

1 Einleitung

In der Leber finden sich primäre und sekundäre maligne Tumore. Unter den primären Lebertumoren sind die hepatozellulären Karzinome die häufigsten. Sie treten vorwiegend in Asien und Afrika auf. In Mitteleuropa sind jedoch Sekundärtumore weitaus häufiger anzutreffen. Insbesondere das kolorektale Karzinom ist in Deutschland mit einer Inzidenz von 25 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohnern und Jahr das häufigste Karzinom des Gastrointestinaltraktes und das zweit häufigste des Mannes überhaupt [70]. Die Hälfte der Patienten mit einem solchen Primärtumor entwickeln im weiteren Verlauf Lebermetastasen [25, 29, 66, 88]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primärtumors im Darm zeigen 10 – 15 % der Patienten bereits Lebermetastasen. Nach Resektion eines kolorektalen Karzinoms entwickeln 10 – 15 % der Patienten innerhalb der folgenden 2 Jahre Lebermetastasen. Die mittlere Überlebenszeit bei unbehandelten Lebermetastasen beträgt 9,6 Monate [53].

Zur Behandlung von malignen Lebertumoren kommen die chirurgische Resektion, als bisher einzige kurative Behandlungsmethode, und verschiedene palliative Therapiemethoden zur Anwendung. Unter Berücksichtigung prognoserelevanter Faktoren kommen jedoch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung maximal 30 % der Patienten für eine chirurgische Resektionsbehandlung in Frage [1, 39, 43, 45, 75]. Nach Stangl et al. sind prognoserelevante Faktoren für den Spontanverlauf von Lebermetastasen der prozentuale Anteil vom Tumor am Lebergesamtvolumen (<25 % oder >25 %), der Differenzierungsgrad des Primärtumors (G I oder G III), das Vorliegen extrahepatischer Tumormanifestation und der Befall metastatischer mesenterialer Lymphknoten [85]. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach chirurgischer Resektion kolorektaler Lebermetastasen beträgt 20 – 40% [2, 13, 28, 40, 71, 75, 86] bei einer durchschnittlichen Operationsletalität von 3 – 5 % [71, 75].

Aber nur 10 – 20 % aller Patienten mit Lebermetastasen, ausgehend von einem kolorektalen Karzinom, sind resezierbar [85]. Bei den übrigen Betroffenen liegen die Metastasen zu ungünstig, um restlos entfernt werden zu können oder der Allgemeinzustand des Patienten lässt einen größeren Eingriff nicht zu.

In diesen Fällen, wenn also keine chirurgische Metastasenresektion möglich ist, muss auf alternative, leider nur palliative Therapiemethoden zurückgegriffen werden. Diese sind:

- Chemotherapie
- Kryochirurgie
- Perkutane Alkoholinstillation
- Desarterialisierung der Leber
- Arterielle Embolisation oder Chemoembolisation
- Hyperthermie

Neben der *systemischen Chemotherapie* als therapeutisches Mittel gibt es auch die *locoregionäre Chemotherapie*, bei der ein Katheter in die Arteria hepatica eingelegt wird. Das Chemotherapeutikum gelangt dadurch direkt an den Wirkungsort [53]. Abbildung 1 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei kolorektalen Lebermetastasen im Verhältnis zum zeitlichen Verlauf nach Diagnosestellung. Ein Unterschied zwischen systemischer und regionaler Anwendung der Chemotherapie ist hier nicht zu erkennen. Die Überlebensraten sind höher als bei Nichtbehandlung. Nach einem Jahr leben noch ungefähr 50 % und nach zwei Jahren noch 20 % der Patienten im Vergleich zu 31 % und 8 % bei unbehandelten Patienten [85]. Der chirurgischen Resektion jedoch ist die Chemotherapie klar unterlegen.

