräsentieren die sich anschließenden Gewebeveränderungen die Schädigungen, welche durch die abnehmende Temperatur entstehen. Das bedeutet, dass in der sich direkt anschließenden Zone durch die hier noch sehr hohe Temperatur alle Zellverbände vollständig zerstört sind (weiße Zone). Die weiter abnehmende Temperatur führt im Anschluss daran zur Bildung der tiefroten Zone. Eine Temperatur zwischen 60 – 100°C führt in diesem Bereich zur Zerstörung von Zellstrukturen [59]. Ab einer Temperatur von 45°C können bereits irreversible Gewebeschäden entstehen [72-77]. Erst wenn die Temperatur in größerer Tiefe unter 45°C sinkt, kommt es zu weiteren, jetzt aber reversiblen Veränderungen [59, 61]. Diese

entsprechen der blassrosa Zone, die am weitesten von dem Gebiet der höchsten Temperatur, der Ablationszone, entfernt ist.

Andere Studien beschreiben nur die weißliche Zone als Koagulationszone, eine tiefrote und blassrosa Zone wurde in diesen Studien nicht gesehen [62], die thermischen Reaktionen sind jedoch in der Literatur vielfach beschrieben [57, 61, 68]. Während die weißliche Zone eher als Zone der beginnenden Vaporisierung, Karbonisierung und Vakuolenbildung erscheint, in der keinerlei Gewebestrukturen mehr erhalten sind, entspricht der bei uns beschriebene tiefrote Bereich der Zone der Denaturierung von Proteinen, Koagulation der Kollagene und Membranpermeabilisierung [59, 61]. Sowohl die weißliche als auch die tiefrote Zone stellen somit irreversible Gewebeschädigungen dar, die zusammen als Koagulationszone bezeichnet werden.

Im Gegensatz dazu entspricht die blassrosa Zone wohl einem Bereich in dem es durch Hyperthermie zu Konformationsänderungen, Schrumpfen der Kollagene und Reduktion der enzymatischen Aktivität gekommen ist [59, 61]. Der Prozess der Gewebeschädigung ist, bezogen auf die Eindringtiefe des Laserstrahls, ein dynamischer. So nimmt der Absorptionskoeffizient bis 150°C zu, während die thermische Reichweite durch Austrocknung abnimmt. Dies könnte erklären, dass bei hohen Temperaturen der Ablationsprozess im Vordergrund steht während bei Temperaturen bis < 100°C die thermische Reichweite gegenüber der optischen Eindringtiefe groß ist, so dass hier der Prozess der Koagulation dominiert. [57, 78]

Insgesamt gibt es unterschiedliche Daten bezüglich des Ausmaßes der Koagulationszone in Abhängigkeit der applizierten Laserleistung. *Seitz et al.* zeigte an Prostatagewebe, dass eine Korrelation zwischen der Laserleistung und dem Ausmaß der Koagulationszone besteht [69] während andere Publikationen keinen sicheren Zusammenhang sehen [62]. Die hier dargestellten Daten zeigen eine sehr strenge Abhängigkeit der Größe der Koagulationszone von der applizierten Laserleistung. Interessanterweise zeigte sich, dass das Verhältnis zwischen der Ablationszone und der Koagulationszone in den Experimenten mit steigender Laserleistung kleiner wird. Dies bedeutet, dass bei geringer Leistung die Koagulationszone relativ groß und die Ablationszone klein wird, während sich bei hoher Leistung das Verhältnis umdreht. Diese Beobachtung bestätigt, dass bei hohen Temperaturen die Ablation im Vordergrund steht, da die Ablationsgeschwindigkeit größer als die Temperaturausdehnungsgeschwindigkeit ist wie oben bereits diskutiert. Wenn bei

niedrigen Temperaturen die thermische Reichweite gegenüber der optischen Eindringtiefe groß ist, dominiert die Koagulation von Gewebe [41, 57, 59, 78]. Dies kann ein Hinweis für zukünftige, intraoperative Anwendungen darstellen, da eine hohe Laserleistung wohl zwar eine sehr gute schneidende Funktion besitzt [59, 62, 69], jedoch die Koagulationsfähigkeit nicht so ausgeprägt zu sein scheint. Bei niedriger Laserleistung scheint eine gute Koagulation erzeugt zu werden, während die schneidende Funktion abnimmt. Ob diese Beobachtungen auch im klinischen Alltag so zu bestätigen sind, müssen zukünftige Studien zeigen.

Während alle Veränderungen (Ablationstiefe, Defektzonen) streng von der Laserleistung abhängig waren, zeigte sich, dass das Verhältnis der maximalen und minimalen Veränderungen der einzelnen Defekte von der Laserleistung unabhängig ist. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass die Thermodiffusion gewebeabhängig und konstant ist [57, 59, 61]. Somit könnte es sich auch bei den von uns beobachteten Verhältniswerten um gewebeabhängige Konstante handeln.

4.3 Klinische Anwendungsmöglichkeiten

In der operativen Medizin ist für eine suffiziente Präparation des Gewebes sowohl eine gute Schneidfähigkeit als auch eine adäquate Blutstillung erforderlich. Diese Anforderungen können durch getrennte Tätigkeiten erreicht werden, das heißt die Blutstillung erfolgt in einem getrennten, späteren Arbeitsschritt mit einem anderen Gerät (Elektrokoagulation, Ligatur, Durchstechung, Clip). Dieses Vorgehen ist sehr effektiv jedoch zeitaufwändig. Auch kann es zu Problemen führen, wenn eine Blutung die Sicht behindert. Besonders nachteilig wirkt sich dies bei laparoskopischen Eingriffen aus. Aus diesem Grunde werden häufig chirurgische Instrumente bevorzugt, die Schneiden und Blutstillen in einem Arbeitsschritt mit einem Gerät ermöglichen.

Eine Blutstillung erfordert die Koagulation von Gewebe, die mit allen Geräten durch Hitze erreicht wird. Diese Hitze kann durch monopolaren oder bipolaren Strom, Ultraschall und Laser generiert werden. Viele verschiedene Instrumente werden von der Industrie angeboten, die alle mehr oder minder große laterale Gewebeschäden hervorrufen [71]. Diese lateralen Gewebeschäden sind zum Teil irreversibel zum Teil jedoch auch reversibel. Die irreversiblen Veränderungen führen zu einer Narbenbildung, das heißt das betroffene Gewebe wird in physiologische Vorgängen durch Kollagene

ersetzt [79]. Dieses Narbengewebe zeigt erheblich veränderte Eigenschaften, die zu verminderter Reißfestigkeit, Dehnbarkeit und Stärke führen. Ursache dafür ist zum einen eine veränderte Zusammensetzung der Kollagene sowie eine geringere Anzahl an Kollagenfasern [80, 81]. Je größer die irreversiblen Gewebeschäden umso größer sind die daraus entstehenden Narben. Daraus kann in der Gynäkologie nach Myomenukleationen ein größeres Problem entstehen. Denn eine seltene, aber gefürchtete Spätkomplikation bei einer Schwangerschaft nach einer Myomenukleation ist die Uterusruptur im Bereich der Narben, die durch die Enukleation entstanden sind. Diese Komplikation erklärt sich aus dem Aufbau der Narbe, die unter anderem auch eine verminderte Reißfestigkeit und Dehnbarkeit aufweist [82-84]. Diese Narbenbildung und das Wissen um die Rupturgefahr führt bei betroffenen Patientinnen zu einer höheren Rate an Sectiones [37]. Aus diesen Gründen ist die Anforderung an die Industrie zum einen, Geräte zu entwickeln, die Schneiden und Blutstillung in einem Instrument vereinen, zum anderen aber auch Geräte, die möglichst wenig Kollateralschäden bei der Blutstillung hervorrufen um die Narbenbildung zu reduzieren.

