

Aus dem  
CharitéCentrum für Chirurgische Medizin  
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Campus Benjamin Franklin  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Martin E. Kreis  
(früherer Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Heinz-Johannes Buhr)

## **Habilitationsschrift**

# **Entwicklung und Validierung eines Therapieplanungssystems für die in-situ-Ablation maligner Lebertumore**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Kai S. Lehmann**  
**geboren am 16. Mai 1970 in Hannover**

**Eingereicht: 3. Dezember 2012**

**Dekanin: Frau Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich**

**1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hauke Lang**

**2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Ulrich T. Hopt**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1. Epidemiologie, Ätiologie und klinische Relevanz kolorektaler Lebermetastasen	5
1.2. In-situ-Ablation von Lebermetastasen .....	5
1.2.1. Technik der Laserinduzierten Thermotheapie (LITT) .....	7
1.2.2. Technik der Radiofrequenzablation (RFA).....	7
1.2.3. Klinische Anwendung der Radiofrequenzablation .....	9
1.2.4. Kühleffekte.....	11
1.3. Computergestützte bildbasierte Therapieplanung .....	12
1.4. Vorarbeiten der Arbeitsgruppe .....	14
1.4.1. Vorarbeiten an der Chirurgischen Klinik I, Charité - CBF.....	14
1.4.2. Vorarbeiten bei Fraunhofer MEVIS .....	16
1.5. Zielsetzung .....	17
<b>2. Eigene Arbeiten .....</b>	<b>19</b>
2.1. Validierung der Gefäßsegmentierung des Therapieplanungssystems für Leberoperationen .....	20
2.2. Untersuchung des Einflusses intrahepatischer Gefäße auf thermische in-situ- Ablationszonen .....	23
2.3. In-vivo Validierung eines Therapieplanungssystems für die laserinduzierte Thermotheapie.....	25
2.4. Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit von Lebergewebe.....	27
2.5. Untersuchung des Kühleffektes der Leberperfusion auf die Radiofrequenzablation .....	29
2.6. Numerische Simulation des Gefäßkühleffektes bei der Radiofrequenzablation	31
<b>3. Diskussion .....</b>	<b>33</b>
3.1. Validierung der Gefäßsegmentierung des Therapieplanungssystems für Leberoperationen .....	33
3.2. Untersuchung des Einflusses intrahepatischer Gefäße auf thermische in-situ- Ablationszonen .....	34
3.3. In-vivo Validierung eines Therapieplanungssystems für die laserinduzierte Thermotheapie.....	35
3.4. Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit von Lebergewebe.....	35
3.5. Untersuchung des Kühleffektes der Leberperfusion auf die Radiofrequenzablation .....	36
3.6. Numerische Simulation des Gefäßkühleffektes bei der Radiofrequenzablation	37
3.7. Ausblick.....	38

<b>4. Zusammenfassung .....</b>	<b>40</b>
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>42</b>
<b>6. Danksagung .....</b>	<b>49</b>
<b>7. Erklärung .....</b>	<b>50</b>

**Abkürzungen**

<b>CT</b>	Computertomographie (ein radiologisches Schnittbildverfahren)
<b>LITCIT</b>	Laser-Induced ThermoTherapy Calculation In Tissue (ein Simulationsprogramm zur Berechnung von Thermoläsionen der laserinduzierten ThermoTherapie)
<b>LITT</b>	Laserinduzierte ThermoTherapie (ein in-situ-Ablationsverfahren auf Basis von Laserlicht)
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie (ein radiologisches Schnittbildverfahren)
<b>RF</b>	Radiofrequenz (Oszillationen im Bereich von 3 kHz bis 300 GHz)
<b>RFA</b>	Radiofrequenzablation (ein in-situ-Ablationsverfahren auf Basis von Hochfrequenzstrom), in der klinischen Anwendung typischerweise bei einer Frequenz von 470 kHz.

## **1. Einleitung**

Ziel der hier vorgestellten Arbeit ist die Entwicklung eines computergestützten Planungssystems für die lokal ablativ Therapie (in-situ-Ablation) von Lebertumoren. Lebermetastasen kolorektaler Karzinome gehören zu den häufigsten Lebertumoren und stellen ein wesentliches klinisches Problem dar. Zudem sind kolorektale Lebermetastasen kurativ therapierbar und damit onkologisch und viszeralchirurgisch von besonderer Bedeutung. Im engeren Sinne wurde das hier vorgestellte Planungssystem daher zunächst für die Therapie kolorektaler Lebermetastasen konzipiert. Prinzipiell ist das System jedoch auch zur Planung der in-situ-Ablation von Lebermetastasen anderer Primärtumore, sowie zur Planung der Therapie primärer Lebermalignome geeignet.

### **1.1. Epidemiologie, Ätiologie und klinische Relevanz kolorektaler Lebermetastasen**

Die Prognose von Patienten mit kolorektalen Karzinomen wird wesentlich durch das Auftreten hepatischer Metastasen beeinflusst. Diese lassen sich bei 15 - 25 % der Patienten bereits synchron bei Diagnose des Primärtumors nachweisen [1–3]. Innerhalb von zwei Jahren nach erfolgreicher Behandlung des Primärtumors entwickeln weitere 50 - 75 % der Patienten metachrone Lebermetastasen (Schindl 2008). Dabei bleibt die Leber in 10 - 20 % der Patienten einziger Metastasierungsort. Unbehandelt liegt die 3-Jahres-Überlebensrate beim Vorliegen hepatischer Metastasen bei 12 % [1].

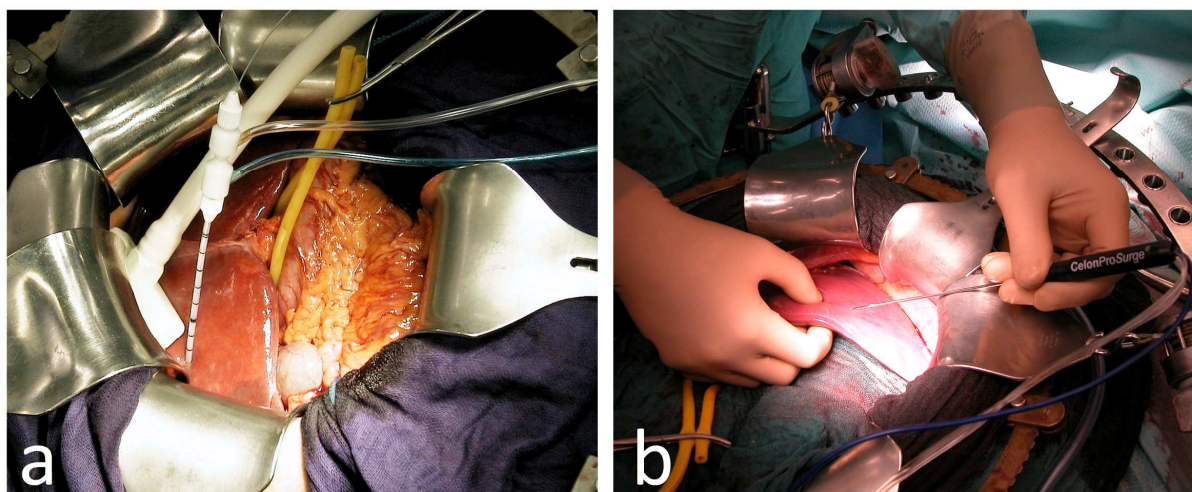
Bislang ist die chirurgische Resektion von Lebermetastasen das einzige Therapieverfahren mit gesicherter kurativer Zielsetzung. Die Leberteilresektion hat je nach Resektionsausmaß und Erfahrung des operierenden Zentrums eine Operationsletalität von 3 - 5 % bei einer Fünfjahresüberlebensrate von 20 - 40 % [1,4–6]. Unter Berücksichtigung prognoserelevanter Faktoren kommen jedoch nur 6 - 15 % der Patienten für eine chirurgische Resektion in Betracht [5]. Nach potentiell kurativer Leberresektion muss zusätzlich in bis zu 70 % der Patienten mit einem Rezidiv in der Restleber gerechnet werden [4]. Für eine Re-Resektion kommen weniger als 30 % der Patienten in Betracht.

Hieraus ergibt sich für die Mehrzahl der Patienten mit Lebermetastasen kolorektalen Ursprungs die Forderung nach alternativen, parenchymsparenden und wiederholbaren Behandlungsstrategien.

### **1.2. In-situ-Ablation von Lebermetastasen**

In-situ-Ablationsverfahren wurden in den letzten 25 Jahren als alternative Behandlungsmethoden für die Therapie von Lebermetastasen entwickelt. Hierbei handelt es sich um Verfahren, wie die Radiofrequenzablation (RFA), die laserinduzierte Thermotherapie

(LITT), die Kryotherapie, die selektive interne Radiotherapie (SIRT) oder die Mikrowellenablation [7]. Den Verfahren ist gemeinsam, dass in den zu abladierenden Tumor Energie eingebracht und dieser hierdurch zerstört wird. Von der Vielzahl an Verfahren sind die hyperthermen Ablationstechniken RFA und LITT klinisch am weitesten etabliert [8]. Zudem liegt zu diesen Verfahren eine umfangreiche Evidenzbasis vor. Im engeren Sinne werden deshalb im Folgenden unter dem Begriff „In-situ-Ablationsverfahren“ die hyperthermen Techniken RFA und LITT beschrieben.



**Abbildung 1: a) Offener-chirurgische laserinduzierte Thermotherapie (LITT), b) offener-chirurgische bipolare Radiofrequenzablation (RFA).** Beide Applikatoren sind mit einem Kühlsystem ausgestattet. Die Energiezufuhr erfolgt bei der LITT über eine Glasfaser, bei der RFA über ein elektrisches Kabel. Die gelben Gummizügel dienen zur temporären Okklusion der Leberperfusion (Pringle-Manöver) im Ligamentum hepatoduodenale zur Vermeidung von Kühleffekten.

Bei den hyperthermen in-situ-Ablationsverfahren werden Lebertumore durch Zufuhr thermischer Energie innerhalb der Leber, also in-situ zerstört. Die hierbei verwendeten nadelförmigen Applikatoren werden direkt in den zu destruierenden Tumor eingebracht (Abbildung 1). Dies kann sowohl perkutan, als auch chirurgisch während einer Laparoskopie oder Laparotomie erfolgen [6,9]. Die im Zielgewebe entstehenden Temperaturen führen zur Ausbildung einer Thermonekrose des Tumorgewebes. In-situ-Ablationsverfahren werden sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit einer chirurgischen Resektion angewendet, um bei primär inoperabel erscheinenden Metastasen noch eine vollständige Tumordestruktion erzielen zu können.

Im Gegensatz zur chirurgischen Resektion kann bei den in-situ-Ablationsverfahren keine histologische Untersuchung und somit keine Sicherung der vollständigen Tumorzerstörung erfolgen. Der Therapieplanung kommt somit eine besondere Bedeutung zu. Ebenso ist für die Therapieplanung, Therapiedurchführung und postinterventionelle Kontrolle eine optimale Bildgebung essentiell.

### **1.2.1. Technik der Laserinduzierten Thermotherapie (LITT)**

Das Prinzip der LITT wurde bereits 1983 beschrieben [10]. Für die LITT werden ein oder mehrere Laserapplikatoren mittels Punktion in den Tumor eingebracht. Das durch den Applikator in das Gewebe abgestrahlte Laserlicht wird absorbiert und führt zu einer lokalen Temperaturerhöhung zwischen 45 und 150 °C und damit zur Gewebekoagulation. Hierdurch entstehen eine sofortige, sowie eine verzögerte Gewebenekrose. Bei adäquater Dosierung kann so eine vollständige Tumordestruktion einschließlich des in der chirurgischen Resektion geforderten Sicherheitssaumes erzielt werden.

Für die LITT werden optische Fasern eingesetzt, die geeignet sind, eine hohe Laserenergie in die Zielregion einzubringen. Wegen ihrer großen optischen Eindringtiefe werden Laser des nahen Infrarot verwendet (Wellenlänge 800 – 1200 nm), wobei klinisch überwiegend Nd:YAG-Laser (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser) mit einer Wellenlänge von 1064 nm benutzt werden. Je nach Ausdehnung des Tumors kann eine Behandlung durch Einfachapplikation oder auch durch simultane bzw. fraktionierte Mehrfachapplikation erfolgen. Es stehen verschiedene Applikatortypen zur Verfügung, die für unterschiedliche Leistungsbereiche und Tumorgrößen optimiert sind [11–14].

Auf die Ausbreitung des Laserlichtes im Gewebe nehmen die Wellenlänge des Laserlichtes, die Art und Anzahl der Applikatoren und die Dauer der Laserexposition Einfluss. Im Gegensatz zu diesen externen, vom Anwender beeinflussbaren, Faktoren stehen die spezifischen optischen Parameter des laserbehandelten Gewebes (Absorptionskoeffizient, Streukoeffizient, Anisotropiefaktor, optische Eindringtiefe), welche eine wesentliche Rolle in der Laser-Gewebe-Interaktion spielen und das Läsionsvolumen im Gewebe bestimmen [15,16].

### **1.2.2. Technik der Radiofrequenzablation (RFA)**

Die Radiofrequenzablation (RFA) hat sich aufgrund ihrer geringen Komplikationsrate (6 - 9 %), Mortalität (0 - 2 %), sowie der guten klinischen Praktikabilität in den letzten Jahren gegenüber anderen Ablationsverfahren durchgesetzt und ist derzeit das am häufigsten angewendete in-situ-Ablationsverfahren für Lebermetastasen [17–21].

Dem Prinzip der RFA liegt die interstitielle Tumordestruktion durch hochfrequenten Wechselstrom zugrunde. Eine oder mehrere Nadelelektroden (Applikatoren) werden in den Tumor eingebracht. Die Applikation kann je nach Tumorlokalisation, Anzahl der Tumore, Tumorgröße, anatomischer Situation und weiterer Faktoren perkutan, während einer Laparoskopie oder während einer Laparotomie erfolgen. Hochfrequenter Wechselstrom von 375 bis 480 kHz wird über einen Generator eingeleitet und führt über Ionenbewegung zu einer Erhitzung des Zielgewebes. Eine Gewebeerhitzung von 50 - 55 °C über 4 - 6 Minuten führt durch eine irreversible Proteinkoagulation zum Zelltod. Ab 60 °C wird

ein sofortiger Zelltod erzielt, bei Temperaturen von mehr als 100 °C wird Gewebe vaporisiert und karbonisiert [20–23]. Aufgrund dieser Effekte werden im klinischen Einsatz Temperaturen zwischen 65 °C und 100 °C angestrebt [24].

Die Thermonekrose wird nur in einem Abstand von etwa 10 mm zur aktiven Applikatortspitze durch direkte Stromeinwirkung erreicht. Die entstehende Wärmefront breitet sich jedoch durch Konduktion (Wärmeleitung) zentrifugal aus und bewirkt so eine Thermodestruktion im Abstand von mehr als 10 mm zum Applikator [18]. Da die Konduktion relativ langsam verläuft, werden klinisch Ablationszeiten von 20 - 30 min verwendet. Biophysikalisch können diese Vorgänge auf Grundlage der komplexen Bio-Heat-Gleichung (bio-heat equation) modelliert werden [25]. Diese wurde von Goldberg näherungsweise als

*Koagulationsnekrose = Energieabgabe × lokale Gewebewechselwirkungen - Wärmeverlust*  
für die praktische Verwendung vereinfacht [22].