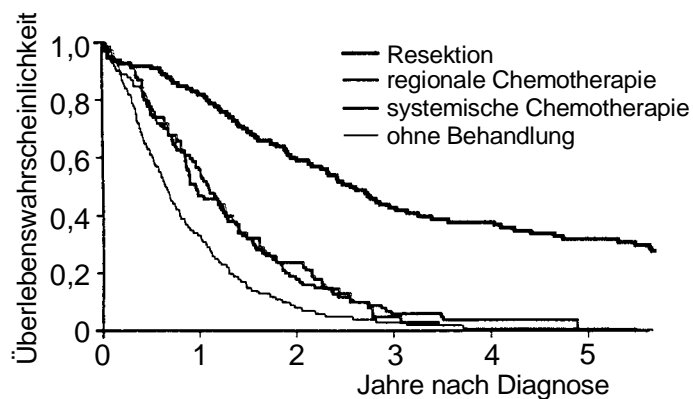


Abb. 1: Überlebenswahrscheinlichkeit bei kolorektalen Lebermetastasen in Abhängigkeit von der Zeit ab Diagnosestellung [85]. Die mittleren zwei Kurven zeigen den Verlauf bei Chemotherapie im Vergleich zur Nichtbehandlung (untere Kurve) und zur chirurgischen Resektion (obere Kurve). Man erkennt, dass die Chemotherapie kurzfristig Erfolge bringt, der Resektion ist sie jedoch deutlich unterlegen.

In der *Kryotherapie* wird flüssiger Stickstoff mit einem Siedepunkt von -196°C appliziert, um die von Metastasen durchsetzten Gewebeabschnitte durch Kälte letal zu schädigen [11, 30].

Die *perkutane Alkoholinstillation* sieht die Alkoholinjektion im Bereich der Metastase vor [4, 54]. Dazu wird durch die Haut mit einer 17,7 cm langen 22 gauge Spinalnadel 95 %iger Ethylalkohol in die Leber appliziert. Je nach Größe des Tumors wird pro Sitzung die Nadel

2 – 3 mal an unterschiedliche Tumorgrenzen positioniert. Die Sitzungen werden 2 – 3 mal pro Woche durchgeführt, um die Therapie mit insgesamt 6 – 10 Behandlungen abzuschließen [83].

Eine weitere Behandlungsmethode ist die *Desarterialisation der Leber* durch Ligatur der Arteria hepatica [7]. Durch eine solche Unterbindung verhindert man die nutritive Versorgung des Tumors. Sie erfolgt fast ausschließlich aus dem arteriellen System, wenn der Tumor eine Größe von 1 cm nicht überschreitet. Da es zur Bildung arterieller Kollateralen über die ligamentäre Aufhängung kommt, wird der Effekt der Minderversorgung wieder aufgehoben [54]. Dieses Verfahren wird mittlerweile durch wirksamere abgelöst.

Bei der *arteriellen Embolisation* wird ein Verschluss der metastasenversorgenden Arterie mit Gelfoam, Ivalon oder Lipiodol vorgenommen. Diese Methode kann häufig durchgeführt werden, dabei wird bei peripher liegender Arterie das gesunde Lebergewebe geschont. Die Kollateralenbildung erfolgt verzögert. Bei der *Chemoembolisation* werden Zytostatika wie Doxorubicin und Cisplatin eingesetzt [10, 54].

Dem Behandlungsprinzip der klassischen *Hyperthermie* liegt eine Temperaturerhöhung auf 42°C und mehr zu Grunde [27, 38]. Faktoren wie pH-Wert und Sauerstoffgehalt bestimmen die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber Wärme. Sind beide Parameter erniedrigt, nimmt die Wärmeempfindlichkeit zu. Tumorgewebe zeigt in Abhängigkeit von Größe, Durchblutung und Wachstumsgeschwindigkeit einen erniedrigten pH-Wert und relative Hypoxie, was zu stärkerer Hitzeempfindlichkeit im Vergleich zu gesundem Gewebe führt. Der zytotoxische Effekt wird von der Dauer der Temperaturerhöhung beeinflusst [8, 56].