Die durch die verschiedenen Techniken hervorgerufenen Gewebeschäden sind in der Literatur ausführlich untersucht [70, 71, 74-76, 85]. So zeigte eine wissenschaftliche Untersuchung am Muskelgewebe, dass sowohl die Anwendung der Leistung (Watt) als auch die Einwirkungszeit einen wesentlichen Einfluss auf die laterale Schädigungszone aufweist. Allerdings zeigten die unterschiedlichen Geräte deutliche Unterschiede. So führte eine Blutstillung mit monopolarer Strom zu einer lateralen Gewebeschädigung von 2,2 – 2,4 mm während Blutstillung mit bipolarem Strom oder dem Harmonic Scalpell (Ultracision) eine Schädigung von 1,2 – 1,6 mm erzeugte. Diese Zahlen beziehen sich auf eine Einwirkungszeit von 1 Sekunde, wenn diese auf 4 Sekunden verlängert wird ergeben sich für die bipolare Blutstillung wesentlich größere Schädigungszonen bis zu 2,6 mm bei 60 Watt [71]. Eine ähnliche Untersuchung am Myometrium ergab bei einer Einwirkungszeit von 3 Sekunden für monopolare Elektrokoagulation bei 55 Watt eine Schädigungszone von 4,57 x 2,79 mm (Breite x Tiefe) und für bipolare Blutstillung bei 40 Watt 4,29 x 2,67 mm [85]. Die vorgelegte Studie zeigt durchweg geringere Gewebenekrosen. Die größte Schädigungszone (Koagulation) bei einer Einzelmessung betrug 1,075 mm bei einer Geschwindigkeit von 3 mm/s, alle anderen Messungen lagen deutlich darunter. Die durchschnittliche Koagulationstiefe bei 30 Watt betrug 0,628 mm. Die eindeutige Abhängigkeit der Gewebeschädigung von der Laserleistung zeigt eine strenge Korrelation. Allerdings war die Einwirkungszeit der Laserstrahlung auf das

Uterusgewebe bei einer Geschwindigkeit von 3mm/s kleiner als 1 Sekunde, was die Ergebnisse nur bedingt mit den Ergebnissen der Literatur vergleichbar macht. Um diese Frage zu klären müsste das experimentelle Setup dem in der Literatur beschriebenen angeglichen werden.

Diese Experimente zeigen, dass die Applikation eines Laserstrahls bei der Enukleation von Leiomyomen grundsätzlich anwendbar ist. Der Vergleich mit der Literatur ist schwierig, da der Versuchsaufbau der einzelnen Experimente nicht identisch ist. Dennoch scheinen die dargestellten Experimente zu zeigen, dass der thermische Umgebungsschaden auch im Literaturvergleich gering, die Schneidfähigkeit jedoch sehr gut ist. Ob allerdings diese Koagulationstiefe zu einer suffizienten Blutstillung im gut durchbluteten Muskelgewebe führt muss die klinische Anwendung zeigen. Möglicherweise kann durch Variation der Leistung die thermische Gewebsschädigung optimiert werden. Wie bei allen *ex vivo*-Studien können diese Vermutungen nur durch *in vivo*-Studien überprüft werden. Weitere Einflüsse auf das Schneid- und Koagulationsverhalten des 1470nm-Diodenlaser könnten die in das Gerät implementierten Modi (getaktet mit unterschiedlichen Sequenzen, sowie der Fibertom- und der LPS-Modus, welcher eine automatische Leistungsregelung und Fasersicherheit beinhaltet) haben, welche gesondert untersucht werden sollten.

Im Rahmen dieser Studie wurden, wie in Abbildung 26 dargestellt, an Uteruspräparaten *ex vivo* Myomenukulationen durchgeführt, um die Anwendbarkeit und die Handhabung der Instrumente zu testen. Auf Basis dieser experimentellen Erfahrung erfolgten bereits erste klinische Anwendungen des Diodenlasers 1470 nm, dabei wurden Myomenukulationen über einen laparoskopischen Zugang durchgeführt. Diese Eingriffe verliefen vielversprechend, sowohl die Schneidfähigkeit als auch die Blutstillung waren mit dem Laserstrahl suffizient durchführbar.

Für weitere wissenschaftliche Untersuchungen wäre zwar dieses experimentelle Setup zum Vergleich mit anderen gängigen Methoden sinnvoll allerdings sind *ex vivo*-Experimente nur bedingt auf den klinischen Alltag übertragbar vor allem wenn mehrere verschiedene Schneidetechniken miteinander verglichen werden sollen. Viele Uteri wären für ein solches Setup nötig, die jedoch nicht zur Verfügung stehen. Denn die Hysterektomie bei dieser Indikation wird in der Regel laparoskopisch durchgeführt,

wobei der zu exstirpierende Uterus zerkleinert wird und somit nicht in toto verwendet werden kann.

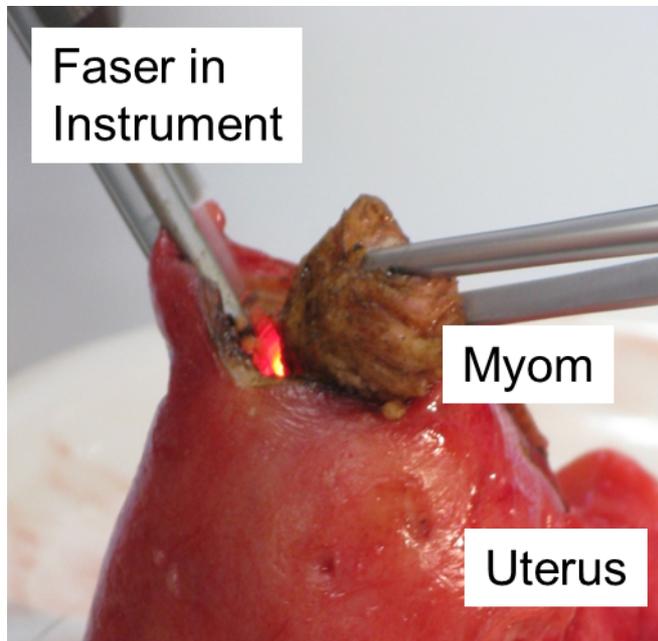


Abb. 26 *Ex vivo*-Myomenukleation mit dem Diodenlaser 1470 nm und laparoskopischen Instrumenten zur Evaluierung der Handhabung der Geräte für zukünftige *in vivo*-Anwendungen

Aufgrund der Ergebnisse der vorgestellten Experimente und wegen diesen Überlegungen ist der Gang in die Klinik zum jetzigen Zeitpunkt sinnvoll, denn dann könnten klinisch wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt werden, um die konventionellen Techniken mit der Laseranwendung zu vergleichen.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Einwirkung von Laserlicht auf Uterusgewebe im Rahmen einer in der Ethikkommission angemeldeten und genehmigten *ex vivo*-Studie untersucht.