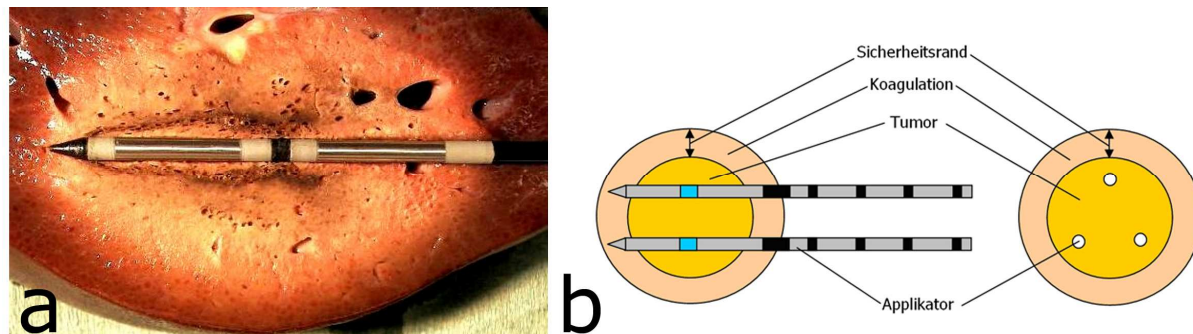
Erste RFA-Systeme konnten nur Koagulationsnekrosen bis zu einem Durchmesser von 16 mm erreichen [24]. Zur Steigerung der Effektivität der RFA wurden daher basierend auf der Bio-Heat-Gleichung verschiedene Modifikationen entwickelt, um den Energieeintrag in das Gewebe zu steigern. Hierzu zählen die Erhöhung der Generatorleistung, eine längere Applikationsdauer, sowie die gleichzeitige Verwendung mehrerer Applikatoren. Zudem wurden spezielle Applikatoren konstruiert, die einen höheren Energieeintrag ermöglichen. Hierbei handelt es sich z.B. um expandierbare Applikatoren mit aufgefächelter Spitze, die einen Energieeintrag über ein größeres Volumen ermöglichen und weniger auf Konduktion angewiesen sind [26]. Applikatoren mit interner Kühlung vermindern die isolierende Gasentwicklung und Karbonisierung bei hohen Temperaturen an der Applikatortspitze und erhöhen so ebenfalls den Energieeintrag [23].

**Monopolare RFA:** Die RFA wurde initial als monopolarer System entwickelt. Hierbei wird ein hochfrequentes Spannungsfeld zwischen der punktförmigen Fläche des Applikators und einer großflächigen, am Patienten angebrachten Neutralelektrode hergestellt. Dieses Design führt zu einer hohen Stromdichte in Umgebung des Applikators und damit zur lokalen Gewebeerhitzung. Das genaue Ausmaß der Thermodestruktion ist von einer Vielzahl von Faktoren, wie z.B. Gewebeleitfähigkeit, technischem Design von Generator, Applikator und Neutralelektrode, umgebenden Organen und Strukturen abhängig und schwer vorherzusagen [18,24,27]. Der unkontrollierte Stromfluss kann zudem zu thermischen Schäden an benachbarten Organstrukturen, zu Hautverbrennungen, verminderter Effektivität und einer daraus resultierenden erhöhten Lokalrezidivrate führen [19].

**Bipolare und multipolare RFA:** Eine Weiterentwicklung stellt die bipolare RFA dar, welche die o.g. Probleme der monopolarer Technik vermeidet. Bipolare RFA-Applikatoren tragen jeweils eine voneinander isolierte positive und negative Elektrode, zwischen de-



nen der Stromfluss stattfindet (Abbildung 2). Der Energieeintrag ist somit über eine kurze Distanz gerichtet und kann genauer kontrolliert werden [28,29]. Mit einem bipolaren Applikator mit 40 mm langer aktiver Spitze können Thermonekrosen von ca. 40 x 20 mm und einem Läsionsvolumen von 7,5 cm<sup>3</sup> erzielt werden [28].



**Abbildung 2: a) Thermoläsion einer bipolaren RFA.** Makroansicht der Spitze eines bipolaren Applikators mit zwei voneinander isolierten Elektroden. **b) Prinzip der multipolaren RFA.** Drei bipolare Applikatoren mit insgesamt sechs einzelnen Elektroden werden synchron in den Tumor eingebracht (links: Längsschnitt, rechts: Querschnitt).

Während die bipolare Applikation typische Probleme der monopolaren RFA vermeidet, sind für die klinische Anwendung häufig größere Ablationsvolumina erforderlich. Die Technik wurde daher zur Effektivitätssteigerung als multipolare RFA weiterentwickelt. Bei der multipolaren RFA werden mehrere bipolare Applikatoren zeitgleich in oder nahe um den Tumor eingebracht (Abbildung 2). Klinisch werden meist drei bipolare Applikatoren verwendet, so dass für die Ablation sechs einzelne Elektroden zur Verfügung stehen. Mit einem speziell für diese Technik entwickelten Generator werden die Elektroden alternierend untereinander verschaltet. Hierbei stehen 15 verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, welche vom Generator automatisch nach der Gewebeimpedanz und damit nach dem Grad der Austrocknung und Karbonisation des Gewebes dynamisch ausgewählt werden. Durch diese Technik wird die Koagulationsnekrose entsprechend der Bio-Heat-Gleichung vergrößert und damit eine höhere Effektivität erreicht. Die einzelnen, sich zwischen den Elektrodenpaaren entwickelnden Koagulationsareale konfluieren zu einer Thermonekrose, die einen Durchmesser von bis zu 90 mm bei einem Volumen von bis zu 52 cm<sup>3</sup> erreichen kann [30–32].

### 1.2.3. Klinische Anwendung der Radiofrequenzablation

Die chirurgische Resektion hepatischer Metastasen gilt als etablierter und evidenzbasierter Therapiestandard mit potentiell kurativer Zielsetzung [4]. In-situ-Ablationsverfahren wie die RFA wurden bislang meist in palliativer Indikation, bei technischer oder medizinischer Inoperabilität oder in Kombination mit einer Leberresektion angewendet [2]. Die RFA wird jedoch auch in kurativer Zielsetzung beschrieben [1,33,34].

Die größte derzeit vorliegende Metaanalyse zur onkologischen Ergebnisqualität der RFA hat die Lokalrezidivrate nach RFA und damit den onkologisch wesentlichen prognostischen Parameter untersucht [19]. Es wurden 95 unabhängige klinische Studien zur RFA mit insgesamt 5.224 Lebermalignomen eingeschlossen. Die Analyse konnte zeigen, dass die Lokalrezidivrate über alle eingeschlossenen Studien bei 12,4 % mit einer hohen Spannweite von 2 % bis 60% liegt. Das onkologische Ergebnis nach RFA ist nach diesen zusammenfassenden Daten der chirurgischen Resektion unterlegen und für ein kuratives Verfahren nicht ausreichend. Allerdings gilt dieses Ergebnis nur bei genereller Betrachtung über alle eingeschlossenen Studien mit einer breiten Variabilität an Indikationen, Verfahren und Einflussparametern. Die Metaanalyse hat eine Vielzahl von Einflussparametern (Tumordurchmesser, Nähe zu Lebergefäßen, Tumorlokalisation etc.) detailliert untersucht. Hierbei zeigte sich, dass bei entsprechender Indikation mit der RFA Lokalrezidivraten zu erreichen sind, die denen der chirurgischen Resektion entsprechen. So beträgt die Lokalrezidivrate bei einer Tumorgröße  $\leq 3$  cm und offen-chirurgischer RFA 3,6 %, was zur Lokalrezidivrate nach chirurgischer Resektion von 1,2 - 10,4 % vergleichbar ist [35].

Das onkologische Ergebnis der RFA ist also von Einflussfaktoren abhängig, welche die Lokalrezidivrate signifikant beeinflussen. Folgende Mechanismen haben im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit wesentliche Bedeutung:

- **Kühleffekte:** Die Leberperfusion führt zu einem Wärmeabtransport vom Applikationsort der RFA und damit zu einer verminderten Effektivität (s. auch 1.2.4). So hat die Nähe großer Lebergefäßen zu einer RFA einen signifikanten Einfluss auf die Lokalrezidivrate (36,5 %) in Vergleich zur RFA ohne Gefäßnähe (6,3 %;  $p < 0,001$ ) [19,36]. Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor in diesem Zusammenhang ist die Durchführung eines Pringle-Manövers. Bei einem Pringle-Manöver wird das Ligamentum hepatoduodenale temporär okkludiert und damit die Perfusion der Leber vollständig unterbrochen. Kühleffekte werden so vermieden [37]. Bei Anwenden dieser Technik ist die Lokalrezidivrate mit 9,3 % niedriger als ohne (12,8 %) [19]. Ein Ziel des hier vorgestellten Planungssystems ist daher die Vorausberechnung von Kühleffekten intrahepatischer Gefäße auf patientenindividueller Basis (s. 1.2.4).
- **Tumordurchmesser:** Lebertumore  $> 5$  cm führen zu einer deutlich höheren Lokalrezidivrate (58,1 %) im Vergleich zu Tumoren  $\leq 3$  cm (14,1 %,  $p < 0,001$ ) [19,38,39]. Ein Ziel des Planungssystems ist die Berechnung der genauen Tumorgröße und -konfiguration anhand von radiologischen Schnittbilddaten zur patientenindividuellen Planung der RFA.
- **Sicherheitsabstand:** Bei einem Sicherheitsabstand vom Außenrand der RFA-Läsion zum Tumorausßenrand von 0,5 cm ist die Lokalrezidivrate deutlich höher (16,4 %), als

bei einem Sicherheitsabstand von 1 cm (6,5 %,  $p < 0,001$ ) [19,40]. Ein Ziel des Planungssystems ist die Vorausberechnung von Thermoläsionen zur Planung der notwendigen Energiezufuhr, Applikationsdauer und Applikatorgeometrie, um einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu erreichen.

Jüngere vergleichende Studien konnten zeigen, dass mit der RFA onkologische Langzeitergebnisse zu erzielen sind, die denen der Leberresektion gleichen [9]. Es liegt eine Vielzahl von klinischen Serien und nicht-randomisierten Studien vor, bei denen nach RFA von Lebermetastasen 5-Jahres-Überlebensraten von 20 – 40 % erreicht werden [18,38,41]. Mit der RFA können also onkologische Langzeitergebnisse erreicht werden, die denen der chirurgischen Resektion vergleichbar sind. Allerdings fehlen bislang evidenzbasierte Daten aus randomisierten multizentrischen Studien, so dass der Einsatz der RFA in kurativer Indikation streng zu stellen ist [33,35]. Insbesondere haben die o.g. Faktoren einen entscheidenden Einfluss auf die Lokalrezidivrate. Es ist zu erwarten, dass das onkologische Ergebnis der RFA mit einer genauen prätherapeutischen Planung unter Berücksichtigung o.g. Faktoren optimiert werden kann.

#### 1.2.4. Kühleffekte

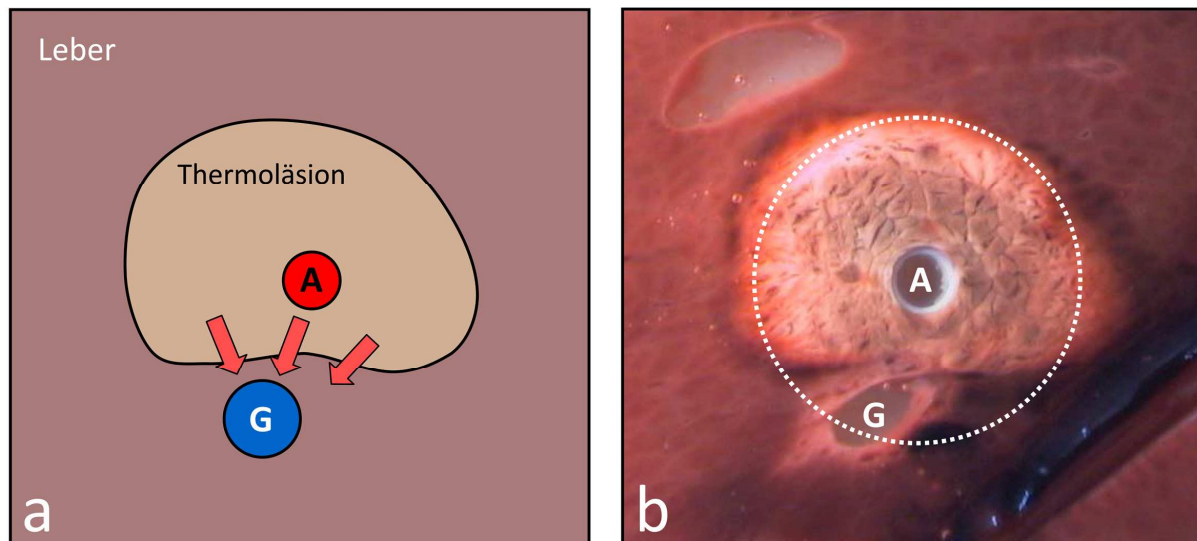
Bei einer RFA wird thermische Energie in einen Tumor bzw. in Lebergewebe eingebracht. Das die Leber und den Tumor durchfließende Blut ist im Vergleich zur Thermoläsion kühler und nimmt aus dieser Energie auf, führt also zu einem Wärmeabtransport. Die Leberperfusion vermindert also die Effektivität der RFA, wodurch das Risiko eines Lokalrezidives steigt [19,36]. Dieser Effekt wird in der Literatur als „perfusion-mediated tissue cooling“ oder „heat-sink effect“ beschrieben [42]. Bei näherer Betrachtung lassen sich zwei verschiedene Arten von Kühleffekten unterscheiden:

**Diffuser Kühleffekt:** Die kapilläre Leberperfusion transportiert diffus Wärme ab. Hierdurch wird die Größe der Thermoläsion einer RFA begrenzt, jedoch nicht deren Form. Dieser Kühleffekt ist in der klinischen Anwendung ohne Pringle-Manöver immer vorhanden. Da die Leberperfusion (in gewissen Grenzen) interindividuell konstant ist, kann dieser Effekt empirisch vorausgeplant werden [43].

**Direktionaler Kühleffekt:** Dieser Effekt wird durch größere Lebergefäße verursacht und beeinflusst sowohl die Größe der Thermoläsion, als auch deren Form (s. Abbildung 3). Größere Lebergefäße führen ebenso wie die kapilläre Leberperfusion thermische Energie ab. Allerdings ist die Wärmekapazität größerer Gefäße höher. Zudem ist dieser Effekt nicht empirisch vorhersagbar, da er von der individuellen Gefäßanatomie des Patienten und der Lage des Tumors in Bezug auf die Gefäße abhängig ist.

Im Gegensatz zum diffusen Kühleffekt führt der directionale Kühleffekt zu einem gerichteten (direktionalen) Wärmeabtransport und damit zu azyklisch geformten Thermoläsio-

nen. Hieraus kann eine unvollständige Tumorablation folgen und ein Lokalrezidiv entstehen. Verschiedene Faktoren beeinflussen diese Art des Kühleffektes, wie Flußvolumen, Flußgeschwindigkeit, Gefäßdurchmesser, Abstand eines Gefäßes zum RFA-Applikator, Flußprofil, Gefäßtyp und andere. Diese Art des Kühleffektes stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung eines Lokalrezidives dar [19]. Der directionale Kühleffekt wurde in der Literatur beschrieben, allerdings existieren kaum Studien, die gezielt Einflussfaktoren untersucht haben [36]. Die Charakterisierung von Kühleffekten und deren Berechnung ist daher ein weiteres wesentliches Ziel des hier vorgestellten Projektes.