Die palliativen Therapieversuche konnten bisher die Prognose der Patienten nicht entscheidend verbessern. Ein neuer, vielleicht sogar kurativer, Ansatz, Lebermetastasen zu bekämpfen, ist die *interstitielle Thermotherapie*. Sie macht sich den Effekt der Temperaturerhöhung zu nutze, nur liegen die erzielten Temperaturen hier deutlich höher.

Durch den gezielten lokalisierten Einsatz von Wärme versucht man nur pathologisches Gewebe zu schädigen, um auch bei nicht resektablen Metastasen den vollständigen Untergang des Tumors zu erreichen. Es handelt sich um ein in-situ-Ablationsverfahren, da der ablatierte Tumorteil im Körper verbleibt [80]. Obwohl auf die eigentliche Entfernung des Tumors verzichtet wird, versucht man so den Erfolgen der Tumorresektion möglichst nahe zu kommen. Ein solcher Eingriff lässt sich auch bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand durchführen, da die Leber durch einfache Punktion erreicht werden kann.

Bei der *laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie (LITT)* wird ein Nd:YAG-Laser (Neodymium-Yttrium-Aluminium-Granat) mit einer Wellenlänge von 1064 nm als Energiequelle benutzt. Die Übertragung des Laserlichts wird durch einen Lichtwellenleiter ermöglicht. Der Kern des Lichtwellenleiters besteht aus Quarzglas, das einen größeren Brechungsindex hat, als der Mantel des Lichtwellenleiters, der ebenfalls aus Quarz besteht. Durch Totalreflexion an der Grenzschicht wird die Ausbreitung der Strahlung in Längsachse der Faser gewährleistet. Die Strahlung wird in Form von Photonen abgegeben, deren Absorption im Gewebe Wärme erzeugt [3]. Mit Hilfe des Lasers können nicht resektable Metastasen zerstört werden. Bisher wurde die Laserfaser durch Punktion der Haut oder direkt bei der Bauchhöhleneröffnung (Laparotomie) platziert. Die Vorteile der laparoskopischen Anwendung der laserinduzierten Thermotherapie, wie die präzisere Platzierung durch Ultraschallkontrolle und geringere Invasivität, konnte in Tierversuchen herausgestellt werden [31].

Den Effekt der Temperaturerhöhung macht sich in ähnlicher Weise auch die *hochfrequenzstrominduzierte Thermotherapie (HFITT)* zu nutze. Hier wird versucht, das metastasierte Gewebe durch Applikation von Hochfrequenzstrom zu koagulieren.

Erste Untersuchungen über die Auswirkung von Hochfrequenzstrom auf biologisches Gewebe unternahm 1888 der Physiker Hertz [41]. Der Ingenieur Tesla entwickelte 1891 einen Hochfrequenzstromgenerator und nahm an, dass sich die HF-Energie auf die Körperoberfläche (Skineffekt) beschränken würde [89]. 1891 – 1896 zeigte der Physiologe und Biologe D'Arsonval in zahlreichen Experimenten an Versuchstieren die Wärmeerzeugung bei hochfrequenter Durchströmung von Geweben [17]. Er beurteilte diese Wärmeerzeugung als lästige Nebenerscheinung („une sensation de chaleur désagréable“) [16]. Er experimentierte zunächst mit kurzen Wellenlängen, dann mit Wellenlängen von bis zu 600 m. 1897 wurde der Begriff „Diathermie d'Arsonvalisation“ von Bordier eingeführt [9]. Aber erst ein Jahr später empfahl von Zeyneck diese Gewebeerwärmung therapeutisch zu nutzen [49]. Nernst widerlegte die Tesla-Theorie, er beschrieb die Stromleitung bei Hochfrequenz durch die Ionenverschiebbarkeit im hochfrequenten Wechselfeld [63]. Er bestätigte die Abnahme der Reizwirkung mit der Frequenz. Gildemeister formulierte, dass für Frequenzen von >200 kHz keine Erregbarkeit der Gefühls- und Muskelnerven zu erwarten wäre [32]. 1901 nahmen Bordier und Lecomté Untersuchungen zur HF-Durchströmung mit resultierender Erwärmung bei Versuchstieren vor. Nagelschmidt demonstrierte 1907 die Wärmewirkung von Hochfrequenzströmen am lebenden Menschen [61]; er bezeichnete die HF-Behandlung als „Elektrotransthermie“ [62]. Hieraus entwickelte sich der Begriff „Diathermie“ in Deutschland, in den USA und England „diathermy“ für HF-Wärmeverfahren. In Frankreich setzte sich der von Delherm und Laquerrière geprägte Begriff der „Endothermie“ durch [18]. 1908 setzten von Zeyneck et al. [96] den Poulsen-Lichtbogen ein, zur Erzeugung ungedämpfter HF-Schwingungen. Damit