Dabei wurden die durch das Laserlicht entstandenen Gewebedefekte histologisch aufgearbeitet, gefärbt, digitalisiert und vergrößert, so dass sie am Computer vermessen werden konnten. Am histologischen Präparat waren mehrere Defektzonen zu unterscheiden.

Die Ergebnisse zeigen eine große interexperimentelle Varianz, welche auf schwer reproduzierbare experimentelle Bedingungen zurückgeführt werden kann. Es wurde ersichtlich, dass die durch Laserlicht hervorgerufenen Gewebedefekte intraexperimentell in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen. Die Mittelwerte zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Defektgröße und der applizierten Laserleistung, die statistisch einer signifikanten, positiven Korrelation entsprach. Die weitere Aufarbeitung der Daten ergab eine inverse Korrelation des Verhältnisses Koagulationstiefe / Kratertiefe zur Laserleistung. Je geringer die applizierte Leistung war desto größer war die relative Koagulationszone und umso kleiner der Krater. Der Vergleich der Korrelationen von maximaler Defektgröße und maximaler blassrosa Zone zeigte einen Anstieg mit steigender applizierter Laser-Leistung mit unterschiedlicher Steigung. Das deutet darauf hin, dass mit steigender Temperatur die thermische Reichweite zunimmt und gleichzeitig die Vaporisationsgeschwindigkeit im Vergleich zur Koagulationsgeschwindigkeit größer wird.

Diese Beobachtung zeigt für die klinische Anwendung, dass die für die Blutstillung wichtigen Gewebedefekte (Koagulationszone, blassrosa Zone) bei geringerer Leistung im Verhältnis zur Schneidfähigkeit (Gewebsdefekt Krater) ausgeprägter sind, was darauf hindeutet, dass die Blutstillung bei geringerer Laserleistung effektiver sein könnte.

Nach *ex-vivo* Testung des operativen Vorgehens wurden erste klinische Anwendungen mit positivem Resultat durchgeführt. Klinische Untersuchungen zur Optimierung von Laserparameter, Equipment und Operationsablauf sollten folgen.

6 Literatur

1. Stewart, E.A., *Uterine fibroids*. Lancet, 2001. **357**(9252): p. 293-8.
2. Stewart, E.A. *Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and natural history of uterine leiomyomas (fibroids)*. [Review] 2012; Available from: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-natural-history-of-uterine-leiomyomas-fibroids?source=search_result&search=uterine+fibroids&selectedTitle=2%7E150.
3. Baird, D.D., et al., *High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(1): p. 100-7.
4. Templeman, C., et al., *Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers*. Fertil Steril, 2009. **92**(4): p. 1436-46.
5. Marshall, L.M., et al., *Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race*. Obstet Gynecol, 1997. **90**(6): p. 967-73.
6. Huyck, K.L., et al., *The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(2): p. 168 e1-9.
7. Kjerulff, K.H., et al., *Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis*. J Reprod Med, 1996. **41**(7): p. 483-90.
8. Wilcox, L.S., et al., *Hysterectomy in the United States, 1988-1990*. Obstet Gynecol, 1994. **83**(4): p. 549-55.
9. Cramer, S.F. and A. Patel, *The frequency of uterine leiomyomas*. Am J Clin Pathol, 1990. **94**(4): p. 435-8.
10. Kaufmann, M., S. Costa, and A. Scharl, *Die Gynäkologie*. 3 ed. 2013: Springer Verlag.
11. Downes, E., et al., *The burden of uterine fibroids in five European countries*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. **152**(1): p. 96-102.
12. Jahn, I., A. Eberle, and C. Niehues, *Gebärmuttererkrankungen Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Robert-Koch-Institut)*, 2007. **37**.
13. Pfleiderer, A., M. Breckwoldt, and G. Martius, *Gynäkologie und Geburtshilfe - Sicher durch Studium und Praxis*. 4 ed. 2002: Georg Thieme Verlag.
14. Dimpfl, T., *195. Stellungnahme der DGGG – Durchführung des Medizinproduktegesetzes – Gynäkologische Morcellatoren 2014*, DGGG.
15. Khan, A.T., M. Shehmar, and J.K. Gupta, *Uterine fibroids: current perspectives*. Int J Womens Health, 2014. **6**: p. 95-114.
16. Taylor, H.B. and H.J. Norris, *Mesenchymal tumors of the uterus. IV. Diagnosis and prognosis of leiomyosarcomas*. Arch Pathol, 1966. **82**(1): p. 40-4.
17. Levy, G., et al., *Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances*. J Assist Reprod Genet, 2012. **29**(8): p. 703-12.
18. Middendorf, K., et al., *[Uterine fibroids--therapy from the point of view of the gynaecologist]*. Radiologe, 2003. **43**(8): p. 615-23.
19. Sabry, M. and A. Al-Hendy, *Medical treatment of uterine leiomyoma*. Reprod Sci, 2012. **19**(4): p. 339-53.
20. Shavell, V.I., et al., *Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids*. Fertil Steril, 2012. **97**(1): p. 107-10.
21. Schmidt-Matthiesen, H. and H. Hepp, *Gynäkologie und Geburtshilfe - Lehrbuch für Studium und Praxis*. 9 ed. 1998: Schattauer, Stuttgart New York.

22. Fennessy, F.M., et al., *MR imaging-guided interventions in the genitourinary tract: an evolving concept*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2010. **18**(1): p. 11-28.
23. Gonzalez-Barcena, D., et al., *Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix*. Hum Reprod, 1997. **12**(9): p. 2028-35.
24. Stewart, E.A. *Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids)*. [Review] 2012; Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-of-uterine-leiomyomas-fibroids?source=search_result&search=Overview+of+treatment+of+uterine+leiomyomas+%28fibroids%29&selectedTitle=1%7E150.
25. Sankaran, S. and I.T. Manyonda, *Medical management of fibroids*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2008. **22**(4): p. 655-76.
26. Moroni, R., et al., *Pharmacological treatment of uterine fibroids*. Ann Med Health Sci Res, 2014. **4**(Suppl 3): p. S185-92.
27. Donnez, J., et al., *Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery*. N Engl J Med, 2012. **366**(5): p. 409-20.
28. Donnez, J., et al., *Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids*. N Engl J Med, 2012. **366**(5): p. 421-32.
29. Kamp, J.E., et al., *[Clinical outcome of magnetic-resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) in the treatment of symptomatic uterine fibroids]*. Rofo, 2013. **185**(2): p. 136-43.
30. Zaher, S., D. Lyons, and L. Regan, *Successful in vitro fertilization pregnancy following magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids*. J Obstet Gynaecol Res, 2011. **37**(4): p. 370-3.
31. Morita, Y., N. Ito, and H. Ohashi, *Pregnancy following MR-guided focused ultrasound surgery for a uterine fibroid*. Int J Gynaecol Obstet, 2007. **99**(1): p. 56-7.
32. Kim, D. and S.D. Baer. *Uterine leiomyoma (fibroid) embolization*. [Review] 2012; Available from: http://www.uptodate.com/contents/uterine-leiomyoma-fibroid-embolization?source=search_result&search=Uterine+leiomyoma+%28fibroid%29+embolization&selectedTitle=1%7E150.
33. Kroncke, T. and M. David, *[Uterine artery embolization (UAE) for fibroid treatment: results of the 4th Radiological Gynecological Expert Meeting]*. Rofo, 2013. **185**(5): p. 461-3.
34. van der Kooij, S.M., et al., *The effect of treatment preference and treatment allocation on patients' health-related quality of life in the randomized EMMY trial*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013. **169**(1): p. 69-74.
35. Manyonda, I.T., et al., *Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life--results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012. **35**(3): p. 530-6.
36. Boosz, A.S., et al., *The conservative and interventional treatment of fibroids*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(51-52): p. 877-83.
37. Bernardi, T.S., et al., *Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **290**(1): p. 87-91.
38. Kneubühl, F.K. and M.W. Sigrist, *Laser*. 3 ed. 1991: Teubner.
39. Maiman, T.H., *Stimulated Optical Radiation in Ruby*. Nature, 1960(187): p. 493-494.
40. Hofstetter, A.G., *Lasergestützte Operationsverfahren in der Urologie*. 2003: Georg Thieme Verlag.