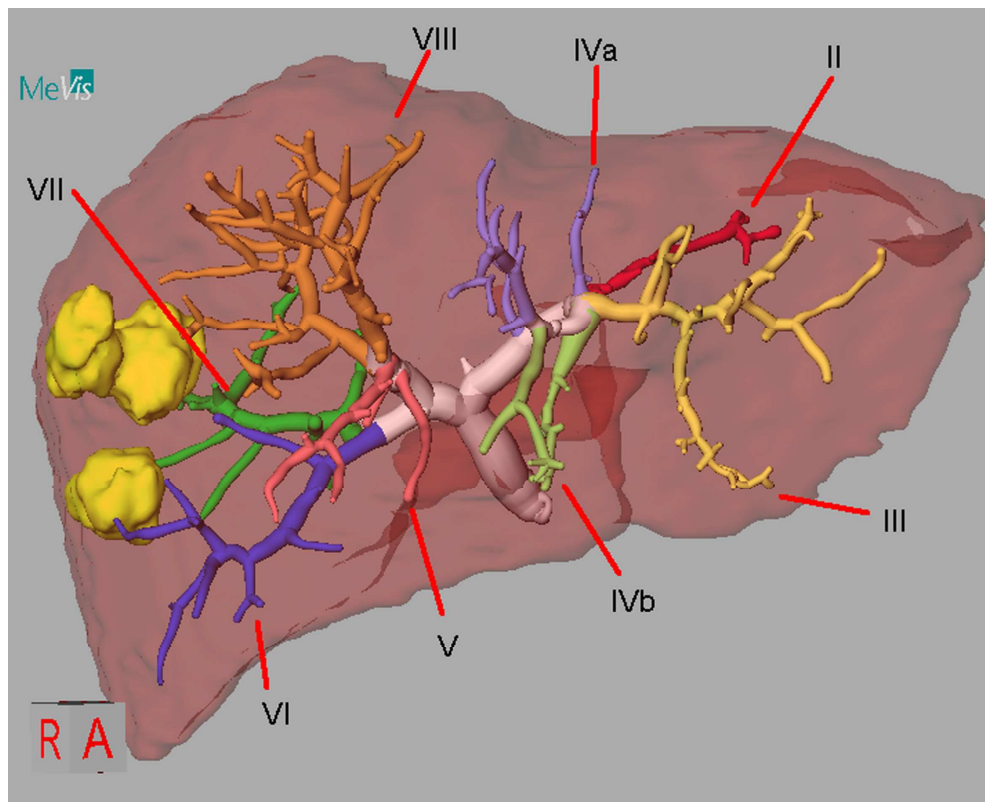
**Abbildung 3: Direktionaler Kühleffekt bei der in-situ-Ablation. a) Schema; b) Thermoläsion nach LITT in-vivo (Hausschwein).** A: Applikator, G: Lebergefäß, gestrichelter Kreis: erwartete Läsion ohne Kühleffekt. Der Wärmeabtransport aus der Thermoläsion durch ein benachbartes Lebergefäß führt zu einem directionalen Kühleffekt und resultiert in einer azyklischen Läsion. In b) handelt es sich um einen flächigen Kühleffekt durch einen Portalvenenast. Eine vom Applikator weiter entfernte Lebervene (oben links) hat keinen signifikanten Kühleffekt zur Folge (s. auch 2.2).

### 1.3. Computergestützte bildbasierte Therapieplanung

Die präoperative Planung ist bei in-situ-Ablationsverfahren besonders wichtig, da ein direkter visueller Eindruck des betroffenen Organs und des Therapieerfolges während der Behandlung nur eingeschränkt möglich ist. Diese Beurteilung ist jedoch für einen effektiven und sicheren Einsatz der Verfahren von wesentlicher Bedeutung [6,44].

Methoden der computergestützten bildbasierten Therapieplanung kommen in vielen Teilgebieten der Chirurgie zum Einsatz. Aufgrund interindividueller Unterschiede muss diese Planung an patientenindividuellen Daten erfolgen. Für die chirurgische Therapieplanung werden die relevanten anatomischen Strukturen in den radiologischen Daten (z.B. CT, MRT) identifiziert und segmentiert.

Unter Segmentierung wird in diesem Zusammenhang eine erkennende Bildbearbeitung verstanden. Die Daten üblicher radiologischer Schnittbildverfahren, wie CT und MRT, liegen als Bildpunkte unterschiedlicher Grauintensitäten vor. Hierbei handelt es sich um dreidimensionale Volumenbilddaten, deren einzelne Bildpunkte als Voxel bezeichnet werden. Ein entsprechend geschulter Befunder kann diese Voxel empirisch bestimmten Strukturen (Organe, Gefäße, Tumor etc.) zuordnen. Eine computerbasierte Zuordnung ist allein aufgrund der Grauwerte jedoch nicht möglich, da diese keine inhaltlichen Informationen bzgl. der Zugehörigkeit zu anatomischen Strukturen enthalten. Es wird daher zunächst eine Segmentierung durchgeführt, bei der auf Grundlage komplexer mathematischer Algorithmen die Voxel anatomischen Strukturen zugeordnet werden [45]. Ziel der Segmentierung ist es, die Daten quantitativ zu analysieren (Volumetrie, Ausdehnung von Objekten) und selektiv dreidimensional zu visualisieren (s. Abbildung 4). In der Viszeralchirurgie ist die Segmentierung besonders aufwendig, da Weichgewebsstrukturen mit ähnlichen Intensitätswerten voneinander abgegrenzt werden müssen.



**Abbildung 4: Prinzip der Segmentierung.** Der portalvenöse Gefäßbaum einer humanen Leber wurde anhand von CT-Bilddaten durch die Segmentierung rekonstruiert und steht als dreidimensionales Modell zur Verfügung. Die Segmentäste (II bis VIII) der V. portae wurden computergestützt identifiziert. Ebenfalls segmentiert wurden die Leber (braun) und drei Lebermetastasen in den Segmenten VI und VII (gelb).

Über die 3D-Visualisierung hinaus kann am 3D-Modell der Eingriff prätherapeutisch geplant werden. Die Position von Applikatoren in der in-situ-Ablation, der Verlauf von Re-

sektionslinien, die Form und Ausdehnung von Thermoläsionen und der Zugang zum Operationsgebiet sind dabei wichtige Aspekte. Die Vorteile einer solchen Interventions- bzw. Operationsplanung bestehen in der besseren räumlichen Vorstellung, in größerer Sicherheit bei Operationen und in einer höheren Präzision des Eingriffs.

Für einige operative Disziplinen, wie die Orthopädie oder die Neurochirurgie, gibt es bereits eine weitreichende Computerunterstützung. Hierbei handelt es sich überwiegend um Operationstechniken, die das Skelettsystem oder wenig verformbare Gewebe, wie z.B. das Gehirn, betreffen. Für die minimal-invasiven und insbesondere die in-situ-Ablationsverfahren der Viszeralorgane existieren jedoch kaum computergestützte Planungssysteme.

#### **1.4. Vorarbeiten der Arbeitsgruppe**

Aufgrund des interdisziplinären Ansatzes von chirurgischer, radiologischer und informationstechnischer Seite wird das hier vorgestellte Projekt in Kooperation von vier universitären Kliniken und Forschungseinrichtungen entwickelt. Die Grundlage für die hier vorgestellte Arbeit bilden die Vorarbeiten der Chirurgischen Klinik I der Charité – CBF zu thermischen in-situ-Ablationsverfahren, sowie die bei Fraunhofer MEVIS (Bremen) entwickelten Verfahren zur Analyse von Schnittbilddaten der Leber und zur Planung von Leberresektionen. Das Projekt wird von den vier Kooperationspartnern aktiv weitergeführt (Chirurgische Klinik I, Charité – CBF; Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Charité – CBF; Fraunhofer MEVIS, Bremen; Jacobs University Bremen) und seit 2002 kontinuierlich von der DFG gefördert.

Das Projekt wurde basierend auf den bei den Kooperationspartnern vorhandenen Vorarbeiten zunächst für die laserinduzierte Thermotheapie (LITT) umgesetzt und nachfolgend um die Radiofrequenzablation (RFA) erweitert.

##### **1.4.1. Vorarbeiten an der Chirurgischen Klinik I, Charité - CBF**

Ein in-situ-Ablationsverfahren erfordert unter potentiell kurativen Aspekten die sichere Zerstörung des Tumors einschließlich eines Sicherheitsaumes. Das thermische Läsionsvolumen hängt dabei von Anzahl, Geometrie, Abstand, Leistung und Zeitregime der einzelnen Applikationen ebenso ab, wie von den optischen (LITT) oder elektrischen (RFA) Gewebeparametern. Die Vorhersage des Läsionsvolumens und der erforderlichen Parameter für eine sichere Tumorzerstörung ist nur durch den Einsatz eines computergestützten Simulationsmodells zur Therapieplanung möglich. Ein solches Modell (LITCIT = laser-induced thermotherapy calculation in tissue) konnte durch die Arbeitsgruppe für die laserinduzierte Thermotheapie erstmals entwickelt werden [13].

Für die Entwicklung dieses Simulationsmodells wurden zunächst umfangreiche Untersuchungen zur Bestimmung der optischen und thermischen Parameter des Lebergewebes durchgeführt [11,46–50]. Von besonderer Bedeutung war hierbei die Bestimmung der kontinuierlichen Veränderungen der optischen Parameter unter thermischer Koagulation, um die Dynamik des Schädigungsprozesses zu ermitteln. Da diese Parameter gewebespezifische Unterschiede aufweisen, wurde eine Gewebedatenbank der optischen und thermischen Parameter von gesundem und malignem Lebergewebe (Lebermetastasen, primäre Lebertumoren) erstellt. Hierdurch wird für die Anwendung des Simulationsprogramms eine individuelle Planung ermöglicht [11,12,46–48,50].

Die Berechnung der laserinduzierten Gewebereaktion in dem LITCIT Simulationsprogramm erfolgt in einem hybriden Modell durch Verknüpfung von drei physikalischen Prozessen: Ausbreitung des Laserlichtes, Wärmetransport einschließlich Blutperfusion und Ermittlung der Proteindenaturierung als Maß für die Gewebedestruktion [51]. Die Kalkulation der Lichtausbreitung erfolgt durch Implementation einer Monte-Carlo-Simulation [52]. Der Wärmetransport wird mit der Finite-Differenzen-Methode berechnet. Die Vorhersage der irreversiblen Gewebeschädigung gelingt durch numerische Lösung des Arrhenius-Integrals für die Proteindenaturierung [53,54].

LITCIT wurde zunächst für die Laserinduzierte Thermotherapie entwickelt und evaluiert. Eine Anwendung dieses Modells für andere thermische in-situ-Ablationsverfahren ist prinzipiell jedoch möglich. LITCIT erlaubt die Darstellung des Simulationsergebnisses in beliebigen transversalen oder sagittalen Schichten, sowie eine 3D-Visualisierung des thermischen Schädigungsvolumens. Die Schädigung durch mehrere Applikatoren kann gleichzeitig kalkuliert werden. Während einer Simulation kann die Ausgangsleistung oder die axiale Position einzelner Applikatoren verändert werden, um so eine optimale Anpassung der Schädigungszone an die Tumortopologie zu erzielen.

Um die klinische Situation möglichst präzise zu repräsentieren, können Strukturen mit jeweils individuellen physikalischen Parametern definiert werden. Auf diese Weise ist z.B. die Berücksichtigung von Gefäßen im Bereich des Energieeintrages möglich. Somit kann auch der in der klinischen Anwendung wichtige Kühleffekt durch benachbarte Gefäße berechnet werden. Voraussetzung hierfür ist allerdings die Übermittlung patientenindividueller radiologischer Schnittbilddaten über Gefäßverläufe an das Planungssystem. Diese Daten sind durch die Schnittbilddiagnostik prinzipiell bekannt, konnten zur Zeit der Entwicklung jedoch nicht übergeben werden, da eine entsprechende 3D-Segmentierung nicht vorhanden war.

Aufbauend auf den umfangreichen Vorarbeiten zur LITT [12,13,46,50,55–57] wurde in der Arbeitsgruppe ein bipolarer Applikator für die RFA entwickelt [28,29] und im Rahmen der multipolaren RFA klinisch etabliert [30,31].

### 1.4.2. Vorarbeiten bei Fraunhofer MEVIS

Die präoperative Planung in der Leberchirurgie, speziell die computergestützte Planung onkologischer Resektionen an der Leber ist seit 1992 ein Forschungsschwerpunkt bei Fraunhofer MEVIS. Ziel der Computerunterstützung ist es, aus radiologischen Daten des zu behandelnden Patienten 3D-Modelle der relevanten anatomischen und pathologischen Strukturen zu segmentieren, zu analysieren und zu quantifizieren. Diese Aktivitäten sind den Bereichen Bildverarbeitung und modellbasierte Bildanalyse zugeordnet. Visualisierungs- und Interaktionstechniken wurden entwickelt, um Chirurgen eine wirkungsvolle Entscheidungsunterstützung zu geben. Bei onkologischen Operationen betrifft dies vor allem die Frage der Resektabilität und die Frage des bestmöglichen Vorgehens. Für die Berechnung von 3D-Modellen relevanter anatomischer und pathologischer Strukturen aus radiologischen Schnittbilddaten sind mehrere Schnitte notwendig:

**Tumorsegmentierung:** Für die Segmentierung von Tumoren in einer CT-Aufnahme sind die Standardverfahren zur Segmentierung häufig ungeeignet, weil sie nicht robust genug gegen die Vielfalt der den Tumor umgebenden Strukturen bzw. die Unzulänglichkeiten klinischer Bilddaten (z.B. Rauschen, Bewegungsartefakte, ungleichmäßige Kontrastmittelverteilung, Intensitätsvariationen) sind. Bei Fraunhofer MEVIS wurde daher ein 3D-Verfahren auf der Basis der Wasserscheidentransformation entwickelt [58,59].

**Organsegmentierung:** Für die Segmentierung des Leberparenchyms wurde ein halbautomatisches, kantenbasiertes Verfahren, die Live-Wire-Segmentierung, als Ausgangspunkt für die eigenen Entwicklungen gewählt. Attraktiv an dieser Methode sind die unmittelbare visuelle Rückkopplung und die direkte Ergebniskontrolle durch den Benutzer. Um die interaktive Segmentierung nicht auf allen Schichten durchführen zu müssen, wurde die ursprüngliche Methode mit einer Interpolationstechnik verknüpft, so dass zwischen den Schichten, in denen der Benutzer eine Segmentierung durchgeführt hat, Konturen interpoliert werden. Das Segmentierungsverfahren wurde weiter verfeinert, um lokale Unterschiede in der Helligkeit und in den Gradienten anatomischer Strukturen zu berücksichtigen [58,59].

**Gefäßsegmentierung:** Die Segmentierung der intrahepatischen Gefäße ist die Voraussetzung für die anschließenden Schritte der Gefäßanalyse. Als Vorverarbeitung werden lokale Unterschiede in der Kontrastmittelverteilung durch eine lokale Hintergrundkompensation ausgeglichen, und dadurch ein globales Bereichswachstumsverfahren anwendbar. Der Algorithmus ist auf die Eigenschaften relativ dünner, verzweigender Strukturen zugeschnitten und in der Anwendung sehr schnell. Durch die automatische Wahl eines geeigneten Schwellenwertes wurde die klinische Anwendbarkeit des Algorithmus optimiert [60–62].



**Segmenteinteilung:** Die Gefäßanalyse ist die Voraussetzung für die patientenindividuelle Abschätzung der von den Gefäßen versorgten Gewebeanteile (Lebersegmente) und damit für die Regionen, die bei einer anatomiegerechten Operation reseziert werden müssen. Bei der Segmenteinteilung wird zu jedem Voxel der Leber der versorgende Pfortaderast gesucht. Dabei wurden zwei Annahmen untersucht: Erstens, die Annahme, dass jedes Voxel der Leber durch das im euklidischen Sinne nächste Gefäß versorgt wird (Nächste Nachbar-Methode). In einem zweiten Ansatz wird von der Annahme ausgegangen, dass Gefäße potentialgeleitet wachsen (Laplace-Methode). Die Segmenteinteilung beider Methoden wurde anhand anatomischer Studien validiert und miteinander verglichen. Alle Bildverarbeitungsschritte für die präoperative Planung sind in das Planungssystem integriert und werden klinisch für Leberresektionen und –transplantationen verwendet [44,63–65].

Das resultierende Modell erlaubt die dreidimensionale Darstellung der relevanten intrahepatischen Strukturen (Tumor, Gefäße). Zusätzlich wurde eine Software entwickelt, die auf Basis des 3D-Modells die Interaktion mit diesen Strukturen und die Planung von Operationen erlaubt. Hierzu wurden Interaktionstechniken und Algorithmen entwickelt, um beliebige Resektionsgebiete virtuell zu resezieren [61]. Ein Modul für quantitative Analysen enthält Werkzeuge für die Bestimmung von Abständen, Objektausdehnungen und Volumenabschätzungen. So können z.B. Volumina von Versorgungsgebieten oder virtuellen Resektionen ermittelt werden. Außerdem können automatisch die maximale Größe pathologischer Veränderungen und minimale Abstände zwischen Tumoren und Gefäßen bestimmt werden. Auf Basis der Lagebeziehungen zwischen Tumoren und Gefäßen werden vom Planungssystem Vorschläge für optimale Resektionen generiert. Diese orientieren sich an etablierten Richtlinien und berücksichtigen Sicherheitsränder sowie die Auswirkungen auf die Gefäßversorgung.