ergab sich jedoch das Problem des unregelmäßigen Brennens. Der Lichtbogen wurde durch die Einführung des ersten Diathermieapparates mit Löschfunkenstrecke [50] abgelöst. 1907 – 1910 begannen Doyen [23] und Czerny [15] die klinische Entwicklung eines Elektrokoagulationsverfahrens mit Löschfunkengeneratoren. Doyen [24] berichtete 1909 erstmals über die Zerstörung bösartiger Tumoren unter Verwendung eines zweipoligen Verfahrens; er nannte es „Voltaisation bipolaire“ [23], wobei er die Gewebeerstörung erstmals als „Electrocoagulation“ bezeichnete. Czerny nannte sie „elektrische Thermokaustik“. In den folgenden Jahren versuchten insbesondere Nagelschmidt [61] und Czerny [15] die Elektrochirurgie zu verbreiten. Beer schlug die Anwendung der Elektrokoagulation in der Urologie vor. Ihm gelang 1912 die Koagulation von Papillomen in der Blase auf endovesikalem Weg [5, 6]. Nach 1918 wurde die Elektrokoagulation zur Therapie des Oberkiefer- und Wangenkarzinoms eingesetzt. Weitere Verbreitung der Elektrokoagulation erfolgte durch Dyroff, Wucherpfennig, von Seemen [82], Heymann [42], Kirschner und Keysser [46].

Durch den ersten Einsatz eines Gerätes mit Elektronenröhre [95] für die Elektrotomie [94] erfuhr die HF-Technik in der Medizin 1924 eine Wiedergeburt [60]. In den USA begann nach 1926 Schereschewski mit medizinischen Untersuchungen bei 10 MHz [76]. Neue Geräte ermöglichten 1928 Cushing erste elektrochirurgische Anwendungen in der Neurochirurgie [14]. In Deutschland führte 1928 Schliephake erste Behandlungen im Kondensatorfeld bei 75 – 100 MHz durch [77]. Auch Hosmer [44], Christie und Loomis [12] arbeiteten an demselben Problem, als Esau [26] im gleichen Jahr sein Patent anmeldete. Weitere Versuche zur biologischen Wirksamkeit des Kurzwellenfeldes durch Schliephake folgten [78, 79]. Etwa 1937 führte Krusen [48] die Mikrowellenerwärmung „microwave diathermy“ in den USA ein.

Höhere Frequenzen konnten nun nur noch durch Entwicklung geeigneter HF-Generatoren erzielt werden:

1938 wurde die erste Magnetronröhre mit einer Ausgangsleistung von 2 – 3 Watt [37] entwickelt, im selben Jahr wurden 20 Watt erzielt und 100 Watt in Aussicht gestellt. In Deutschland wurden nach 1938 Hochleistungs-HF-Generatoren mit Leistungen von bis zu 800 Watt bei Frequenzen von über 300 MHz erprobt [47], die auf Entwicklungen von Osswald [65] zurückgingen. Nach 1945 standen die ersten 2,45 GHz-Generatoren mit Leistungen bis 125 Watt zur Verfügung.