41. Berlien, H.P. and G.J. Müller, *Applied Laser Medicine*. 2003: Springer Verlag.
42. Hofstetter, A.G., *Lasers in urological surgery*. 1997: Springer Verlag.
43. Bäuerle, D., *Laser*. 2009: WILEY-VCH Verlag.
44. Bannwarth, H., B.P. Kremer, and A. Schulz, *Basiswissen Physik, Chemie und Biochemie. Vom Atom bis zur Atmung - für Biologen, Mediziner und Pharmazeuten*. 3 ed. 2013: Springer Verlag.
45. Bergmann, L. and C. Schaefer, *Lehrbuch der Experimentalphysik Band 3, Optik*. 10 ed. 2004: Walter de Gruyter.
46. Harten, U., *Physik für Mediziner*. 13 ed. 2011: Springer Verlag.
47. Kull, H., *Laserphysik*. 2010: Oldenbourg Verlag München.
48. Einstein, A., *Zur Quantentheorie der Strahlung*. Mitteilungen der Physikalischen Gesellschaft Zürich, 1916(16).
49. Ladenburg, R., *Untersuchungen über die anomale Dispersion angeregter Gase*. Zeitschrift für Physik, 1928. **48**.
50. Gould, R.G., *The LASER, Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, in *The Ann Arbor Conference on Optical Pumping*. 1959: University of Michigan. p. 128.
51. Diels, J.-C. and L. Arissian, *Lasers -The power and precision of light*. 2011: Wiley-VCH.
52. e.V., F.f.S., *Leitfaden "Laserstrahlung"*. 2011.
53. Kneubühl, F. and M. Sigrist, *Laser*. 7 ed. 2008: Vieweg und Teubner Verlag.
54. Bridges, W.B., *Laser oscillation in singly ionized argon in the visible spectrum*. Applied Physics Letters, 1964(4): p. 128.
55. Svelto, O., *Principles of Lasers*. Plenum Press, 1998.
56. Schäfer, F.P. and K.H. Drexhage, *Dye Lasers*. 1977: Springer Verlag.
57. Grevers, G. and R. Baumgartner, *Laser im Kopf-Hals-Bereich*. 2001: Springer Verlag.
58. Boulnois, J., *Photophysical processes in recent medical laser developments: a review*. Las med sci, 1986(1): p. 47 -66.
59. Raulin and Karsai, *Lasertherapie der Haut*. 2013: Springer Verlag.
60. Naeser, M.A. and M.R. Hamblin, *Potential for transcranial laser or LED therapy to treat stroke, traumatic brain injury, and neurodegenerative disease*. Photomed Laser Surg, 2011. **29**(7): p. 443-6.
61. Thomsen, S., *Pathologic analysis of photothermal and photomechanical effects of laser-tissue interactions*. Photochem Photobiol, 1991. **53**(6): p. 825-35.
62. Khoder, W.Y., et al., *Ex vivo comparison of the tissue effects of six laser wavelengths for potential use in laser supported partial nephrectomy*. J Biomed Opt, 2012. **17**(6): p. 068005.
63. Khoder, W.Y., et al., *The 1,318-nm diode laser supported partial nephrectomy in laparoscopic and open surgery: preliminary results of a prospective feasibility study*. Lasers Med Sci, 2011. **26**(5): p. 689-97.
64. Khoder, W.Y., et al., *Outcome of laser-assisted laparoscopic partial nephrectomy without ischaemia for peripheral renal tumours*. World J Urol, 2012. **30**(5): p. 633-8.
65. Student, *The probable Error of a Mean*. Biometrika, 1908. **6**(1): p. 1-25.
66. David, H.A. and J.L. Gunnink, *The Paired t Test Under Artificial Piring*. The American Statistician, 1997. **51**(1): p. 9-12.
67. Eid, M., M. Gollwitzer, and M. Schmitt, *Statistik und Forschungsmethoden: Lehrbuch*. . 1 ed. 2013: Beltz.

68. Anderson, R.R. and J.A. Parrish, *Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation*. Science, 1983. **220**(4596): p. 524-7.
69. Seitz, M., et al., *High-power diode laser at 980 nm for the treatment of benign prostatic hyperplasia: ex vivo investigations on porcine kidneys and human cadaver prostates*. Lasers Med Sci, 2009. **24**(2): p. 172-8.
70. Kirschbaum, A., et al., *Comparison of local tissue damage: monopolar cutter versus Nd:YAG laser for lung parenchyma resection. An experimental study*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2014. **18**(1): p. 1-6.
71. Hefermehl, L.J., et al., *Lateral temperature spread of monopolar, bipolar and ultrasonic instruments for robot-assisted laparoscopic surgery*. BJU Int, 2014. **114**(2): p. 245-52.
72. Ahlering, T.E., et al., *Feasibility study for robotic radical prostatectomy cautery-free neurovascular bundle preservation*. Urology, 2005. **65**(5): p. 994-7.
73. Ahlering, T.E., D. Skarecky, and J. Borin, *Impact of cautery versus cautery-free preservation of neurovascular bundles on early return of potency*. J Endourol, 2006. **20**(8): p. 586-9.
74. Lantis, J.C., II, et al., *Comparison of coagulation modalities in surgery*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 1998. **8**(6): p. 381-94.
75. Zohar, Y., et al., *Ultrastructural study of peripheral nerve injury induced by monopolar and bipolar diathermy*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1996. **105**(9): p. 673-7.
76. Wondergem, J., et al., *Effects of local hyperthermia on the motor function of the rat sciatic nerve*. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med, 1988. **53**(3): p. 429-38.
77. Kramme, R., *Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*. 3 ed. 2006: Springer Verlag.
78. Niemz, M., *Laser-tissue interactions*. 1996: Springer-Verlag.
79. Gailit, J. and R.A. Clark, *Wound repair in the context of extracellular matrix*. Curr Opin Cell Biol, 1994. **6**(5): p. 717-25.
80. Corr, D.T., et al., *Biomechanical behavior of scar tissue and uninjured skin in a porcine model*. Wound Repair Regen, 2009. **17**(2): p. 250-9.
81. Corr, D.T. and D.A. Hart, *Biomechanics of Scar Tissue and Uninjured Skin*. Adv Wound Care (New Rochelle), 2013. **2**(2): p. 37-43.
82. Kim, M.S., et al., *Obstetric outcomes after uterine myomectomy: Laparoscopic versus laparotomic approach*. Obstet Gynecol Sci, 2013. **56**(6): p. 375-81.
83. Kiseli, M., *Spontaneous rupture of uterus in midtrimester pregnancy due to increased uterine pressure with previous laparoscopic myomectomy*. Int J Fertil Steril, 2013. **7**(3): p. 239-42.
84. Pistofidis, G., et al., *Report of 7 uterine rupture cases after laparoscopic myomectomy: update of the literature*. J Minim Invasive Gynecol, 2012. **19**(6): p. 762-7.
85. Zhu, Q., et al., *The study of laparoscopic electrosurgical instruments on thermal effect of uterine tissues*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **285**(6): p. 1637-41.