## 1.5. Zielsetzung

Thermische in-situ-Ablationsverfahren haben sich alternativ zur Resektion als parenchym sparende und wiederholbare Behandlungsstrategien zunehmend etabliert. Der Einsatz dieser Verfahren unter onkologisch kurativen Aspekten ist jedoch problematisch. Ursachen sind der Mangel eines optimalen Monitorings, das Fehlen einer exakten Vorhersage des Schädigungsvolumens, die nicht vorhandene histologische Kontrolle der kompletten Tumordestruktion und empirisch nicht kalkulierbare Kühleffekte durch intrahepatische Gefäße. Somit ist eine genaue prätherapeutische Planung für in-situ-Ablationsverfahren essentiell.

Ziel der hier vorgestellten Arbeit war die Entwicklung eines computerbasierten bildgestützten Therapieplanungssystems für thermische in-situ-Ablationsverfahren. Das Therapieplanungssystem soll die Entscheidung unterstützen, welche Art des Eingriffs für den

Patienten bei möglichst geringer Invasivität eine Kuration ermöglicht. Der Eingriff selbst - chirurgische Resektion oder in-situ-Ablation - soll durch eine Simulation, Risikoabschätzung und Optimierung auf Basis patientenindividueller Daten geplant werden. Aus den radiologischen Schnittbildern sollen grundlegende Informationen berechnet und visualisiert werden und neben den klinischen Prognoseparametern in die Planung eingehen. Der Fokus lag zunächst auf der laserinduzierten Thermotherapie (LITT) und wurde im Verlauf auf die Radiofrequenzablation (RFA) erweitert.

## 2. Eigene Arbeiten

Die hier vorgestellte Arbeit basiert auf folgenden Originalpublikationen:

- 2.1. **Lehmann KS**, Ritz JP, Valdeig S, Schenk A, Holmer C, Peitgen HO, Buhr HJ, Frericks BB.  
Portal vein segmentation of a 3D-planning system for liver surgery - in vivo evaluation in a porcine model. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(7):1899-907.
- 2.2. Frericks BB, Ritz JP, Albrecht T, Valdeig S, Schenk A, Wolf KJ, **Lehmann KS**.  
Influence of intrahepatic vessels on volume and shape of percutaneous thermal ablation zones: in vivo evaluation in a porcine model. *Invest Radiol*. 2008;43(4):211-8.
- 2.3. **Lehmann KS**, Frericks BB, Holmer C, Schenk A, Weihusen A, Knappe V, Zurbuchen U, Peitgen HO, Buhr HJ, Ritz JP.  
In-vivo Validation of a Therapy Planning System for Laser-Induced Thermotherapy (LITT) of Liver Malignancies. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(6):799-808.
- 2.4. Zurbuchen U, Holmer C, **Lehmann KS**, Stein T, Roggan A, Seifarth C, Buhr HJ, Ritz JP.  
Determination of the temperature-dependent electric conductivity of liver tissue ex vivo and in vivo: Importance for therapy planning for the radiofrequency ablation of liver tumours. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(1):26-33.
- 2.5. **Lehmann KS**, Ritz JP, Valdeig S, Knappe V, Schenk A, Weihusen A, Rieder C, Holmer C, Zurbuchen U, Hoffmann P, Peitgen HO, Buhr HJ, Frericks BB.  
Ex situ quantification of the cooling effect of liver vessels on radiofrequency ablation. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394(3):475-81.
- 2.6. Kröger T, Pätz T, Altrogge I, Schenk A, **Lehmann KS**, Frericks BB, Ritz JP, Peitgen HO, Preusser T.  
Fast Estimation of the Vascular Cooling in RFA Based on Numerical Simulation. *Open Biomed Eng J*. 2010;4:16-26.

## 2.1. Validierung der Gefäßsegmentierung des Therapieplanungssystems für Leberoperationen

**Lehmann KS**, Ritz JP, Valdeig S, Schenk A, Holmer C, Peitgen HO, Buhr HJ, Frericks BB. Portal vein segmentation of a 3D-planning system for liver surgery - in vivo evaluation in a porcine model. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):1899-907.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-9934-x>

Für die computerbasierte Therapieplanung von in-situ-Ablationsverfahren der Leber ist die Berechnung von Gefäßkühleffekten Voraussetzung zur Verbesserung der onkologischen Sicherheit. Grundlage hierfür ist eine Gefäßsegmentierung, also die modellhafte Abbildung der intrahepatischen Gefäßsysteme in einem Computersystem. Während ein geschulter menschlicher Befunder radiologischer Schnittbilddaten die intrahepatischen Gefäße empirisch beurteilen kann, ist ein Computerprogramm hierfür auf komplexe mathematische Algorithmen angewiesen, welche diese Gefäßsysteme aus den unterschiedlichen Graustufen eines dreidimensionalen Bilddatensatzes rekonstruieren.

Bei Fraunhofer MEVIS wurde in umfangreichen Vorarbeiten ein Modul zur hepatischen Gefäßsegmentierung entwickelt (s. 1.4.2). Dieses Modul sollte zusammen mit dem Programm zur Simulation von laserinduzierten Thermoläsionen (LITCIT, s. 1.4) zu einem Therapieplanungssystem kombiniert werden. Voraussetzung für eine spätere klinische Anwendung am Menschen ist die korrekte Funktionsweise der Algorithmen zur intrahepatischen Gefäßsegmentierung. In der folgenden Untersuchung sollte daher die Gefäßsegmentierung anhand des portalvenösen Gefäßbaumes validiert werden. Wesentliche Zielkriterien waren die Sensitivität und Präzision (positiver prädiktiver Wert) des Systems, sowie der Anteil an Kurzschlussverbindungen (fehlerhafte Verbindung von Gefäßabschnitten).

Methodisch wurde die Fragestellung über einen Vergleich der portalvenösen Segmentierung anhand von CT-Daten mit dem entsprechenden Ausgusspräparat derselben Leber gelöst. Es wurde ein Großtiermodell an Hausschweinen gewählt, da diese eine in Anatomie und Größe der humanen Situation entsprechende Leber aufweisen. Nach Intubationsnarkose und Laparotomie wurde ein Angiographiekatheter in die V. portae eingeführt und perkutan ausgeleitet. Nach abdominellem Wundverschluss wurde eine Dünnschicht-CT mit üblichen klinischen Parametern durchgeführt. Die CT-Daten wurden im DICOM2-Format für die spätere Segmentierung zur Verfügung gestellt. Nach Fertigstellung des CT wurde ein Ausgusspräparat der Leber in-situ ohne Lageveränderung des Tieres im Vergleich zu den CT-Aufnahmen hergestellt. Hierzu wurde Acrylharz über den zuvor eingebrachten portalvenösen Katheter nach medikamentöser Tötung des Tieres in die Leber

infundiert. Nach Aushärtung wurde die Laparotomie wiedereröffnet und die Leber entnommen. Nach Korrosion des Lebergewebes mit NaOH-Lösung wurde von dem resultierenden Ausgusspräparat zusätzlich ein CT in o.g. Technik hergestellt und als zusätzliche Modalität für die Beurteilung der methodischen Sensitivität herangezogen.

Die semiautomatische Segmentierung der Gefäße im portalvenösen CT-Datensatz erfolgte mit dem Segmentierungsmodul (s. 1.4.2). Der so erhaltene dreidimensionale Gefäßbaum wurde morphologisch beschrieben: Es erfolgte analog zur humanen Leberanatomie eine Aufteilung in 8 Lebersegmente, sowie die Identifizierung von Subsegmentästen jedes Lebersegmentes bis zur 7. Ordnung. Das physikalische Ausgusspräparat wurde in identischer Weise in Bezug auf die portalvenöse Gefäßanatomie analysiert. Zudem wurde der Gefäßdurchmesser jedes Subsegmentastes am Ausgusspräparat ausgemessen. Für die Auswertung standen somit je Versuchstier drei Präparate zur Verfügung: (1) Ein physikalisches Ausgusspräparat, (2) eine Segmentierung des portalvenösen CT-Datensatzes und (3) eine Segmentierung des CT-Datensatzes des Ausgusspräparates.

Jeder portalvenöse Gefäßast eines Präparates wurde entsprechend der Nomenklatur mit den anderen Präparaten verglichen und in Bezug auf sein Vorhandensein, das Vorkommen von Kurzschlussverbindungen, sowie den Gefäßdurchmesser bewertet. Die methodische Sensitivität wurde als Anteil der segmentierten Äste des Ausgusspräparates in Bezug auf alle Äste des Ausgusspräparates berechnet. Die Sensitivität der portalvenösen Segmentierung wurde als Anteil der segmentierten Äste der portalvenösen Gefäßdarstellung in Bezug auf alle Äste des Ausgusspräparates berechnet. Die Präzision der portalvenösen Segmentierung wurde als Verhältnis verifizierter Gefäßäste zu allen Gefäßästen berechnet.

Es konnte eine reproduzierbare Segmenteinteilung der Schweineleber erstellt werden, die in ihrer Morphologie der Einteilung der humanen Leber entsprach. Insgesamt wurden 1.834 einzelne Segmentäste ausgewertet. Die Verzweigungstiefe wurde bis zur 7. Subsegmentordnung erfasst, wobei Gefäßradien von  $<0,5$  mm bis 9 mm am Ausgusspräparat dokumentiert wurden. Der Vergleich zwischen Ausgusspräparat und der Segmentierung des Ausgusspräparates erlaubte einen Rückschluss auf die Empfindlichkeit der Segmentierungsalgorithmen, da die CT-Aufnahmen als Datengrundlage für die Segmentierung hier ein optimales Kontrastverhältnis besitzen (Kontrast von Acrylharz gegen Luft). Diese methodische Sensitivität betrug 100 % für die Gefäßäste der 1. Ordnung und 93 % für diejenigen der 2. Ordnung unabhängig vom Gefäßdurchmesser.

Die Sensitivität der portalvenösen Segmentierung betrug 100 % für Gefäße mit  $>5$  mm Durchmesser und 82 % für Gefäße von 3 – 4 mm Durchmesser. Es wurden alle Segmentäste (1. Ordnung) detektiert, sowie 84 % der Subsegmentäste 2. Ordnung mit  $\geq 3$  mm Durchmesser. Die Präzision betrug 100 % für Segmentäste und 89 % für die ersten Sub-

segmentäste (2. Ordnung). Kurzschlussverbindungen wurden in weniger als 3 % gefunden.

Das Segmentierungsmodul zeigte damit eine hohe Sensitivität und Präzision unter klinischen Bedingungen. Anhand dieser Ergebnisse ist das System für die portalvenöse Segmentierung von Gefäßästen 1. und 2. Ordnung und für Gefäßäste  $\geq 3$  mm geeignet.

## 2.2. Untersuchung des Einflusses intrahepatischer Gefäße auf thermische in-situ-Ablationszonen

Frericks BB, Ritz JP, Albrecht T, Valdeig S, Schenk A, Wolf KJ, **Lehmann KS**. Influence of intrahepatic vessels on volume and shape of percutaneous thermal ablation zones: in vivo evaluation in a porcine model. Invest Radiol. 2008;43(4):211-8.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e31815daf36>

Die Analyse des Moduls zur intrahepatischen Gefäßsegmentierung konnte eine hohe Sensitivität und Präzision unter klinischen Bedingungen aufzeigen. Für die Therapieplanung einer in-situ-Ablation unter Einbeziehung von Kühleffekten sind jedoch weitere Einflussfaktoren von Bedeutung. Gefäßkühleffekte wurden wiederholt in der Literatur beschrieben und sind aus der klinischen Praxis bekannt. Dennoch existierten bislang kaum systematische Untersuchungen hierzu.

In der folgenden Arbeit sollte der Einfluss verschiedener Faktoren auf Gefäßkühleffekte bei der LITT im Großtierversuch untersucht werden und in die weitere Gestaltung des Planungssystems einfließen. Der Fokus lag auf den Einflussfaktoren Gefäßtyp, Gefäßdurchmesser und Abstand des Gefäßes vom Applikator.

Die Versuche wurden an Hausschweinen durchgeführt. 18 laserinduzierte Thermoablationen (Nd:YAG-Laser, 1064 nm, gekühlter Applikator; Leistung: 28 W; Applikationszeit: 20 min; Energieeintrag: 33,6 kJ) wurden an 10 Tieren in verschiedenen Abständen zu größeren Portalvenen- und Lebervenenästen durchgeführt. Nach medikamentöser Tötung des Tieres wurde die Leber entnommen und rechtwinklig zum Applikator in Schichten von 2 mm zerteilt. Für jede Ablationszone wurden das Idealvolumen (maximal erreichbares Volumen ohne Kühleffekt) und das Realvolumen berechnet, sowie der maximale Läsionsradius und der Radius zum benachbarten Zielgefäß vermessen. Die Ablationszonen wurden qualitativ, sowie quantitativ mit einer linearen Regressionsanalyse bewertet.

Realvolumina ( $6,4 \pm 1,1$  ml) waren 27,3 % kleiner als Idealvolumina ( $8,6 \pm 1,5$  ml;  $p \leq 0,001$ ). Der Läsionsradius war bei 63 % der Lebervenen reduziert und bei 90 % der Portalvenen. Portalvenen zeigten ausgeprägtere Kühleffekte als Lebervenen. Die Stärke des Kühleffektes war vom Abstand des Gefäßes zum Applikator abhängig, jedoch nicht vom Gefäßdurchmesser ( $p \geq 0,05$ ). Lebervenen führten zu fokal begrenzten Kühleffekten, während Portalvenen breite Abflachungen der Thermoläsion verursachten.

In dieser Arbeit konnten erstmals qualitative und quantitative Unterschiede im Kühleffekt von Portalvenen und Lebervenen dargestellt werden. Während der Gefäß-Applikator-Abstand die Stärke des Kühleffektes direkt beeinflusste, hatte der Gefäß-

durchmesser keinen Einfluss. Die Ergebnisse hatten Einfluss auf die Gestaltung des Planungssystems, sowie auf die weitere Untersuchung von Kühleffekten.



### 2.3. In-vivo Validierung eines Therapieplanungssystems für die laserinduzierte Thermotherapie

**Lehmann KS**, Frericks BB, Holmer C, Schenk A, Weihusen A, Knappe V, Zurbuchen U, Peitgen HO, Buhr HJ, Ritz JP. In-vivo Validation of a Therapy Planning System for Laser-Induced Thermotherapy (LITT) of Liver Malignancies. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(6):799-808.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-011-1175-y>

In den vorhergehenden Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Algorithmen zur Gefäßsegmentierung unter klinischen Bedingungen korrekt funktionieren. Der Einfluss verschiedener Faktoren auf Gefäßkühleffekte konnte aufgezeigt werden. Auf Basis der Vorarbeiten der Kooperationspartner, sowie der o.g. Untersuchungen wurde der Prototyp eines Planungssystems für die LITT erstellt. Dieses kombinierte Therapieplanungssystem aus dem Modul zur Gefäßsegmentierung und dem Simulationsmodell für die LITT (LITCIT) sollte nachfolgend in Bezug auf die korrekte Berechnung von Thermoablationen in-vivo unter klinisch realistischen Bedingungen validiert werden.

An Hausschweinen wurden in Intubationsnarkose sechs perkutane LITT nach dem klinisch etablierten Protokoll (s. auch 2.2) in der Nähe größerer Lebergefäße (Äste der V. portae und der Lebervenen) durchgeführt. Vor und nach der Intervention wurden Dünnschicht-CT zur Datenakquisition für die Gefäßsegmentierung angefertigt. Die Segmentierung des portalvenösen Gefäßbaumes erfolgt analog zu 2.1. Nach Ende der LITT wurde das Versuchstier medikamentös getötet und die Leber wurde mit in-situ befindlichen LITT-Applikatoren entnommen. Die Leber wurde rechtwinklig zum Applikator in 2 mm Schichten zerteilt, welche digital geometrisch vermessen wurden. Parallel hierzu erfolgte die Berechnung der Thermoläsionen mit dem Therapieplanungssystem. Im Vergleich mit der über das initiale Planungs-CT bestimmten LITT Applikatorposition erfolgte die Positionierung eines virtuellen Applikators in dem segmentierten Datensatz.