1960 – 1966 führten Lehmann et al. [51, 52] und Guy et al. [36] experimentelle Versuche durch, die die Annahme von Schwan [81] bestätigten, dass bei Frequenzen von 900 MHz und darunter eine geeignetere Wärmeverteilung im Körper vorherrschen sollte als bei 2,45 GHz.

In neuerer Zeit beschäftigten sich McGahan et al. [57 – 59], Goldberg et al. [33, 34] und Sanchez et al. [74] mit experimentellen Versuchen bezüglich der Gewebeablation durch Hochfrequenzstrom. Von 1989 bis 1992 behandelte Rossi et al. [72] mit HF-Strom erstmalig Patienten mit hepatocellulärem Karzinom.

Hochfrequenzstrom umfasst in der Regel ein Frequenzband von 10 kHz bis 300 GHz. Man unterscheidet je nach Frequenz verschiedene HF-Therapieverfahren:

- Langwellendiathermie: Frequenz: 200 kHz – 3 MHz (Wellenlänge: 100 – 1500 m),
- Kurzwellentherapie: Frequenz: 10 – 75 MHz (Wellenlänge: 4 – 30 m),
- Mikrowellenbestrahlung: Frequenz: 300 MHz – 300 GHz (Wellenlänge: 1 mm – 1 m) [68].

Im Frequenzbereich zwischen 300 kHz und 2 MHz bleibt eine schädigende Reizwirkung für den menschlichen Organismus aus, deshalb wird in der hochfrequenzstrominduzierten interstitiellen Thermotherapie Wechselstrom von 500 kHz angewendet [67].

Analog zur laserinduzierten Thermotherapie (LITT) kann bei der Applikation von Hochfrequenzstrom eine in-situ-Ablation des Lebertumors erfolgen. Der Tumor wird zerstört und die entstehenden Nekrosen werden unter Narbenbildung abgebaut.

Wird biologisches Gewebe von einem elektrischen Strom durchflossen, entsteht nach dem Jouleschen Gesetz Wärme. Die Wärmemenge ist abhängig vom spezifischen Widerstand des Gewebes und von der Stromdichte. Die größte Stromdichte tritt immer in unmittelbarer Nähe der Elektroden auf, sodass auch dort die stärkste Erwärmung entsteht.

Schon ab einer Temperatur von über 49°C können erste irreversible Gewebeveränderungen entstehen. Das zytoplasmatische Eiweiß denaturiert, Wasserstoff- und Disulfidbrücken werden aufgesprengt. Ab einer Temperatur von 60 – 70°C setzt die eigentliche Koagulation ein. Diese ist makroskopisch durch Gelbfärbung und Schrumpfung des geschädigten Gewebes sichtbar. Bei einem schnellen Temperaturanstieg auf 100°C wird der Verdampfungsprozess beschleunigt und die Zelle kann den steigenden Druck nicht mehr durch Diffusionsvorgänge ausgleichen. Der intrazelluläre Druck steigt so weit an, bis die Zelle explosionsartig zerreißt und sich das Gewebe dabei trennt. Bei Temperaturen von 200°C karbonisiert das Gewebe. Dieser Effekt soll vermieden werden, da die karbonisierte Gewebeschicht wärmeisolierend wirkt und die Wärmeausdehnung ins umliegende Gewebe verhindert wird [21].

Die Anwendungsgebiete der HF-Technik in der Chirurgie und Mikrochirurgie sind:

- Elektrotomie (Schneiden von Gewebe),
- Koagulation (Blutstillung durch Gerinnung, Verkochung von benignem oder malignem Gewebe),
- Desikkation (Austrocknung von Gewebebereichen) und
- Fulguration (Verschorfung der Gewebeoberfläche durch Funkenüberschläge).