7 Anhang 1



CAMPUS INNENSTADT
CAMPUS GROSSHADERN
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR FRAUEN-
HEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
DIREKTOR: PROF. DR. KLAUS FRIESE



Patientenaufklärung und Einverständniserklärung zur Studie Basisuntersuchungen zum Einsatz eines Diodenlasers 1470 nm in der Gynäkologie

Studienleitung: Dr. med. univ. S. Fürst
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München-Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Tel. 089/4400-0
sophie.fuerst@med.uni-muenchen.de

Sehr geehrte Patientin,

mit dieser Information möchten wir Sie um Ihre Mithilfe bitten. Bei Ihnen soll aufgrund einer nicht bösartigen Erkrankung die Gebärmutter operativ entfernt werden. Bei Ihnen wurden im Ultraschall Myome (gutartige Muskelknoten) an der Gebärmutter festgestellt, die ggf. der Grund für die geplante Operation sind oder zufällig unabhängig davon gestellt wurden.

Für die Entfernung gutartiger Tumore im Bereich der Urologie und der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde werden neuartige Laser (Diodenlaser) eingesetzt. Um die Möglichkeit auch Myome und Eierstocksysten mit einem solchen Laser zu entfernen zu erproben, möchten wir **nach** der Entfernung Ihrer Gebärmutter diese neuartigen Laser an dem entnommenen Gewebe testen und den Effekt auf das Gewebe mikroskopisch untersuchen.

Zweck der Studie

Um einen solchen Diodenlaser in der Zukunft auch in der Frauenheilkunde zur Therapie von Myomen und Ovarialzysten einsetzen zu können, möchten wir zunächst Erfahrung mit der Wirkung dieses Gerätes auf diese Gewebe sammeln. Die Messungen der Effekte auf das Gewebe soll dazu dienen den Laser optimal für die Verwendung auf diese Gewebearten abzustimmen. Außerdem soll die Handhabung des Gerätes geübt werden, bevor es am Menschen eingesetzt wird. Die Erkenntnisse aus dieser Studie haben zwar keinen direkten Nutzen für die teilnehmenden Patientinnen, da diese zu dem Zeitpunkt schon ‚klassisch‘ operiert wurden und die Gebärmutter bereits entfernt ist. Aber sie können ggf. dazu beitragen zukünftige Patientinnen noch besser behandeln zu können.

Ablauf und Durchführung der Studie

Die geplante Operation wird - wie auch außerhalb der Studie üblich und wie mit Ihnen bereits besprochen - durchgeführt. Nach Beendigung der Operation wird die entfernte Gebärmutter (ggf. mit den Eierstöcken) normalerweise direkt zur histologischen Untersuchung in die Pathologie gegeben. Wenn Sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sind, wird sie stattdessen zunächst in das Laserforschungslabor unserer Klinik gebracht. Hier werden mit dem

Diodenlaser definierte Schnitte an den Myomen und am normalen Muskelgewebe der Gebärmutter und ggf. der Eierstöcke vorgenommen. Das heißt, dass der Laser in unterschiedlichen Abständen und mit unterschiedlichen Einstellungen bzgl. der Leistung mit einer konstanten Geschwindigkeit über das Gewebe bewegt wird. Danach wird – auch mithilfe eines Mikroskops – ausgemessen wie tief der Laserstrahl in das Gewebe eindringt und in welcher Tiefe er einen ggf. nicht gewünschten Gewebeschaden verursachen kann. Nach Beendigung der Untersuchungen, die ca. eine Stunde in Anspruch nehmen werden, wird das entfernte Organ wie auch sonst üblich zur routinemäßigen Untersuchung in die Pathologie gegeben. Durch die zeitliche Verzögerung bis das Gewebe in die Pathologie gelangt und durch die im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen entsteht keine Beeinträchtigung der danach durchgeführten pathologischen Routineuntersuchung.

Im Rahmen der Studie werden keine zusätzlichen Untersuchungen an Ihnen durchgeführt und keine zusätzlichen Daten erhoben.

Vertraulichkeit

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Für die Befunde wird ein Verschlüsselungscode vergeben, durch den für die Mitarbeiter des Labors kein Rückschluss auf ihre Identität möglich ist. Es werden persönliche Daten und Befunde über sie erhoben, gespeichert und nur in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form, d.h. weder Ihr Name noch ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben. Es kann Einsicht in die Originaldaten durch autorisierte Personen (Gesundheitsbehörden) genommen werden. Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung werden die gespeicherten Daten gelöscht. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf den Studienleiter (Dr. med. S. Hasmüller) beschränkt. Eine Entschlüsselung erfolgt nur auf Verlangen der Gesundheitsbehörden oder zur Löschung der Daten falls Sie Ihre Einwilligung widerrufen sollten. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Die Teilnahme ist selbstverständlich freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass daraus ein Nachteil für Sie entsteht.

Nebenwirkungen, Verletzungen oder Nachteile anderer Art sind für Sie durch die Untersuchung nicht zu erwarten.

Mit Ihrer Einwilligung leisten Sie einen Beitrag zur weiteren Erforschung von Diodenlasern und eröffnen damit ggf. die Möglichkeit für verbesserte Therapieoptionen für zukünftige Patientinnen mit Myomen oder Eierstockszysten.