Die Berechnung der Thermoläsion erfolgte nach automatisierter Datenübergabe an die LITCIT-Planungsroutine. Analog zur Planimetrie der Leberschnitte erfolgte am Computer eine geometrische Vermessung der simulierten Thermoläsion. In einer morphometrischen Analyse wurden die realen und die simulierten Läsionen verglichen. Mit der morphometrischen Analyse wurden Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert berechnet, womit eine über die Volumenanalyse hinausgehende Aussage über die räumliche korrekte Simulation von Thermoläsionen gewonnen wurde.

Es wurden 6 Thermoläsionen in Gefäßnähe induziert. Der durchschnittliche Gefäßdurchmesser lag bei  $3,8 \pm 0,9$  mm; der durchschnittliche Abstand des Gefäßes zum Applikator betrug  $4,6 \pm 2,1$  mm. Alle Läsionen waren als Ausdruck des Gefäßkühleffektes deutlich azyklisch geformt. Das Volumen der realen Läsionen ( $6.568 \pm 3.245$  mm<sup>3</sup>) und der simulierten Läsionen ( $6.935 \pm 2.538$  mm<sup>3</sup>) unterschied sich nicht ( $p = 0,937$ ). Die morphometrische Analyse zeigte eine Sensitivität (korrekte Vorhersage zerstörten Gewebes) von  $0,896 \pm 0,093$ . Die Spezifität (korrekte Vorhersage vitalen Gewebes) lag bei  $0,858 \pm 0,090$ .

Mit dieser Arbeit konnte erstmals ein Therapieplanungssystem für die LITT vorgestellt werden, welches die Vorausberechnung von Gefäßkühleffekten auf Grundlage der individuellen Anatomie erlaubte. Morphometrisch zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Planung mit den realen Läsionen bei sehr hoher Sensitivität. Die Spezifität lag bei >85 %. Diese muss jedoch für eine klinische Anwendung weiter präzisiert werden. Als Planungsunsicherheit muss insbesondere die fehlende Kenntnis über den Einfluss intrahepatischer Blutflüsse (Flußvolumen, Flußgeschwindigkeit) gelten (s. 2.5).

## 2.4. Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit von Lebergewebe

Zurbuchen U, Holmer C, **Lehmann KS**, Stein T, Roggan A, Seifarth C, Buhr HJ, Ritz JP. Determination of the temperature-dependent electric conductivity of liver tissue ex vivo and in vivo: Importance for therapy planning for the radiofrequency ablation of liver tumours. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(1):26-33.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/02656730903436442>

In den vorhergehenden Arbeiten konnte erstmals ein patientenindividuelles Therapieplanungssystem für ein in-situ-Ablationsverfahren entwickelt und validiert werden. Das System wurde initial für die LITT konzipiert, aber bereits bei der Entwicklung offen gestaltet. In den letzten Jahren hat sich die Radiofrequenzablation klinisch zunehmend durchgesetzt. In der Arbeitsgruppe wurden für die RFA ein bipolares und darauf aufbauend ein multipolares Ablationsverfahren klinisch etabliert. Das Therapieplanungssystem sollte daher nun auf die Verwendung der RFA erweitert werden. Die mathematischen Algorithmen zur Simulation von Thermoläsionen bei der LITT beruhen auf optischen Gewebeparametern. Für die RFA sind jedoch elektrische Parameter entscheidend, insbesondere die elektrische Gewebeleitfähigkeit. Diese wird in der Literatur für humanes Lebergewebe nur bei Körpertemperatur angegeben. Aus den Vorarbeiten der Arbeitsgruppe ist jedoch bekannt, dass die Leitfähigkeit ausgeprägte Veränderungen unter den dynamisch wechselnden Gewebetemperaturen während RFA aufweist. In der folgenden Arbeit sollte daher die Leitfähigkeit von Lebergewebe unter den Temperaturveränderungen während RFA analysiert werden. Die Ergebnisse sollten für die mathematisch-biophysikalische Parametrisierung des Therapieplanungssystems für die RFA verwendet werden.

Die Messung der elektrischen Parameter erfolgte mit einem elektronischen Messgerät für die Impedanzanalyse (LCR-Messbrücke). Aus der gemessenen Impedanz lassen sich weitere Größen wie Induktivität, Kapazität, Widerstand, sowie deren Konduktanz und Reaktanz berechnen. Nach Kalibrierung der Messsonde wurden die elektrischen Gewebeeigenschaften für die Arbeitsfrequenz des Radiofrequenzgenerators (470 kHz) bestimmt. Die Messungen wurden ex-vivo an frischen Schweinelebern durchgeführt. Eine RFA hätte durch das hierbei entstehende elektrische Feld den elektronischen Messaufbau gestört. Die Temperaturdynamik wurde daher durch Erhitzen der Leberpräparate in physiologischer Kochsalzlösung erreicht. Die Gewebetemperatur der Leberpräparate wurde kontinuierlich mit Messsonden erfasst. Zusätzlich zu den ex-vivo Versuchen wurde eine in-vivo Messung am Hausschwein in Intubationsnarkose bei Körpertemperatur durchgeführt, sowie eine Messung an dem Resektat einer humanen Lebermetastase.

Der Median des Kurvenverlaufes zeigte einen zusätzlicher Anstieg des spezifischen Leitwertes bei Einsetzen der Koagulation (Übergang zum schädigungsabhängigen Bereich) und ein unterschiedlicher Kurvenverlauf bei Erwärmung und Abkühlung.

Bei Körpertemperatur lag die Konduktanz  $\sigma$  bei 0,41 S/m (Siemens pro Meter). Die Konduktanz stieg kontinuierlich bis zu einer Temperatur von 77 °C an. Bei weiterer Erhitzung erreichte die Konduktanz ein Plateau und fiel nach Erreichen einer Temperatur von 86 °C wieder ab. Während der Abkühlphase zeigte sich ein weiterer kontinuierlicher Abfall, wobei die Konduktanz jederzeit unterhalb der Werte während Erwärmung blieb. In der perfundierten Schweineleber in-vivo bei Körpertemperatur betrug die Konduktanz 0,55 S/m. Im humanen Leberresektat betrug die Konduktanz 0,55 S/m in der kolorektalen Metastase und 0,25 S/m im umgebenden gesunden Lebergewebe.

Die elektrischen Gewebeparameter für den in der RFA interessanten Temperaturbereich von 20°C bis 90°C konnten erstmals experimentell bestimmt werden. Es zeigten sich ein Anstieg des spezifischen Leitwertes bei Einsetzen der Koagulation, sowie niedrigere Leitwerte bei Abkühlung. Im Vergleich zu perfundierter Schweineleber in-vivo lagen die Werte der ex-vivo Messreihen in gleicher Größenordnung und innerhalb der Fehlertoleranz des Messgerätes, weshalb für das Therapieplanungssystem auf die vollständigen ex-vivo Messreihen zurückgegriffen werden kann. Die hieraus gewonnenen Daten stehen als Grundlage für die Parametrisierung des Planungssystems zur Verfügung.

## 2.5. Untersuchung des Kühleffektes der Leberperfusion auf die Radiofrequenzablation

**Lehmann KS**, Ritz JP, Valdeig S, Knappe V, Schenk A, Weihusen A, Rieder C, Holmer C, Zurbuchen U, Hoffmann P, Peitgen HO, Buhr HJ, Frericks BB. Ex situ quantification of the cooling effect of liver vessels on radiofrequency ablation. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(3):475-81.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-009-0480-1>

In den vorangegangenen Versuchen hatte sich gezeigt, dass Kühleffekte bei der LITT von verschiedenen Faktoren abhängig waren. Da die Versuche in-vivo durchgeführt wurden, unterlagen diese mehreren nicht-standardisierten Einflüssen, wie unterschiedlichen Gefäß-Applikator-Abständen und unbekanntem Flußvolumina. Aus der Literatur sind nahezu keine systematischen Untersuchungen zu diesen Faktoren vorhanden. In der folgenden Arbeit sollte daher der directionale Gefäßkühleffekt (s. 1.2.4) für die bipolare RFA unter standardisierten Bedingungen in einem ex-situ-Modell untersucht werden. Zielkriterien waren das Vorhandensein einer Perfusion, das Flußvolumen, der Gefäßdurchmesser und der Abstand vom Gefäß zum Applikator.

Die Versuche wurden ex-vivo an frischen Schweinelebern durchgeführt. Diese wurden in eine hierfür konstruierte Zielvorrichtung so positioniert, dass ein bipolarer RFA-Applikator und parallel hierzu eine Kühlröhre platziert werden konnten. Die bipolare RFA wurde mit einem intern gekühlten Applikator mit einer Elektrodenlänge von 30 mm und einem Außendurchmesser von 1,8 mm bei einer Leistung von 30 W bis zu einem Gesamt-Energieeintrag von 15 kJ durchgeführt. Es wurden mit NaCl perfundierte Kühlröhren von 3,4, 6 und 8 mm Innendurchmesser mit Flußvolumina von 250, 500, 1.000, 1.500 und 1.800 ml/min in Abständen von 5 und 10 mm zum Applikator bei Raumtemperatur verwendet.

Nach RFA wurden die Läsionen senkrecht zur Applikatorachse geteilt und mit einer speziell angefertigten Software (RF Measurement Tool) digital vermessen. Die Grenze der Läsion wurde anhand des Farbumschlages von nativem zu koaguliertem Gewebe identifiziert. Die Software berechnete den minimalen ( $r_{\min}$ ) und maximalen ( $r_{\max}$ ) Radius und die resultierende Läsionsfläche. Basierend auf dem maximalen Radius berechnete das Programm die idealisierte Läsionsfläche ( $\pi r_{\max}^2$ ), welche ohne Kühleffekt entstanden wäre.

Perfundierte Glasröhren („Gefäße“) führten zu einem deutlichen directionalen Kühleffekt mit irregulär geformten RFA-Thermoläsionen. Ein Applikator-Gefäß-Abstand von 5 mm führte zu einer Reduktion der Läsionsfläche von 407 auf 321 mm<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Der

minimale Läsionsradius ( $r_{\min}$ ) war bei einem 5 mm Abstand um 66,7 % verringert, bei einem 10 mm Abstand um 34,4 % ( $p < 0,001$ ). Das Flußvolumen (250 - 1.800 ml/min) und der Gefäßdurchmesser hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Kühleffekt.

Kühleffekte simulierter intrahepatischer Gefäße konnten reproduzierbar in einem standardisierten ex-vivo-Modell nachgebildet werden und sind in einem Applikator-Gefäß-Abstand von 10 mm bei der RFA zu erwarten. Der Applikator-Gefäß-Abstand stellte sich als bestimmender Parameter für den direktionalen Kühleffekt dar. Flußvolumen und Gefäßdurchmesser hatten keinen Einfluss. Hieraus ergab sich als wichtiges Ergebnis für die weitere Entwicklung des Simulationsmodells, dass Flußvolumina im klinisch relevanten Bereich nicht entsprechend ihrer Größe berechnet werden müssen, da Flüsse von  $> 10$  ml/min als Temperatursenke aufgefasst werden können.

## 2.6. Numerische Simulation des Gefäßkühleffektes bei der Radiofrequenzablation

Kröger T, Pätz T, Altrogge I, Schenk A, **Lehmann KS**, Frericks BB, Ritz JP, Peitgen HO, Preusser T. Fast Estimation of the Vascular Cooling in RFA Based on Numerical Simulation. Open Biomed Eng J. 2010;4:16-26.

DOI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2852120/>

In den vorausgegangenen Arbeiten konnte die elektrische Leitfähigkeit von Lebergewebe gemessen werden, sowie der Einfluss von Gefäßdurchmessern, Flussvolumina und Gefäß-Applikatorabständen auf Kühleffekte bei der in-situ-Ablation dargestellt werden. Ein Simulationsmodell für die LITT wurde erarbeitet und erfolgreich evaluiert. Darauf aufbauend sollte in der folgenden Arbeit die mathematische Simulation der RFA unter Berücksichtigung des Gefäßkühleffektes erstellt werden.

Es wurde eine Simulation implementiert, die auf dem Modell von Roggan [66] und Stein [67] basiert, im Gegensatz zu diesem jedoch echt dreidimensional rechnet, wodurch sich der patientenindividuelle Kühleffekt durch Blutgefäße berücksichtigen lässt. Das zu Grunde liegende Modell basiert auf zwei partiellen Differentialgleichungen: der Potenzi- algleichung und der zeitabhängigen Bio-Heat-Gleichung (s. 1.2.2). Hinzu kommt der Arrhenius-Formalismus für die Denaturierung der Zellproteine [86]. Dieser Formalismus kann formal als gewöhnliche Differentialgleichung geschrieben werden.

Die Abhängigkeiten der verschiedenen Parameter und der zu berechnenden Größen voneinander wurden numerisch gelöst, wofür es grundsätzlich erforderlich ist, die kontinuierlichen Differentialgleichungen durch diskrete Gleichungen anzunähern. Da es sich um Differentialgleichungen mit Orts- und Zeitabhängigkeiten handelt, ist hier zwischen einer Ortsdiskretisierung und einer Zeitdiskretisierung zu unterscheiden. In der Simulation erfolgte die Ortsdiskretisierung mit Standard-Finite-Elemente-Methoden auf uniformen kartesischen Gittern.

Aufgrund der Tatsache, dass die Abhängigkeiten der in der Simulation betrachteten Größen und Parameter teilweise zirkulär sind, wird das Differentialgleichungssystem hochgradig nichtlinear. Beispielsweise beeinflusst die Temperaturverteilung im Gewebe ihrerseits die elektrischen Gewebeeigenschaften, die an einer früheren Stelle in die Simulation eingehen. Diese beeinflussen über eine Kaskade an Reaktionen zunächst das elektrische Feld im Gewebe, diese die elektrische Impedanz und diese den Leistungseintrag des Applikators, was eine weitere, komplizierte zirkuläre Abhängigkeit erzeugt.

In der Grundversion wurde als Zeitdiskretisierung ein implizites Euler-Verfahren verwendet, wodurch die Zeitschrittweite unabhängig von der Feinheit der Ortsdiskretisierung gewählt wurde. Dabei wurden jedoch zu Beginn jedes Zeitschritts die elektrischen und thermischen Gewebeeigenschaften auf Basis des vorherigen Zeitlevels berechnet, das heißt die beschriebenen zirkulären Abhängigkeiten wurden zeitversetzt berücksichtigt. Auf diese Weise bleibt das in jedem Schritt zu lösende Gleichungssystem linear und kann somit in vertretbarer Zeit gelöst werden. Der Nachteil ist jedoch, dass die Zeitschrittweite begrenzt durch die Geschwindigkeit ist, mit der sich die Materialparameter ändern: Wenn sich die Parameter schnell ändern, sind entsprechend kleine Zeitschritte nötig, da die zeitversetzte Berücksichtigung der zirkulären Abhängigkeiten sonst zu instabilen Rechenergebnissen führt.

Eine weitere Besonderheit des hier vorgestellten Verfahrens besteht in der Berücksichtigung der elektrischen Gewebeeigenschaften, die in den unter 2.4 beschriebenen Arbeiten gemessen wurden. Mit einer Ortsauflösung von 1 mm und einer Zeitschrittweite von 1 s erfolgt die Berechnung heute auf einem modernen PC-Arbeitsplatz in geringerer Zeit, als die entsprechende echte Ablation dauern würde (sogenannte Super-Echtzeit).

Um eine weitere Leistungssteigerung der Simulation mit höherer Genauigkeit zu erreichen, wurden patientenunabhängige und patientenabhängige Rechenschritte voneinander getrennt. Die patientenunabhängigen und rechenintensiven Schritte können zuvor an einem Hochleistungscomputer berechnet werden und in einer Datenbank („look-up table“) gespeichert werden. Hierbei werden z.B. die Kühleffekte verschiedener Gefäßdurchmesser und Gefäß-Applikatorabstände mit verschiedenen Applikatorgeometrien berechnet und gespeichert. Die Ergebnisse stehen dann für die patientenindividuelle Simulation und Planung auf Abruf zur Verfügung [88].