Schneideelektroden (Nadel-, Messer-, Spatel-, Schlingen- und Hakenelektroden, Papillotome und Polypektomieschlingen) finden in der Elektrotomie Anwendung. Kugel- und Plattenelek-

troden sind Koagulationselektroden. Pinzetten und Zangen können ebenfalls zur Koagulation eingesetzt werden. Zur Desikkation eignen sich sogenannte Stich- und Tastelektroden [21].

Hochfrequenzstrom wird in der heutigen Medizin hauptsächlich in monopolarer, vereinzelt in bipolarer Technik appliziert.

Bei der *monopolaren HF-Technik* wird die Aktivelektrode direkt im Operationsgebiet eingesetzt. Der Strom fließt von seinem Wirkort durch den Patienten zur Neutralelektrode (Abbildung 2).

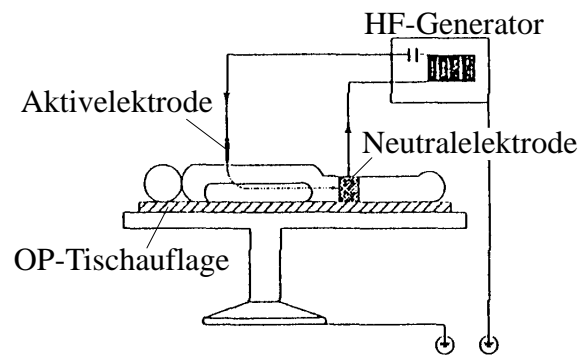


Abb. 2: Schematische Darstellung des Hochfrequenzstromflusses bei monopolarer Anwendung [21].

Der Prototyp einer monopolaren Hochfrequenzstrom-Sonde von Reidenbach et al. [69] und die durch sie erzeugte Koagulationsnekrose sind in Abbildung 3 zu sehen. Die Besonderheit liegt im variablen Durchmesser der Aktivelektrode. Die obere Sonde stellt sich im ausgefahrenen Zustand der 4 angelöteten Stahlbänder dar, die die Sonde körbchenförmig in ihrem Durchmesser auf 4,5 mm vergrößern. Die untere Sonde zeigt den kleinsten Durchmesser von 2 mm, um ein problemloses Einführen der Elektrode zu ermöglichen.

Nach der Platzierung der Sonde ermöglicht ein Zugdraht die Veränderung des Sondendurchmessers. Diese Vergrößerung zieht bei der HF-Applikation eine Vergrößerung des Koagulationsvolumens nach sich. Deutlich sind applikatorbedingte Gewebedestruktionen zu erkennen.

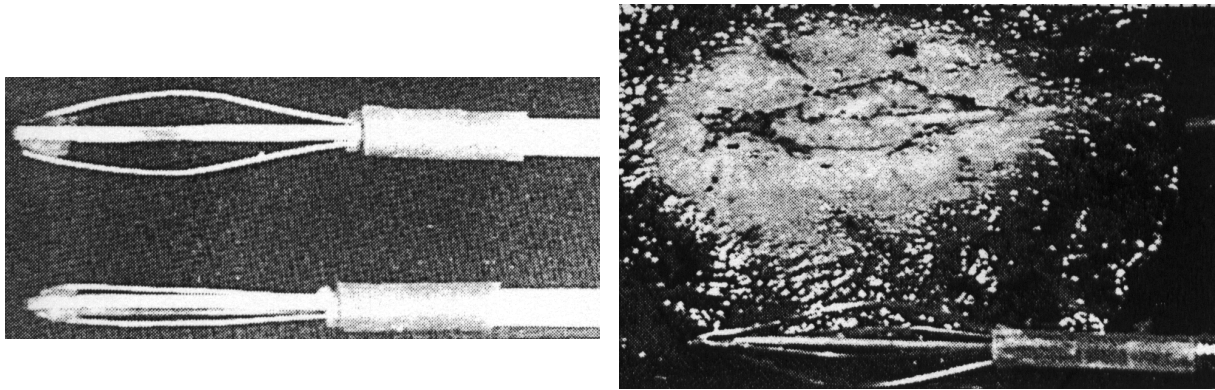


Abb. 3: Prototyp eines monopolaren Applikators und das Ergebnis seiner Anwendung [69].