Ich erkläre mich bereit, an der o.g. Studie teilzunehmen.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung von Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

München, den

München, den

.....
Patientin

.....
Arzt

8 Anhang 2

| Mappe | Krater | | Weiß | |
|----------|--------|-----|------|-----|
| 1 | Max | Min | Max | Min |
| 5 Watt | 0 | 0 | 183 | 118 |
| 10 Watt | 59 | 43 | 162 | 113 |
| 15 Watt | 199 | 162 | 269 | 175 |
| 20 Watt | 219 | 156 | 325 | 235 |
| 25 Watt | 249 | 183 | 365 | 217 |
| 30 Watt | 392 | 314 | 330 | 123 |
| 2 | | | | |
| 5 Watt | 0 | 0 | 139 | 82 |
| 10 Watt | 0 | 0 | 172 | 109 |
| 15 Watt | 190 | 93 | 255 | 129 |
| 20 Watt | 214 | 155 | 265 | 178 |
| 25 Watt | 198 | 103 | 319 | 224 |
| 30 Watt | 354 | 246 | 289 | 170 |
| 3 | | | | |
| 5 Watt | 147 | 125 | 0 | 0 |
| 10 Watt | 601 | 325 | 0 | 0 |
| 15 Watt | 103 | 80 | 0 | 0 |
| 20 Watt | 287 | 224 | 0 | 0 |
| 25 Watt | 32 | 32 | 204 | 157 |
| 30 Watt | 382 | 174 | 301 | 99 |
| 4 | | | | |
| 5 Watt | 151 | 113 | 0 | 0 |
| 10 Watt | 366 | 261 | 0 | 0 |
| 30 Watt | 514 | 184 | 277 | 90 |

Anhang Tab. 1.1 Alle Messdaten bei Laserinzisionen von Uterusgewebe mit 600 µm Faser

| Mappe | Rot | | Blassrosa | |
|----------|-----|-----|-----------|-----|
| 1 | Max | Min | Max | Min |
| 5 Watt | 326 | 187 | 297 | 118 |
| 10 Watt | 487 | 378 | 425 | 154 |
| 15 Watt | 468 | 337 | 336 | 126 |
| 20 Watt | 551 | 313 | 606 | 170 |
| 25 Watt | 580 | 503 | 510 | 330 |
| 30 Watt | 745 | 553 | 448 | 192 |
| 2 | | | | |
| 5 Watt | 329 | 172 | 279 | 186 |
| 10 Watt | 378 | 311 | 301 | 202 |
| 15 Watt | 394 | 342 | 285 | 80 |
| 20 Watt | 485 | 352 | 419 | 186 |
| 25 Watt | 451 | 386 | 487 | 202 |
| 30 Watt | 589 | 457 | 213 | 101 |
| 3 | | | | |
| 5 Watt | 174 | 72 | 196 | 93 |
| 10 Watt | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 Watt | 60 | 34 | 0 | 0 |
| 20 Watt | 232 | 95 | 265 | 153 |
| 25 Watt | 465 | 216 | 0 | 0 |
| 30 Watt | 279 | 82 | 0 | 0 |
| 4 | | | | |
| 5 Watt | 234 | 149 | 0 | 0 |
| 10 Watt | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30 Watt | 540 | 101 | 0 | 0 |

Anhang Tab. 1.2 Alle Meßdaten bei Laserinzisionen von Uterusgewebe mit 600 µm Faser

| Mappe | Krater | | Weiß | |
|----------------|--------|-----|------|-----|
| 5 | Max | Min | Max | Min |
| 5 Watt | 0 | 0 | 120 | 85 |
| 10 Watt | 0 | 0 | 320 | 187 |
| 15 Watt | 184 | 113 | 238 | 127 |
| 6 (1-3) | | | | |
| 5 Watt | 28 | 0 | 56 | 21 |
| 5 Watt | 28 | 20 | 51 | 21 |
| 5 Watt | | | 56 | 36 |
| 10 Watt | 0 | 0 | 99 | 61 |
| 10 Watt | | | 99 | 64 |
| 10 Watt | | | 78 | 61 |
| 15 Watt | 62 | 18 | 91 | 50 |
| 15 Watt | 62 | 23 | 84 | 50 |
| 15 Watt | 18 | 18 | 91 | 64 |
| 20 Watt | 85 | 10 | 103 | 36 |
| 20 Watt | 85 | 45 | 103 | 50 |
| 20 Watt | 37 | 10 | 89 | 36 |
| 25 Watt | 73 | 55 | 97 | 43 |
| 25 Watt | 69 | 55 | 91 | 43 |
| 25 Watt | 73 | 55 | 97 | 60 |
| 30 Watt | 106 | 64 | 172 | 98 |
| 30 Watt | 100 | 54 | 172 | 80 |
| 30 Watt | 106 | 71 | 172 | 98 |
| 7 | | | | |
| 5 Watt | 82 | 55 | 68 | 15 |
| 10 Watt | 0 | 0 | 117 | 103 |
| 15 Watt | 186 | 20 | 68 | 32 |
| 20 Watt | 354 | 72 | 89 | 32 |
| 25 Watt | 72 | 40 | 126 | 90 |

Anhang Tab. 1.3 Alle Meßdaten bei Laserinzisionen von Uterusgewebe mit 600 µm Faser

| Mappe | Rot | | Blassrosa | |
|----------------|-----|-----|-----------|-----|
| 5 | Max | Min | Max | Min |
| 5 Watt | 155 | 81 | 196 | 86 |
| 10 Watt | 346 | 141 | 280 | 85 |
| 15 Watt | 224 | 86 | 192 | 106 |
| 6 (1-3) | | | | |
| 5 Watt | 132 | 61 | 115 | 45 |
| 5 Watt | 132 | 61 | 98 | 47 |
| 5 Watt | 93 | 74 | 115 | 45 |
| 10 Watt | 116 | 21 | 91 | 34 |
| 10 Watt | 91 | 21 | 91 | 34 |
| 10 Watt | 116 | 79 | 69 | 42 |
| 15 Watt | 121 | 60 | 139 | 28 |
| 15 Watt | 89 | 67 | 139 | 28 |
| 15 Watt | 121 | 60 | 66 | 39 |
| 20 Watt | 176 | 65 | 138 | 45 |
| 20 Watt | 140 | 65 | 129 | 45 |
| 20 Watt | 176 | 81 | 138 | 85 |
| 25 Watt | 163 | 80 | 156 | 44 |
| 25 Watt | 163 | 87 | 156 | 70 |
| 25 Watt | 140 | 80 | 95 | 44 |
| 30 Watt | 192 | 16 | 243 | 31 |
| 30 Watt | 151 | 66 | 179 | 66 |
| 30 Watt | 192 | 16 | 243 | 31 |
| 7 | | | | |
| 5 Watt | 148 | 93 | 118 | 74 |
| 10 Watt | 135 | 32 | 102 | 51 |
| 15 Watt | 138 | 25 | 103 | 52 |
| 20 Watt | 212 | 55 | 229 | 74 |
| 25 Watt | 163 | 108 | 168 | 72 |

Anhang Tab. 1.4 Alle Meßdaten bei Laserinzisionen von Uterusgewebe mit 600 µm Faser

| Mappe | Watt | Krater | | Weiß | | Rot | | Blass-rosa | | Koagulation | |
|-------------------|-----------|--------|------|-------|-------|-------|-------|------------|-------|-------------|-------|
| | | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min |
| 1 | 25 | 249 | 183 | 365 | 217 | 580 | 503 | 510 | 330 | 945 | 720 |
| 2 | 25 | 198 | 103 | 319 | 224 | 451 | 386 | 487 | 202 | 770 | 610 |
| 3 | 25 | 32 | 32 | 204 | 157 | 465 | 216 | | | 669 | 373 |
| 6-1 | 25 | 73 | 55 | 97 | 43 | 163 | 80 | 156 | 44 | 260 | 123 |
| 6-2 | 25 | 69 | 55 | 91 | 43 | 163 | 87 | 156 | 70 | 254 | 130 |
| 6-3 | 25 | 73 | 55 | 97 | 60 | 140 | 80 | 95 | 44 | 237 | 140 |
| 7 | 25 | 72 | 40 | 126 | 90 | 163 | 108 | 168 | 72 | 289 | 198 |
| Mittelwert | | 109,4 | 74,7 | 185,6 | 119,1 | 303,6 | 208,6 | 262,0 | 127,0 | 489,1 | 327,7 |
| STAABW | | 80,6 | 52,8 | 114,4 | 79,5 | 187,2 | 171,4 | 185,1 | 115,7 | 297,3 | 247,9 |
| % STAABW | | 73,7 | 70,7 | 61,6 | 66,7 | 61,7 | 82,2 | 70,7 | 91,1 | 60,8 | 75,6 |