### **3. Diskussion**

In-situ-Ablationsverfahren wie die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und die Radiofrequenzablation (RFA) haben sich zunehmend in der Behandlung maligner Lebertumore und -metastasen etabliert. Allerdings ist die onkologische Sicherheit dieser Verfahren nicht mit höchstem Evidenzgrad nachgewiesen, so dass in-situ-Ablationen meist in palliativer Indikation eingesetzt werden. Die Analyse der vorliegenden Literatur konnte jedoch zeigen, dass die Radiofrequenzablation bei Beachtung spezifischer Einflußfaktoren mit einem onkologischen Ergebnis durchgeführt werden kann, welches dem der Resektion zumindest gleichwertig ist [19]. Wesentliche Faktoren sind dabei die Größe, Lage und Verteilung der Lebertumore und die Nachbarschaft zu Lebergefäßen. Für in-situ-Ablationsverfahren ist eine prätherapeutische Planung also essentiell [2]. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, ein patientenindividuelles Planungssystem für in-situ-Ablationsverfahren zu entwickeln.

#### **3.1. Validierung der Gefäßsegmentierung des Therapieplanungssystems für Leberoperationen**

Die computerbasierte Gefäßsegmentierung stellt eine Grundlage des Therapieplanungssystems dar. Die Segmentierung medizinischer Schnittbilddaten basiert auf mathematischen Algorithmen, welche die Voxel eines dreidimensionalen Bilddatensatzes anatomischen Strukturen zuordnen. Anhand der so geschaffenen modellhaften Repräsentation eines Organs innerhalb eines Computerprogramms können Operationen und in-situ-Ablationen geplant werden. Für die Leberchirurgie und die hepatische in-situ-Ablation sind mehrere Systeme entwickelt und beschrieben worden [58,60,62,68–71]. Die Segmentierung der Leber und intrahepatischer Strukturen ist dabei besonders komplex, weil hier Bildpunkte mit sehr ähnlichen Grauwerten voneinander separiert und zugeordnet werden müssen. Die Segmentierung hepatischer Strukturen unterliegt daher potentiellen Fehlermöglichkeiten, insbesondere der fehlenden Identifizierung von Gefäßen oder Gefäßabschnitten (herabgesetzte Sensitivität), der fehlerhaften Zuordnung von Voxeln zu Gefäßen (herabgesetzte Präzision) und dem Schaffen artifizierlicher Kurzschlussverbindungen zwischen benachbarten Gefäßen.

Derzeit liegen in der Literatur bis auf wenige Untersuchungen anhand von abstrahierten Phantommodellen keine Daten zu diesen wichtigen Kennwerten eines Segmentierungssystems unter klinischen Bedingungen vor [71,72]. Das korrekte Funktionieren der Segmentierung ist jedoch die Voraussetzung für eine präzise Therapieplanung und für die spätere klinische Anwendung am Menschen. Ziel dieses Projektteils war es daher, die oben genannten Kennwerte für das verwendete Segmentierungssystem zu bestimmen. Es wurde ein Großtierversuch am Hausschwein gewählt, da hierbei Lebern untersucht

werden können, die humanen Lebern in Anatomie und Größe gleichen [73]. Die CT-Bildgebung als Datenbasis für das Segmentierungssystem wurde mit in der Praxis typischen Einstellungen durchgeführt um auch hierbei eine optimale Vergleichbarkeit zur klinischen Situation zu gewährleisten.

Mit der Segmentierung des portalvenösen Gefäßbaumes im Großtierversuch konnte eine reproduzierbare Segmenteinteilung erstellt werden. Bei der Untersuchung wurden insgesamt 1.834 einzelne Segmentäste bis zu einer Verzweigungstiefe der 7. Subsegmentordnung erfasst. Wesentlich für die Anwendung in der Praxis ist Empfindlichkeit der Segmentierung für klinisch relevante Gefäße. Dies sind sowohl für das chirurgische Vorgehen, als auch für die in-situ-Ablation nach klinischer Erfahrung Äste der 1. und 2. Ordnung, sowie Äste mit einem Durchmesser über 3 mm [36]. Die Detektionsrate anhand des portalvenösen CT betrug 84 % für Gefäße mit einem Durchmesser  $\geq 3$  mm. Ab einem Durchmesser  $\geq 4$  mm wurden alle Äste erkannt. Der Anteil an Kurzschlussverbindungen für die portalvenöse Segmentierung lag für Äste der 1. Ordnung bei 0 %, für die 2. Ordnung bei 1,6 %. Die Segmentierungsalgorithmen arbeiteten mit einer hohen Genauigkeit und erreichten eine korrekte Zuordnung in  $>87$  % für klinisch relevante Gefäße. Es konnte also gezeigt werden, dass die Segmentierung portalvenöser Gefäße mit hoher Genauigkeit und Empfindlichkeit möglich ist. Die erhaltenen Daten bildeten die evaluierte Grundlage für die auf der Gefäßsegmentierung aufbauenden weiteren Arbeiten. Mit dieser Arbeit liegen erstmals systematische Daten über die Empfindlichkeit und Genauigkeit von Segmentierungsalgorithmen unter klinischen Bedingungen vor.

### **3.2. Untersuchung des Einflusses intrahepatischer Gefäße auf thermische in-situ-Ablationszonen**

Wie in 1.2.4 dargestellt, haben Kühleffekte durch intrahepatische Gefäße einen wesentlichen Einfluss auf die onkologische Qualität bei in-situ-Ablationen. Während diese Kühleffekte aus der Praxis bekannt sind, existieren in der Literatur nur wenige systematische Untersuchungen [19,36,42,74,75]. Ziel dieses Projektteils war es daher, die Einflussfaktoren von Kühleffekten näher zu beschreiben, um eine genauere Parametrisierung des Therapieplanungssystems zu ermöglichen. Hierzu wurden im Großtierversuch in-situ-Ablationen (LITT) unter klinischen Bedingungen durchgeführt. Nach Entnahme der Leber wurden die erzeugten Thermoläsionen digital vermessen und in Hinsicht auf Kühleffekte durch benachbarte Gefäße analysiert. Hierbei zeigten sich deutliche directionale Kühleffekte (s. 1.2.4). Erstmals wurden qualitative Unterschiede im Kühleffekt durch Portalvenen und Lebervenen beschrieben, aus denen sich wichtige klinische Implikationen ergeben können. Im Gegensatz zu früheren Studien zeigte sich zudem keine lineare Korrelation zwischen Gefäßdurchmesser und Stärke des Kühleffektes [36,76]. Auch kleine Gefäße mit weniger als 3 mm Durchmesser hatten einen messbaren Kühleffekt zur Folge. Eine

mögliche Ursache liegt darin, dass in früheren Studien unübliche Energieeinstellungen für die Ablation verwendet wurden. Dies unterstreicht die Bedeutung eines klinisch realistischen Versuchsaufbaus. Diese Ergebnisse bildeten zudem die Basis für die weitere systematische Untersuchung von Gefäßkühleffekten (s. 2.5).

### **3.3. In-vivo Validierung eines Therapieplanungssystems für die laserinduzierte Thermotherapie**

Basierend auf den bisherigen Arbeiten wurde ein prototypisches Therapieplanungssystem für die laserinduzierte Thermotherapie erstellt [77]. Im Gegensatz zu bislang publizierten Ansätzen zur Therapieplanung der LITT konnte hier erstmals ein patientenindividuelles Planungssystem realisiert werden [78–80]. In das System können radiologische Bilddaten importiert werden. Basierend auf den Segmentierungsalgorithmen wird semi-automatisch ein Modell der Leber, von Lebertumoren bzw. -metastasen und der intrahepatischen Gefäßsysteme erstellt. In 2D- und 3D-Ansichten können Applikatoren für die in-situ-Ablation interaktiv eingebracht werden. Die Simulation der LITT wird unter Berücksichtigung der relevanten optischen und thermischen Parameter und unter Einbeziehung von Gefäßkühleffekten durchgeführt. Das Simulationsergebnis wird mit dem segmentierten Tumor verglichen. So können unvollständige Ablationen, z.B. auf Grundlage von Kühleffekten, erkannt werden und mittels Neupositionierung von Applikatoren, veränderter Energiezufuhr oder veränderter Applikationszeit modifiziert werden.

Ziel der dieses Projektteils war es, die Berechnung von Thermoablationen in-vivo zu validieren. Hierzu wurde erneut ein Großtiermodell an Hausschweinen mit einem der klinischen Situation entsprechenden Versuchsaufbau gewählt. Nach Akquisition von CT-Daten und Durchführung der LITT wurden die Lebern entnommen und für die Auswertung aufbereitet. Über eine morphometrische Analyse zum geometrischen Vergleich der Läsionen wurden die Sensitivität und Spezifität des Systems berechnet, die jeweils über 85 % lagen. Mit dieser Arbeit wurde erstmals ein patientenindividuelles Planungssystem für die LITT erstellt und validiert.

### **3.4. Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit von Lebergewebe**

Die vorhergehenden Arbeiten lag der Fokus auf der LITT als in-situ-Ablationsverfahren. In den letzten Jahren hat sich die RFA zunehmend klinisch durchgesetzt. Hintergründe sind eine aufgrund der Verbreitung höhere Evidenzlage, sowie die einfachere technische Handhabung der RFA. Beiden Verfahren ist das Prinzip der Thermostruktion gemeinsam. Obwohl vergleichende Studien fehlen, ist aufgrund technischer und biophysikalischer Überlegungen von einer klinisch vergleichbaren Wirksamkeit auszugehen [2,18,81]. Der wesentliche Unterschied der Verfahren besteht in der Art des Energieeintrages in

das Gewebe. Dieser erfolgt bei der LITT durch Laserlicht, so dass hier optische Parameter entscheidend sind. Bei der RFA wird hochfrequenter Wechselstrom benutzt, so dass elektrische Parameter die Grundlage zur Berechnung bilden. Das Planungssystem sollte nun um die RFA als Therapieoption erweitert werden.

Ziel der Messung der Leitfähigkeit von Lebergewebe war es, elektrische Parameter unter den dynamischen Veränderungen während RFA zu bestimmen und für das Planungssystem zur Verfügung zu stellen. Die Messung erfolgte mit einer LCR-Messbrücke für die Impedanzanalyse. Da die elektrische Leitfähigkeit von biologischem Gewebe auf der Ionenbewegung in der intra- und extrazellulären (elektrolytischen) Flüssigkeit beruht, kommt es bei einem einfachen Messaufbau zu einem Polarisierungseffekt zwischen Metall und Elektrolytlösung, wodurch der tatsächliche Messwert verfälscht wird. Um diesem Problem entgegen zu wirken, wurde eine 4-Elektroden-Technik eingesetzt.

Daten zur Leitfähigkeit liegen aus der Literatur für humanes Lebergewebe bei Körpertemperatur vor [82,83]. Die Leitfähigkeit wird jedoch erheblich von der Temperatur des umgebenden Gewebes beeinflusst [84]. Da bei der RFA Temperaturen bis  $>100\text{ °C}$  auftreten, sollte die Messung unter Berücksichtigung der Temperaturdynamik erfolgen. Die Messungen im Rahmen dieser Arbeit wurden daher während des relevanten Temperaturbereichs einer RFA mit Erhitzung und anschließender Abkühlung durchgeführt. Da eine RFA und eine Messung mit metallischen Nadelelektroden sich gegenseitig beeinflussen, wurden die Messungen zur Temperaturdynamik mit in physiologischer Kochsalzlösung erhitzten Leberpräparaten durchgeführt. Messungen bei Körpertemperatur wurden im Großtierversuch in-vivo durchgeführt, um die Beeinflussung der Leitfähigkeit durch die natürliche Leberperfusion und damit verbundene Flüssigkeitsverschiebungen abzubilden.

Mit dieser Arbeit konnten die elektrischen Gewebeparameter für den in der RFA relevanten Temperaturbereich bestimmt werden. Alle Messkurven zeigten hierbei einen zusätzlichen Anstieg des spezifischen Leitwertes bei Einsetzen der Koagulation sowie niedrigere Leitwerte bei Abkühlung nach Ablation, was sich über die Gewebeaustrocknung und die damit reduzierte Ionenleitfähigkeit während der Ablation erklärt.

### **3.5. Untersuchung des Kühleffektes der Leberperfusion auf die Radiofrequenzablation**

In den vorherigen in-vivo Arbeiten zum direktionalen Kühleffekt intrahepatischer Gefäße konnten mehrere potentielle Einflussfaktoren aufgezeigt werden (s. 2.2). Die zugrunde liegenden in-vivo-Versuche unterlagen jedoch weiteren potentiellen Einflüssen, wie z.B. nicht linearen Gefäßverläufen, dem kombinierten Einfluss benachbarter Gefäße, unbekanntem Flussvolumina und anderen. Das Ziel der folgenden Arbeit war daher die syste-

matische Untersuchung von Gefäßkühleffekten ex-situ an einem standardisierten Modell. Um unterschiedliche Parameter variieren zu können, wurden Glasröhren zur Simulation von Gefäßen in Schlachthoflebern eingebracht. Um die Kühleffekte quantifizieren zu können, wurden Untersuchungen zum Einfluss des Gefäßdurchmessers, der Flussgeschwindigkeit und des Gefäß-Applikator-Abstands durchgeführt.

In der Analyse zeigte sich ein signifikanter richtiger Kühleffekt, der deutlich vom Gefäß-Applikator-Abstand beeinflusst wurde. In den nach klinischer Relevanz gewählten Bereichen der Gefäßdurchmesser (5, 10 mm) und Flussvolumina (250 – 1800 ml/min) konnte jedoch keine Änderung dieses Kühleffektes beobachtet werden. Dies war zunächst unerwartet, da mit höherem Flussvolumen in Nachbarschaft einer Thermoläsion auch ein größerer Kühleffekt angenommen wurde. Bei näherer Betrachtung liegt die Ursache in der hohen Wärmekapazität der Gefäße. Hintergrund ist die sogenannte „thermische Ausgleichslänge“ (thermal equilibration length). Diese beschreibt die Länge, über die ein Blutgefäß durch erwärmtes Gewebe führen muss, um sich so stark zu erwärmen, dass sich der Temperaturunterschied zwischen Blut und Gewebe um den Faktor  $1/e$  (37%) der ursprünglichen Differenz verringert [85]. Die thermische Ausgleichslänge hängt im Wesentlichen von Gefäßdurchmesser und Flussgeschwindigkeit ab. Für die in der vorliegenden Arbeit zu betrachtenden Gefäßdurchmesser ist die thermische Ausgleichslänge signifikant größer als die typische Thermokoagulation, die bei einer RFA erzeugt wird. Somit erwärmt sich das Blut in diesen Gefäßen bei einer RFA nicht wesentlich und der Temperaturgradient bleibt stabil.

Damit ist der Gefäß-Applikator-Abstand der bestimmende Faktor für Kühleffekte bei klinisch relevanten intrahepatischen Gefäßen. Diese Ergebnisse hatten zudem eine wichtige Implikation für die Gestaltung des Therapieplanungssystems. Da die Gefäße im Wesentlichen als Temperatursenke angesehen werden können, konnte der Kühleffekt im Simulationsmodell durch eine konstante Temperatur in den Gefäßen (Dirichlet-Randbedingung für die Temperatur) beschrieben und implementiert werden.