In der Praxis zeigen sich jedoch folgende Probleme:

- Verklebung von Gewebe an den Elektroden, sodass der Applikator nach der Anwendung nur schlecht entfernt werden kann und
- erschwerte Handhabung, da das Aufspreizen des Körbchens in derbem Gewebe nur mit großem Kraftaufwand möglich ist.

Die Risiken der monopolaren Technik sind:

- thermischen Schädigungen des Gewebes auf dem Weg des Stromes von der aktiven zur neutralen Elektrode, da hohe Stromdichten generell an anatomischen Engpässen (viel Knochen, wenig leitendes Fleisch) auftreten können,
- Verbrennungen an der Neutralelektrode (auch wenn diese korrekt angelegt ist) da lange Applikationszeiten mit höheren Leistungen zu Komplikationen führen können und
- Verbrennungen des Anwenders durch kapazitive Leckströme trotz Isolierung durch die OP-Handschuhe [91].

Geeigneter erscheint die Anwendung der *bipolaren Technik*. Hier wird der Stromfluss auf das Anwendungsgebiet begrenzt, das Anlegen einer Neutralelektrode am Patienten wird überflüssig (Abbildung 4). Ein Beispiel für die medizinische Anwendung der bipolaren Technik ist die Nutzung von Koagulationspinzetten zur Blutstillung. Hier fließt der Strom nur zwischen den beiden Branchen der Pinzette. Auch in der laparoskopischen Chirurgie werden bipolare Koagulationszangen eingesetzt und die Stich- und Tastelektroden zur Desikkation sind meist bipolar aufgebaut.

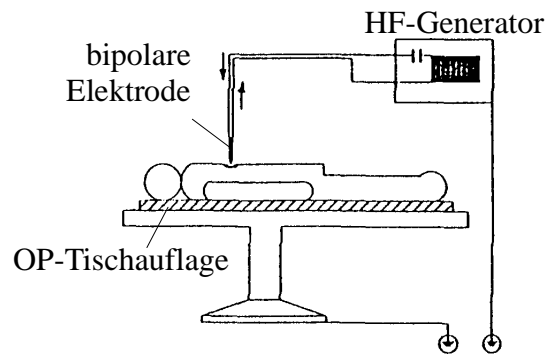


Abb. 4: Schematische Darstellung des Hochfrequenzstromflusses bei bipolarer Anwendung [21].

Um die Stärken der bipolaren Technik nutzen zu können, bestand Bedarf an einer geeigneten bipolaren Hochfrequenzstromelektrode, die interstitiell die Koagulation eines möglichst großen Gewebevolumentums ermöglichen sollte.

Ein solcher Applikator wurde im Institut für Medizinische/Technische Physik und Lasermedizin des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin in Zusammenarbeit mit der Laser- und Medizin-Technologie gGmbH, Berlin (LMTB) zum Einsatz in der hochfrequenzstrominduzierten Thermotherapie (HFITT) entwickelt.

1.1 Fragestellung

Hauptthema dieser Arbeit war die Erprobung dieses neu entwickelten Applikatorsystems. In einem ex-vivo-Modell sollten folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Lassen sich mit diesem koaxial aufgebauten, bipolaren Hochfrequenzstrom-Applikator reproduzierbare, klinisch relevante Läsionsvolumina induzieren?
- Wie stellen sich die durch diesen Applikator erzeugten Läsionen makroskopisch, mikroskopisch und histologisch dar?
- Welche sind die optimalen Leistungseinstellungen und Applikationszeiten beim Einsatz verschiedener Nadelstärken?
- Besteht ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen applizierter Energie und Ausmaß der Gewebeschädigung?
- Abschließend sollten die erhaltenen Ergebnisse im Hinblick auf den Einsatz zur Therapie von Lebermetastasen diskutiert werden und mit der laserinduzierten interstitiellen Thermotherapie verglichen werden.