Anhang Tab. 2.25 Messwerte, die sich bei einer Leistung von 25 Watt ergaben. (Uterusgewebe, 600 µm Faserstärke)

| Mappe | Watt | Krater | | Weiß | | Rot | | Blass-rosa | | Koagulation | |
|------------------------|-----------|--------|------|-------|------|-------|-------|------------|-------|-------------|-------|
| | | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min |
| 1 | 20 | 219 | 156 | 325 | 235 | 551 | 313 | 606 | 170 | 876 | 548 |
| 2 | 20 | 214 | 155 | 265 | 178 | 485 | 352 | 419 | 186 | 750 | 530 |
| 3 | 20 | 287 | 224 | | | 232 | 95 | 265 | 153 | | 95 |
| 6-1 | 20 | 85 | 10 | 103 | 36 | 176 | 65 | 138 | 45 | 279 | 101 |
| 6-2 | 20 | 85 | 45 | 103 | 50 | 140 | 65 | 129 | 45 | 243 | 115 |
| 6-3 | 20 | 37 | 10 | 89 | 36 | 176 | 81 | 138 | 85 | 265 | 117 |
| 7 | 20 | 354 | 72 | 89 | 32 | 212 | 55 | 229 | 74 | 301 | 87 |
| Mittelwert t 20 | | 183,0 | 96,0 | 162,3 | 94,5 | 281,7 | 146,6 | 274,9 | 108,3 | 452,3 | 227,6 |
| STAABW | | 117,5 | 83,1 | 104,7 | 88,8 | 165,1 | 128,2 | 178,6 | 60,0 | 282,8 | 213,1 |
| % STAABW | | 64,2 | 86,6 | 64,5 | 94,0 | 58,6 | 87,4 | 65,0 | 55,4 | 62,5 | 93,6 |

Anhang Tab. 2.20 Messwerte, die sich bei einer Leistung von 20 Watt ergaben (Uterusgewebe, 600 µm Faserstärke)

| Mappe | Watt | Krater | | Weiß | | Rot | | Blassrosa | | Koagulation | |
|-------------------|-----------|--------|------|-------|------|-------|-------|-----------|------|-------------|-------|
| | | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min |
| 1 | 15 | 199 | 162 | 269 | 175 | 468 | 337 | 336 | 126 | 737 | 512 |
| 2 | 15 | 190 | 93 | 255 | 129 | 394 | 342 | 285 | 80 | 649 | 471 |
| 3 | 15 | 103 | 80 | | | 60 | 34 | | | | |
| 5 | 15 | 184 | 113 | 238 | 127 | 224 | 86 | 192 | 106 | 462 | 213 |
| 6-1 | 15 | 62 | 18 | 91 | 50 | 121 | 60 | 139 | 28 | 212 | 110 |
| 6-2 | 15 | 62 | 23 | 84 | 50 | 89 | 67 | 139 | 28 | 173 | 117 |
| 6-3 | 15 | 18 | 18 | 91 | 64 | 121 | 60 | 66 | 39 | 212 | 124 |
| 7 | 15 | 186 | 20 | 68 | 32 | 138 | 25 | 103 | 52 | 206 | 57 |
| Mittelwert | | 125,5 | 65,9 | 156,6 | 89,6 | 201,9 | 126,4 | 180,0 | 65,6 | 378,7 | 229,1 |
| STAABW | | 72,5 | 54,7 | 91,9 | 53,8 | 150,4 | 132,9 | 98,1 | 39,2 | 236,7 | 185,4 |
| % STAABW | | 57,8 | 83,0 | 58,7 | 60,0 | 74,5 | 105,2 | 54,5 | 59,7 | 62,5 | 80,9 |

Anhang Tab. 2.15 Messwerte, die sich bei einer Leistung von 15 Watt ergaben (Uterusgewebe, 600 µm Faserstärke)

| Mappe | Watt | Krater | | Weiß | | Rot | | Blassrosa | | Koagulation | |
|-------------------|-----------|--------|-------|-------|------|-------|-------|-----------|------|-------------|-------|
| | | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min |
| 1 | 10 | 59 | 43 | 162 | 113 | 487 | 378 | 425 | 154 | 649 | 491 |
| 2 | 10 | 0 | | 172 | 109 | 378 | 311 | 301 | 202 | 550 | 420 |
| 3 | 10 | 601 | 325 | | | | | | | | |
| 4 | 10 | 366 | 261 | | | | | | | | |
| 5 | 10 | 0 | 0 | 320 | 187 | 346 | 141 | 280 | 85 | 666 | 328 |
| 6-1 | 10 | 0 | 0 | 99 | 61 | 116 | 21 | 91 | 34 | 215 | 82 |
| 6-2 | 10 | 0 | 0 | 99 | 64 | 91 | 21 | 91 | 34 | 190 | 85 |
| 6-3 | 10 | 0 | 0 | 78 | 61 | 116 | 79 | 69 | 42 | 194 | 140 |
| 7 | 10 | 0 | 0 | 117 | 103 | 135 | 32 | 102 | 51 | 252 | 135 |
| Mittelwert | | 114,0 | 78,6 | 149,6 | 99,7 | 238,4 | 140,4 | 194,1 | 86,0 | 388,0 | 240,1 |
| STAABW | | 218,4 | 134,2 | 82,7 | 45,0 | 160,9 | 147,0 | 139,9 | 66,6 | 222,5 | 169,9 |
| % STAABW | | 191,6 | 170,7 | 55,3 | 45,2 | 67,5 | 104,7 | 72,1 | 77,5 | 57,3 | 70,7 |

| Mappe | Watt | Krater | | Weiß | | Rot | | Blassrosa | | Koagulation | |
|-------------------|------|--------|-------|------|------|-------|-------|-----------|------|-------------|-------|
| | | Max | Min | Max | Min | Max | Min | Max | Min | | |
| 1 | 5 | 0 | 0 | 183 | 118 | 326 | 187 | 297 | 118 | 509 | 305 |
| 2 | 5 | 0 | 0 | 139 | 82 | 329 | 172 | 279 | 186 | 468 | 254 |
| 3 | 5 | 147 | 125 | | | 174 | 72 | 196 | 93 | | |
| 4 | 5 | 151 | 113 | | | 234 | 149 | | | | |
| 5 | 5 | 0 | 0 | 120 | 85 | 155 | 81 | 196 | 86 | 275 | 166 |
| 6-1 | 5 | 28 | 0 | 56 | 21 | 132 | 61 | 115 | 45 | 188 | 82 |
| 6-2 | 5 | 28 | 20 | 51 | 21 | 132 | 61 | 98 | 47 | 183 | 82 |
| 6-3 | 5 | 0 | 0 | 56 | 36 | 93 | 74 | 115 | 45 | 149 | 110 |
| 7 | 5 | 82 | 55 | 68 | 15 | 148 | 93 | 118 | 74 | 216 | 108 |
| Mittelwert | | 48,4 | 34,8 | 96,1 | 54,0 | 191,4 | 105,6 | 176,8 | 86,8 | 284,0 | 158,1 |
| STAABW | | 62,8 | 51,2 | 51,6 | 40,5 | 86,0 | 49,7 | 78,3 | 48,0 | 145,4 | 88,7 |
| % STAABW | | 129,7 | 147,1 | 53,7 | 75,1 | 44,9 | 47,1 | 44,3 | 55,3 | 51,2 | 56,1 |