### **3.6. Numerische Simulation des Gefäßkühleffektes bei der Radiofrequenzablation**

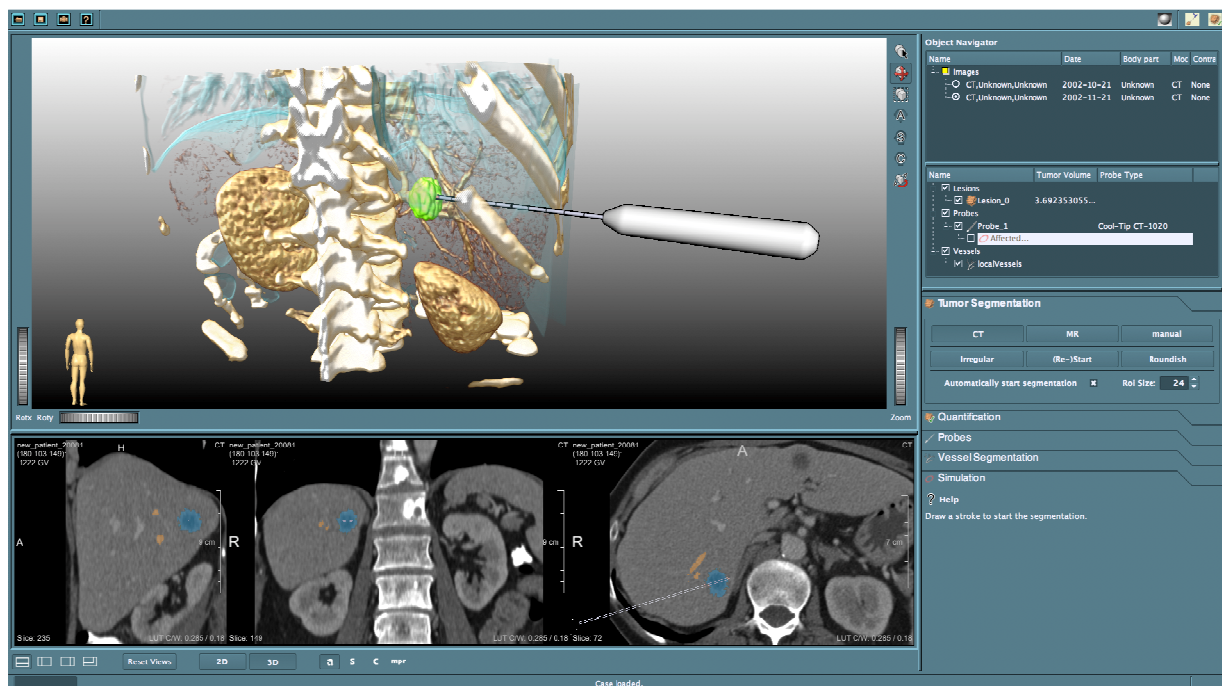
Wesentlicher Bestandteil des Therapieplanungssystems ist die Simulation von Radiofrequenzablationen unter Berücksichtigung des Gefäßkühleffektes. Obwohl die Physik der Wärmeausbreitung klassisch ist (die allgemeine Wärmeleitungs-Gleichung wurde von Fourier bereits vor nahezu 200 Jahren aufgestellt), wurde bisher noch von keiner Arbeitsgruppe eine realistische Simulation der Wärmeausbreitung in Organen in Echtzeit erreicht. Stand der Forschung in diesem Bereich ist eine Vielzahl unterschiedlicher, teilweise in sich selbst inkonsistenter Beschreibungen und Formalismen. Die hier vorgestell-

te Simulation baut prinzipiell auf dem Modell von Roggan [66] und Stein [67] auf (s. auch 1.4.1), rechnet im Gegensatz zu diesem jedoch echt dreidimensional und kann dadurch die patientenindividuelle Anatomie berücksichtigen.

Durch die gewählten Methoden zur Zeitdiskretisierung und Ortsdiskretisierung kann das System Simulationsergebnisse schneller als in Echtzeit berechnen, was für eine spätere klinische Anwendung von Bedeutung ist. Eine weitere Leistungssteigerung wurde durch die Trennung von patientenunabhängigen und patientenabhängigen Rechenschritten erreicht. Die rechenintensiven patientenunabhängigen Schritte können im Voraus berechnet und abgespeichert werden, da diese unabhängig von der individuellen Anatomie des Patienten sind. Hierbei handelt es sich z.B. um die Kühleffekte verschiedener Gefäßdurchmesser und Applikatorgeometrien. Die Ergebnisse können dann in der Berechnung der patientenindividuellen Faktoren ohne Zeitverzug abgerufen werden [88].

### 3.7. Ausblick

Mit dieser Arbeit steht erstmals ein Therapieplanungssystem für in-situ-Ablationsverfahren zur Verfügung, welches auf patientenindividueller anatomischer Basis die Vorausberechnung von Thermoablationen ermöglicht (Abbildung 5).



**Abbildung 5: Bedienoberfläche des Planungssystems für die hepatische in-situ-Ablation.** 3D-Ansicht, sowie Schichtansichten des CT-Datensatzes mit segmentierten Gefäßen, segmentiertem Tumor und platziertem Applikator. Der Benutzer kann den Applikator umplatzieren oder weitere Applikatoren hinzufügen und eine Simulation starten.

Das System arbeitet schneller als in Echtzeit und ist damit in der klinischen Praxis in Bezug auf den Zeitaufwand verwendbar.

Die Simulation baut auf in-vivo validierten Daten zur thermischen Ablation mit der LITT auf. Für die Erweiterung auf die Radiofrequenzablation wurden elektrische Parameter und Kühleffekte intrahepatischer Gefäße aufwändig gemessen und zur Parametrisierung des Systems verwendet. Zudem sind hiermit wesentliche neue Erkenntnisse zur Biophysik der RFA gewonnen worden, die insbesondere in Hinblick auf eine kurative Anwendung der Technik von Bedeutung sind.

Derzeit wird das Therapieplanungssystem in Hinsicht auf eine klinische Anwendung erweitert. Von informationstechnischer Seite sind insbesondere Visualisierungs- und Interaktionstechniken bedeutsam, um das System über eine Simulation hinaus zu einer therapeutischen Entscheidungshilfe zu entwickeln. Von klinischer Seite werden weitere ex-situ- und in-vivo-Untersuchungen durchgeführt, um die Simulationsergebnisse zu überprüfen und anpassen zu können. Das Planungssystem wird zudem auf die multipolare RFA (s. 1.2.2) erweitert. Hierzu wird die komplexe Gewebewirkung sich gegenseitig beeinflussender Thermoläsionen bei der multipolaren Technik und Einbeziehung von Kühleffekten experimentell bestimmt und vom Planungssystem modelliert.

## 4. Zusammenfassung

Die chirurgische Resektion ist die etablierte kurative Therapie von Lebermetastasen. Allerdings kommt nur ein geringer Anteil der Patienten für eine Resektion in Betracht. Bei thermischen in-situ-Ablationsverfahren wie der laserinduzierte Thermoablation (LITT) und der Radiofrequenzablation (RFA) wird ein Lebertumor mit einem nadelförmigen Applikator punktiert und über die Zufuhr thermischer Energie in-situ zerstört. Die Verfahren zeichnen sich durch eine weniger invasive Anwendung und wiederholbare Therapie aus. Derzeit wird die Technik meist in palliativer Indikation eingesetzt, da sich die Lokalrezidivrate über alle Indikationen betrachtet als zu hoch erwiesen hat. Allerdings haben jüngere Daten gezeigt, dass bei entsprechender Indikationsstellung ein onkologisches Ergebnis erreicht werden kann, welches dem der Resektion gleichwertig ist. Die Lokalrezidivrate wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, von denen die Größe, Lage und Verteilung der Lebertumore, lokale Kühleffekte durch die Leberperfusion und die individuelle Leberanatomie des Patienten entscheidenden Einfluss haben. Der präzisen prätherapeutischen Planung von in-situ-Ablationen kommt daher eine wesentliche Bedeutung zu. Ziel dieser Arbeit war es, ein computerbasiertes und patientenindividuelles Therapieplanungssystem für in-situ-Ablationsverfahren zu entwickeln.

Aufbauend auf den Vorarbeiten der Kooperationspartner wurde das Therapieplanungssystem zunächst für die LITT erstellt und später auf die RFA erweitert. Der erste Schritt bestand in der Validierung der Gefäßsegmentierung. Die Segmentierung stellt die computerbasierte modellhafte Rekonstruktion der patientenindividuellen Leberanatomie auf Grundlage von radiologischen Bilddaten dar. Die Genauigkeit der verwendeten Algorithmen war bislang nicht bekannt. Für den sicheren Einsatz der Methode war es daher wesentlich, diese experimentell zu überprüfen. Im Großtierversuch wurden unter klinisch realistischen Bedingungen Gefäßausgusspräparate mit dem Segmentierungsergebnis auf Grundlage von CT-Daten verglichen. Es zeigten sich eine hohe Genauigkeit und Empfindlichkeit im Bereich klinisch relevanter Gefäße bei einem sehr geringen Anteil von Kurzschlussverbindungen. Mit diesem Projektteil konnten erstmals systematische Daten über die Empfindlichkeit und Genauigkeit von Segmentierungsalgorithmen vorgelegt werden.

Im zweiten Arbeitspunkt wurden Kühleffekte bei der LITT in-vivo untersucht. Intrahepatische Gefäße führen Wärme von der in-situ-Ablation ab und bewirken so einen Kühleffekt, welcher zu einer unvollständigen Tumorablation führen kann. Ziel dieses Arbeitspunktes war es, die Einflussfaktoren dieser Kühleffekte näher zu beschreiben. Im Großtierversuch wurden LITT in Gefäßnähe durchgeführt. Hierbei zeigten sich deutliche directionale Kühleffekte. Erstmals wurden qualitative Unterschiede im Kühleffekt durch Portalvenen und Lebervenen beschrieben. Die Ergebnisse wurden für die Parametrisierung des Planungssystems benutzt.



In einem weiteren tierexperimentellen Arbeitspunkt erfolgte die Validierung des Therapieplanungssystems in Hinsicht auf die korrekte Vorhersage von Thermoablationen. Hierzu wurden Thermoläsionen in der Nähe großer Lebergefäße erzeugt. Nach Entnahme der Leber wurden die Läsionen mit dem Ergebnis des Planungssystems verglichen. Über einen geometrischen Vergleich wurden die Sensitivität und Spezifität des Systems berechnet, die jeweils über 85 % lagen. Im Gegensatz zu bislang publizierten Ansätzen zur Therapieplanung der LITT konnte hier erstmals ein patientenindividuelles Planungssystem realisiert werden und in Bezug auf die Qualität der Berechnung evaluiert werden.

In den weiteren Schritten wurde das Planungssystem um die RFA als Therapieoption erweitert. Im folgenden Arbeitspunkt wurde zunächst die elektrische Leitfähigkeit von Lebergewebe als Grundlage der biophysikalischen Berechnung der RFA bestimmt. Die Messung erfolgte unter Berücksichtigung der Temperaturdynamik ex-vivo. Mit dieser Arbeit konnten die elektrischen Gewebeparameter für den in der RFA interessanten Temperaturbereich erstmals bestimmt werden.

In den tierexperimentellen Arbeiten waren Einflussfaktoren zu Kühleffekten aufgefallen, die in-vivo nicht standardisiert untersucht werden können. Ziel der folgenden Arbeit war die Erfassung von Gefäßkühleffekten ex-situ an einem standardisierten Modell. Es zeigte sich ein direktonaler Kühleffekt, der signifikant vom Gefäß-Appikator-Abstand beeinflusst wurde, jedoch unabhängig von Gefäßdurchmesser und Flussvolumen war. Diese Ergebnisse hatten eine wichtige Implikation für die Gestaltung des Therapieplanungssystems und für die Biophysik von Thermoablationen.

In der letzten hier dargestellten Arbeit wurde die algorithmische Umsetzung der RFA-Simulation entwickelt. Das verwendete Modell basierte auf der Potenzialgleichung und Bio-Heat-Gleichung, sowie dem Arrhenius-Formalismus. Durch die Trennung von patientenabhängigen und -unabhängigen Rechenschritte konnte eine erhebliche Leistungssteigerung des Systems erreicht werden.

Als Ergebnis des Projektes steht eine Software zur Verfügung, welche die Vorausberechnung von in-situ-Abationen gestattet. Die Software bezieht den klinisch wichtigen Kühleffekt intrahepatischer Gefäße ein und erlaubt so erstmals eine patientenindividuelle Therapieplanung. Während der Arbeiten wurden zudem wesentliche neue Aspekte zu Kühleffekten bei in-situ-Abationen erstmals beschrieben. Das Therapieplanungssystem wird derzeit in Hinsicht auf die klinische Anwendung erweitert. Von informationstechnischer Seite sind insbesondere Visualisierungs- und Interaktionstechniken bedeutsam, um das System über eine Simulation hinaus zu einer therapeutischen Entscheidungshilfe zu entwickeln. Von klinischer Seite werden weitere ex-situ und in-vivo Versuche durchgeführt, um die Simulationsergebnisse zu überprüfen und anpassen zu können. Das Planungssystem wird zudem auf die klinisch wichtige multipolare RFA erweitert.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Chua TC, Morris DL (2012) Therapeutic potential of surgery for metastatic colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 47:258–268
2. Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer C-T, Grundmann RT, Hauss J, Henne-Bruns D, Herfarth K, Hermanek P, Hopt UT, Junginger T, Klar E, Klempnauer J, Knapp WH, Kraus M, Lang H, Link K-H, Löhe F, Merkel S, et al. (2008) [Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases - workflow]. *Zentralbl Chir* 133:267–284
3. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M (2006) Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 244:254–259
4. Brouquet A, Andreou A, Vauthey J-N (2011) The management of solitary colorectal liver metastases. *Surgeon* 9:265–272
5. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS (2007) Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 109:718–726
6. Loss M, Jung EM, Scherer MN, Farkas SA, Schlitt HJ (2010) [Surgical treatment of liver metastases]. *Chirurg* 81:533–541
7. Pathak S, Jones R, Tang JMF, Parmar C, Fenwick S, Malik H, Poston G (2011) Ablative Therapies for Colorectal Liver Metastases (CRLM): a Systematic Review. *Colorectal Dis* 13:252–265
8. Habash RWY, Bansal R, Krewski D, Alhafid HT (2007) Thermal therapy, Part III: ablation techniques. *Crit Rev Biomed Eng* 35:37–121
9. Hammill CW, Billingsley KG, Cassera MA, Wolf RF, Ujiki MB, Hansen PD (2011) Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 18:1947–1954
10. Bown SG (1983) Phototherapy in tumors. *World J Surg* 7:700–709
11. Germer CT, Roggan A, Ritz JP, Isbert C, Albrecht D, Muller G, Buhr HJ (1998) Optical properties of native and coagulated human liver tissue and liver metastases in the near infrared range. *Lasers Surg Med* 23:194–203
12. Albrecht D, Germer CT, Isbert C, Ritz JP, Roggan A, Muller G, Buhr HJ (1998) Interstitial laser coagulation: evaluation of the effect of normal liver blood perfusion and the application mode on lesion size. *Lasers Surg Med* 23:40–47
13. Ritz JP, Isbert C, Roggan A, Buhr HJ, Germer CT (2004) Laser-induced thermotherapy of liver metastases. *Front Radiat Ther Oncol* 38:106–121

14. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Sollner O, Mack MG (2004) Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology* 230:450–458
15. Cheong W, Prah S, Welch A A review of the optical properties of biological tissues. *IEEE J Quant Electron* 26:2166–2185
16. Ritz JP, Isbert C, Roggan A, Germer CT, Albrecht D, Buhr HJ (1998) [Thermal laser dosimetry in treatment of liver tumors--correlation of optical tissue parameters with in vivo temperature distribution in VX-2 tumors and healthy liver tissue]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 115:1445–1447
17. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, Noya G, Abraha I (2012) Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD006317
18. Helmberger T (2010) [Interventional procedures for hepatic metastases]. *Chirurg* 81:542–550
19. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L (2005) Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 242:158–171
20. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson AB (2010) American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 28:493–508
21. Curley SA (2001) Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Oncologist* 6:14–23
22. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR (2000) Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* 174:323–331
23. Lencioni R, Crocetti L (2007) Radiofrequency ablation of liver cancer. *Tech Vasc Interv Radiol* 10:38–46
24. Pereira PL, Trübenbach J, Schmidt D (2003) [Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges]. *Rofo* 175:20–27
25. Pennes HH (1998) Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J Appl Physiol* 85:5–34
26. Mulier S, Miao Y, Mulier P, Dupas B, Pereira P, de Baere T, Lencioni R, Leveillee R, Marchal G, Michel L, Ni Y (2005) Electrodes and multiple electrode systems for radiofrequency ablation: a proposal for updated terminology. *Eur Radiol* 15:798–808

27. Goldberg SN, Gazelle GS (2001) Radiofrequency tissue ablation: physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis. *Hepatogastroenterology* 48:359–367
28. Ritz J-P, Lehmann KS, Isbert C, Reissfelder C, Albrecht T, Stein T, Buhr HJ (2006) In-vivo evaluation of a novel bipolar radiofrequency device for interstitial thermotherapy of liver tumors during normal and interrupted hepatic perfusion. *J Surg Res* 133:176–184
29. Zurbuchen U, Frericks B, Roggan A, Lehmann K, Bössenroth D, Buhr H-J, Ritz J-P (2009) Ex vivo evaluation of a bipolar application concept for radiofrequency ablation. *Anticancer Res* 29:1309–1314
30. Frericks BB, Ritz JP, Roggan A, Wolf KJ, Albrecht T (2005) Multipolar radiofrequency ablation of hepatic tumors: initial experience. *Radiology* 237:1056–1062
31. Ritz JP, Lehmann KS, Reissfelder C, Albrecht T, Frericks B, Zurbuchen U, Buhr HJ (2006) Bipolar radiofrequency ablation of liver metastases during laparotomy. First clinical experiences with a new multipolar ablation concept. *Int J Colorectal Dis* 21:25–32
32. Snoeren N, van Hillegersberg R (2011) Radiofrequency ablation for liver tumors: going multipolar? *Expert Rev Med Devices* 8:1–2
33. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ruers T (2008) Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? *Ann Surg Oncol* 15:144–157
34. Otto G, Düber C, Hoppe-Lotichius M, König J, Heise M, Pitton MB (2010) Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann Surg* 251:796–803
35. Mulier S, Ruers T, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ni Y (2008) Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? An update. *Dig Surg* 25:445–460
36. Lu DS, Raman SS, Limanond P, Aziz D, Economou J, Busuttil R, Sayre J (2003) Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 14:1267–1274
37. Chinn SB, Lee FT, Kennedy GD, Chinn C, Johnson CD, Winter TC, Warner TF, Mahvi DM (2001) Effect of vascular occlusion on radiofrequency ablation of the liver: results in a porcine model. *Am J Roentgenol* 176:789–795
38. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT (2007) Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 246:559–567
39. Berber E, Siperstein A (2008) Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. *Ann Surg Oncol* 15:2757–2764

40. Isbert C, Buhr HJ, Ritz JP, Hohenberger W, Germer CT (2007) Curative in situ ablation of colorectal liver metastases-experimental and clinical implementation. *Int J Colorectal Dis* 22:705–715
41. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D (2009) A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 45:1748–1756
42. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, Compton CC, Solbiati L, Gazelle GS (1998) Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol* 9:101–111
43. Mulier S, Ni Y, Miao Y, Rosiere A, Khoury A, Marchal G, Michel L (2003) Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *Eur J Surg Oncol* 29:867–878
44. Hogemann D, Stamm G, Shin H, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, Selle D, Peitgen HO (2000) Individual planning of liver surgery using a virtual model of the liver and associated structures. *Radiologe* 40:267–273
45. Schumann C, Rieder C, Bieberstein J, Weihusen A, Zidowitz S, Moltz JH, Preusser T (2010) State of the art in computer-assisted planning, intervention, and assessment of liver-tumor ablation. *Crit Rev Biomed Eng* 38:31–52
46. Ritz JP, Isbert C, Roggan A, Germer CT, Albrecht D, Buhr HJ (1998) [Thermal laser dosimetry in treatment of liver tumors--correlation of optical tissue parameters with in vivo temperature distribution in VX-2 tumors and healthy liver tissue]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 115:1445–1447
47. Ritz JP, Roggan A, Germer CT, Isbert C, Muller G, Buhr HJ (2001) Continuous changes in the optical properties of liver tissue during laser-induced interstitial thermotherapy. *Lasers Surg Med* 28:307–312
48. Ritz JP, Roggan A, Isbert C, Muller G, Buhr HJ, Germer CT (2001) Optical properties of native and coagulated porcine liver tissue between 400 and 2400 nm. *Lasers Surg Med* 29:205–212
49. Ritz J-P (1999) Correlation of intrahepatic light and temperature distribution in laser-induced thermotherapy of liver tumors and liver tissue. In: *Proceedings of SPIE*. Stockholm, Sweden: 1999. p. 18–23.
50. Holmer C, Lehmann KS, Risk J, Roggan A, Germer CT, Reissfelder C, Isbert C, Buhr HJ, Ritz JP (2006) Colorectal tumors and hepatic metastases differ in their optical properties-relevance for dosimetry in laser-induced interstitial thermotherapy. *Lasers Surg Med* 38:296–304
51. Welch A (1984) The thermal response of laser irradiated tissue. *IEEE J. Quantum Electron.* 20:1471–1481

52. Wilson BC, Adam G (1983) A Monte Carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissue. *Med Phys* 10:824–830
53. Roggan A, Mesecke-von Rheinbaben I, Knappe V, Vogl T, Mack MG, Germer C, Albrecht D, Müller G (1997) [Applicator development and irradiation planning in laser-induced thermotherapy (LITT)]. *Biomed Tech (Berl)* 42 Suppl:332–333
54. Roggan A, Knappe V, Ritz J, Germer C, Isbert C, Wacker F, Mueller G (2000) [3D radiation planning for laser-induced thermotherapy (LITT)]. *Z Med Phys* 10:157–167
55. Ritz JP, Lehmann KS, Mols A, Frericks B, Knappe V, Buhr HJ, Holmer C (2008) Laser-induced thermotherapy for lung tissue--evaluation of two different internally cooled application systems for clinical use. *Lasers Med Sci* 23:195–202
56. Ritz J-P, Lehmann K, Isbert C, Roggan A, Germer CT, Buhr HJ (2005) Effectivity of laser-induced thermotherapy: in vivo comparison of arterial microembolization and complete hepatic inflow occlusion. *Lasers Surg Med* 36:238–244
57. Ritz J-P, Lehmann KS, Zurbuchen U, Wacker F, Brehm F, Isbert C, Germer CT, Buhr HJ, Holmer C (2007) Improving laser-induced thermotherapy of liver metastases--effects of arterial microembolization and complete blood flow occlusion. *Eur J Surg Oncol* 33:608–615
58. Schenk A, Prause G, Peitgen HO (2000) Efficient semiautomatic segmentation of 3D objects in medical images. *MICCAI* 1935:186–195
59. Schenk A, Prause G, Peitgen HO (2001) Local-cost computation for efficient segmentation of 3D objects with live wire. *Proc SPIE* 4322:1357–1364
60. Boskamp T, Hahn HK, Gerhards A, Raab P, Mildemberger P, Peitgen H (2002) Semi-automatic vessel segmentation using a combined region growing/watershed-method. *Radiology* 225:362
61. Preim B, Selle D, Spindler W, Oldhafer KJ, Peitgen HO (2000) Interaction techniques and vessel analysis for preoperative planning in liver surgery. *MICCAI* 1935:608–617
62. Selle D, Preim B, Schenk A, Peitgen HO (2002) Analysis of vasculature for liver surgical planning. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 21:1344–1357
63. Frericks BB, Caldarone FC, Nashan B, Savellano DH, Stamm G, Kirchhoff TD, Shin HO, Schenk A, Selle D, Spindler W, Klempnauer J, Peitgen HO, Galanski M (2004) 3D CT modeling of hepatic vessel architecture and volume calculation in living donated liver transplantation. *European Radiology* 14:326–333
64. Harms J, Bourquain H, Bartels M, Peitgen HO, Schulz T, Kahn T, Hauss J, Fangmann J (2004) Surgical impact of computerized 3D CT-based visualizations in living donor liver transplantation. *Surg Technol Int* 13:191–195

65. Oldhafer KJ, Hogemann D, Stamm G, Raab R, Peitgen HO, Galanski M (1999) Three-dimensional (3D) visualization of the liver for planning extensive liver resections. *Chirurg* 70:233–238
66. Roggan A, Ritz JP, Knappe V, Germer CT, Isbert C, Schädel D, Müller G (2001) Radiation planning for thermal laser treatment. *Medical Laser Application* 16:65–72
67. Stein T (2000) Untersuchungen zur Dosimetrie der hochfrequenzstrominduzierten interstitiellen Thermotherapie in bipolarer Technik (Dissertation, Freie Universität Berlin).
68. Alhonnoro T, Pollari M, Lilja M, Flanagan R, Kainz B, Muehl J, Mayrhauser U, Portugaller H, Stiegler P, Tscheliessnigg K (2010) Vessel segmentation for ablation treatment planning and simulation. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 13:45–52
69. Oliveira DA, Feitosa RQ, Correia MM (2011) Segmentation of liver, its vessels and lesions from CT images for surgical planning. *Biomed Eng Online* 10:30
70. Vidholm E, Nilsson S, Nyström I (2006) Fast and robust semi-automatic liver segmentation with haptic interaction. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 9:774–781
71. Conversano F, Franchini R, Demitri C, Massoptier L, Montagna F, Maffezzoli A, Malvasi A, Casciaro S (2011) Hepatic Vessel Segmentation for 3D Planning of Liver Surgery Experimental Evaluation of a New Fully Automatic Algorithm. *Acad Radiol* 18:461–470
72. Charnoz A, Agnus V, Malandain G, Nicolau S, Tajine M, Soler L (2005) Design of robust vascular tree matching: validation on liver. *Inf Process Med Imaging* 19:443–455
73. Court FG, Wemyss-Holden SA, Morrison CP, Teague BD, Laws PE, Kew J, Dennison AR, Maddern GJ (2003) Segmental nature of the porcine liver and its potential as a model for experimental partial hepatectomy. *Br J Surg* 90:440–444
74. Isbert C, Roggan A, Ritz JP, Müller G, Buhr HJ, Lehmann KS, Germer CT (2001) Laser-induced thermotherapy: intra- and extralesionary recurrence after incomplete destruction of experimental liver metastasis. *Surg Endosc* 15:1320–1326
75. Welp C, Siebers S, Ermert H, Werner J (2006) Investigation of the influence of blood flow rate on large vessel cooling in hepatic radiofrequency ablation. *Biomed Tech* 51:337–346
76. Bitsch RG, Dux M, Helmberger T, Lubienski A (2006) Effects of vascular perfusion on coagulation size in radiofrequency ablation of ex vivo perfused bovine livers. *Invest Radiol* 41:422–427

77. Littmann A, Schenk A, Preim B, Prause G, Lehmann K, Roggan A, Peitgen HO (2003) Planning of Anatomical Resections and In-Situ Ablations in Oncologic Liver Surgery. In: Computer-Assisted Radiology and Surgery. Springer; 2003. p. 684–689.
78. Mohammed Y, Verhey JF (2005) A finite element method model to simulate laser interstitial thermo therapy in anatomical inhomogeneous regions. *Biomed Eng Online* 4:2–17
79. Verhey JF, Mohammed Y, Ludwig A, Giese K (2003) Implementation of a practical model for light and heat distribution using laser-induced thermotherapy near to a large vessel. *Phys Med Biol* 48:3595–3610
80. Puccini S, Bär N-K, Bublat M, Kahn T, Busse H (2003) Simulations of thermal tissue coagulation and their value for the planning and monitoring of laser-induced interstitial thermotherapy (LITT). *Magn Reson Med* 49:351–362
81. Brown RE, Martin RCG 2nd, Scoggins CR (2011) Ablative therapies for colorectal liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 20:259–271
82. O'Rourke A, Lazebnik M, Bertram J, Converse M, Hagness S, Webster J, Mahvi D (2007) Dielectric properties of human normal, malignant and cirrhotic liver tissue: In vivo and ex vivo measurements from 0.5 to 20GHz using a precision open-ended coaxial probe. *Phys Med Biol* 52:4707–4719
83. Haemmerich D, Ozkan R, Tungjitkusolmun S, Tsai JZ, Mahvi DM, Staelin ST, Webster JG (2002) Changes in electrical resistivity of swine liver after occlusion and postmortem. *Med Biol Eng Comput* 40:29–33
84. Watanabe H, Yamazaki N, Kobayashi Y, Miyashita T, Hashizume M, Fujie MG (2010) Temperature dependence of thermal conductivity of liver based on various experiments and a numerical simulation for RF ablation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1:3222–3228
85. Crezee J, Lagendijk J (1992) Temperature uniformity during hyperthermia: the impact of large vessels. *Physics in Medicine and Biology* 37:1321–1337
86. Pearce JA (2010) Models for thermal damage in tissues: processes and applications. *Crit Rev Biomed Eng* 38:1–20
87. Kroger T, Altrogge I, Preusser T, Pereira PL, Schmidt D, Weihusen A, Peitgen HO (2006) Numerical simulation of radio frequency ablation with state dependent material parameters in three space dimensions. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 9:380–388
88. Rieder C, Kroeger T, Schumann C, Hahn HK (2011) GPU-based Real-Time Approximation of the Ablation Zone for Radiofrequency Ablation. *IEEE Trans Vis Comput Graph* 17:1812–1821



## 6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mir auf meinem akademischen Weg zur Seite gestanden haben und damit zum Gelingen dieser Habilitation beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Heinz-Johannes Buhr, der mich über all die Jahre unterstützt hat. Als mein Chef hat er mich chirurgisch geprägt, war für mich jederzeit ansprechbar und eine große Hilfe in schwierigen Situationen. Als steter Ansporn hat er meine wissenschaftliche Arbeit erst ermöglicht und mir gezeigt, dass es immer weiter geht. Herrn Prof. Dr. Martin Kreis danke ich herzlich für den sehr guten klinischen Einstieg und die Unterstützung der Habilitation.

Herr Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer hat die Anregung zu dem Projekt gegeben, welches dieser Arbeit zugrunde liegt. Er war eine wesentliche organisatorische Hilfe und hat mir eine freie wissenschaftliche Entfaltung ermöglicht. Nicht zuletzt hat er mir stets sein Vertrauen in meine Fähigkeiten ausgedrückt, was eine wesentliche mentale Unterstützung war und noch immer ist. Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Jörg-Peter Ritz, der die Arbeitsgruppe in-situ-Ablation über viele Jahre geleitet hat und dieses Projekt geprägt hat. Besonders danke ich auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Frericks. Wir haben viele gemeinsame Tage und Nächte mit Arbeiten mit diesem Projekt verbracht. Mit seiner ruhigen und aufmunternden Art ist er Freund und Kooperationspartner.

Herzlich danken möchte ich auch den Mitarbeitern unseres Kooperationspartners Fraunhofer MEVIS. Prof. Dr. Heinz-Otto Peitgen hat das Projekt jederzeit unterstützt und war mit seiner zuvorkommenden Art ein hervorragender Partner. Andrea Schenk, Prof. Dr. Tim Kröger, Christian Rieder und Dr. Hanne Tiesler haben intensiv mit uns zusammengearbeitet und gemeinsam neue Ideen entwickelt. Herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. André Roggan, Herrn Dr. Thomas Stein und Frau Verena Knappe, die immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatten und uns tatkräftig unterstützt haben, sowie unserer langjährigen MTA Frau Steffi Valdeig.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen chirurgischen Kolleginnen und Kollegen, sowie unseren Doktoranden, die dieses Projekt begleitet und unterstützt haben. Darüber hinaus bedanke ich mich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, die das Projekt seit 2002 kontinuierlich gefördert hat.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Mein Vater hat mich mit seiner freien Denkweise früh geprägt. Er konnte den Weg leider nicht erleben, aber er hätte sicherlich große Freude daran gehabt. Meine Mutter hat mich mit Ihrer positiven Lebenseinstellung geprägt und mir mit zahlreichen physischen und mentalen Care-Paketen geholfen. Meine Familie hat auch die Schwierigkeiten auf dem Weg erlebt und mich stets unterstützt.

## 7. Erklärung

§ 4 Abs 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften, sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 03. Dezember 2012

Dr. med. Kai S. Lehmann