Anhang Tab. 2.05 Messwerte, die sich bei einer Leistung von 5 Watt ergaben (Uterusgewebe, 600 µm Faserstärke)

| Mappe | Watt | Krater max (B) | Koag. max (C) | C/B |
|-------------------|------|----------------|---------------|------|
| 1 | 25 | 249 | 945,0 | 3,8 |
| 2 | 25 | 198 | 770 | 3,9 |
| 3 | 25 | 32 | 669 | |
| 6-1 | 25 | 73 | 260 | 3,6 |
| 6- | 25 | 69 | 254 | 3,7 |
| 6-3 | 25 | 73 | 237 | 3,2 |
| 7 | 25 | 72 | 289 | 4,0 |
| Mittelwert | | 109,4 | 489,1 | 3,7 |
| STAABW | | 84,1 | 354,3 | 1,4 |
| % STAABW | | 76,8 | 56,4 | 38,4 |

Anhang Tab. 3.25 Verhältnis der maximalen Kratergröße zum maximalen Koagulationssaum bei 25 Watt. C/B in Experiment 0018(1) beträgt 20,9 und wurde als Extremwert entfernt

| Mappe | Watt | Krater max (B) | Koag. max (C) | C/B |
|-------------------|------|----------------|---------------|------|
| 1 | 20 | 219 | 876,0 | 4,0 |
| 2 | 20 | 214 | 750 | 3,5 |
| 3 | 20 | 287 | | |
| 6-1 | 20 | 85 | 279 | 3,3 |
| 6-2 | 20 | 85 | 243 | 2,9 |
| 6-3 | 20 | 37 | 265 | 7,2 |
| 7 | 20 | 354 | 301 | 0,9 |
| Mittelwert | | 183,0 | 452,3 | 3,6 |
| STAABW | | 126,6 | 282,8 | 2,3 |
| % STAABW | | 69,2 | 56,4 | 64,2 |

Anhang Tab. 3.20 Verhältnis der maximalen Kratergröße zum maximalen Koagulationssaum bei 20 Watt

| Mappe | Watt | Krater max (B) | Koag. max (C) | C/B |
|-------------------|------|----------------|---------------|------|
| 1 | 15 | 199 | 737,0 | 3,7 |
| 2 | 15 | 190 | 649 | 3,4 |
| 3 | 15 | 103 | | |
| 5 | 15 | 184 | 462 | 2,5 |
| 6-1 | 15 | 62 | 212 | 3,4 |
| 6-2 | 15 | 62 | 173 | 2,8 |
| 6-3 | 15 | 18 | 212 | 11,8 |
| 7 | 15 | 186 | 206 | 1,1 |
| Mittelwert | | 125,5 | 378,7 | 4,1 |
| STAABW | | 79,7 | 236,7 | 3,5 |
| % STAABW | | 63,5 | 56,4 | 86,4 |

Anhang Tab. 3.15 Verhältnis der maximalen Kratergröße zum maximalen Koagulationssaum bei 15 Watt

| Mappe | Watt | Krater max (B) | Koag. max (C) | C/B |
|-------------------|------|----------------|---------------|------|
| 1 | 10 | 59 | 737,0 | 12,5 |
| 2 | 10 | 0 | 649 | |
| 3 | 10 | 601 | | |
| 4 | 10 | 366 | 462 | 1,3 |
| 5 | 10 | 0 | 212 | |
| 6-1 | 10 | 0 | 173 | |
| 6-2 | 10 | 0 | 212 | |
| 6-3 | 10 | 0 | | |
| 7 | 10 | 0 | 206 | |
| Mittelwert | | 114,0 | 378,7 | |
| STAABW | | 209,1 | 236,7 | |
| % STAABW | | 183,4 | 56,4 | |

Anhang Tab. 3.10 Verhältnis der maximalen Kratergröße zum maximalen Koagulationssaum bei 10 Watt

| Mappe | Watt | Krater max (B) | Koag. max (C) | C/B |
|-------------------|------|----------------|---------------|------|
| 1 | 5 | 0 | 509,0 | |
| 2 | 5 | 0 | 468 | |
| 3 | 5 | 147 | | |
| 4 | 5 | 151 | | |
| 5 | 5 | 0 | 275 | |
| 6-1 | 5 | 28 | 188 | 6,7 |
| 6-2 | 5 | 28 | 183 | 6,5 |
| 6-3 | 5 | 0 | 149 | |
| 7 | 5 | 82 | 216 | 2,6 |
| Mittelwert | | 48,4 | 284,0 | 5,3 |
| STAABW | | 61,2 | 145,4 | 2,3 |
| % STAABW | | 126,3 | 56,4 | 43,6 |

Anhang Tab. 3.05 Verhältnis der maximalen Kratergröße zum maximalen Koagulationssaum bei 5 Watt

9 Danksagung

Ich möchte mich bei Dr. A. Burges für die Überlassung der Arbeit, Unterstützung bei der Gewebegewinnung und die Einführung in die Thematik ganz herzlich bedanken.

Zu ganz besonderem Dank bin ich PD Dr. R. Sroka verpflichtet, der mich in jeder Phase der Arbeit unterstützt hat, die Gesamtstudie konzipiert und die technische Weiterbearbeitung der histologischen Präparate logistisch erarbeitet hat.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. S. Hasmüller, der zusammen mit Herrn PD Dr. R. Sroka die Studie vorbereitet und im Zuge dessen auch die Genehmigung der Ethikkommission eingeholt hat.

Auch dem Team des Laserforschungszentrums möchte ich für die jederzeit große Hilfe bei der Durchführung der Experimente danken.

Eine weitere große Unterstützung erfuhr ich von Frau Dr. A. Kleemann von der Firma Dornier, der ich die technische Ausstattung der Experimente verdanke und die auch jederzeit mit Rat und Tat zur Verfügung stand.

Großen Dank möchte ich allen aussprechen, die hier nicht namentlich erwähnt sind, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Danken möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich zu jeder Zeit bestärkt haben. Für die Erstellung einer Graphik, für seine Unterstützung und die immer wieder notwendigen Ablenkungen danke ich Björn Matthes.

Zu Allerletzt geht ganz großer Dank an meinen Vater, Prof. Dr. Dr. med. Heinrich Fürst, für seine immerwährende Hilfsbereitschaft, seine aufmunternden Worte und unendliche Geduld.