

## 4 Diskussion

In Deutschland ist das kolorektale Karzinom das häufigste Karzinom des Gastrointestinaltraktes. Die Prognose des Patienten wird durch das Vorhandensein von Lebermetastasen bestimmt. Bei bis zu 70 % der Patienten kann nach dem Tod eine Lebermetastasierung nachgewiesen werden. In ungefähr 10 % der Fälle bleibt die Metastasierung auf die Leber beschränkt.

Die chirurgische Resektion ist bisher die einzige kurative Therapie, da aber nur 30 % der Patienten dieser Behandlungsmethode zugeführt werden können, stellt sich die Forderung nach neuen Behandlungskonzepten.

Die schon zu Beginn dieses Jahrhunderts beschriebene Elektrokoagulation konnte durch die Entwicklung leistungsstarker Generatoren und verschiedener Applikatoren verbessert werden. Solbiati [84] konnte den erfolgreichen Einsatz von hochfrequentem Strom in monopolarer Technik zur Therapie von Lebermetastasen zeigen. Effizientere Ergebnisse werden bei Einsatz der bipolaren Technik erwartet.

Um eine spätere Anwendung der hochfrequenzstrominduzierten interstitiellen Thermotherapie (HFITT) am Menschen als Alternative zur etablierten Laserapplikation zu ermöglichen, wurde in dieser Arbeit ein neuartiger bipolarer HF-Applikator erprobt.

Mit der in dieser Arbeit verwendeten Gerätschaft hat sich gezeigt, dass die eingestellte Leistung gegenüber der tatsächlichen um etwa 2 Watt differiert. Außerdem hat der Zustand des Gewebes Einfluss auf die Dauer der Messung. Deshalb muss bei einem klinischen Einsatz beachtet werden, dass bei perfundiertem Gewebe die Leistungseinstellungen voraussichtlich höher zu wählen sind.

Bei einigen Messungen wurden während der Applikation Veränderungen der registrierten Parameter direkt an den Anzeigeelementen beobachtet. Ab einem bestimmten Zeitpunkt nahm der Gewebewiderstand sprunghaft zu und die zugeführte Leistung reziprok dazu ab, was als Leistungseinbruch beschrieben wurde. Dieser sprunghafte Abfall der Leistung lässt sich damit erklären, dass durch die Wärmeentwicklung die Gewebeflüssigkeit in unmittelbarer Nähe der Elektroden vollständig verdampft ist. Die Flüssigkeit spielt nämlich bei dieser Methode eine wichtige Rolle. Sie enthält unter anderem Ionen, die einem elektrischen Feld ausgesetzt werden. Da es sich um hochfrequenten Wechselstrom handelt, bei dem in kurzen Abständen die Vorzeichen wechseln, werden diese Ionen hin- und herbewegt. Dadurch entsteht durch Reibung Wärme im Gewebe. Ist diese Wärme nun so groß, dass das Wasser vollständig verdampft, so kann keine Reibung mehr erzeugt werden und damit auch keine weitere Wärme. Es kann kein Strom mehr fließen und es kommt zum Leistungseinbruch. Dadurch

wird der Koagulationsvorgang unterbunden. Der Zeitpunkt des Abbruchs ist nicht vorhersehbar, da Inhomogenitäten des Lebergewebes, wie zum Beispiel auf Grund von Lebervenen unterschiedlichen Kalibers in direkter Nachbarschaft zur Nadel und zur Koagulationszone, auftreten.

Auch die leichten Streuungen in Gesamtenergie (Dosis) und Volumen (Wirkung) lassen sich auf diese Inhomogenitäten zurückführen.

Auch die fehlende Perfusion bei diesen ex-vivo-Versuchen sollte nicht unerwähnt bleiben, denn sie wird sicherlich einen nicht geringen Einfluss auf den Zeitpunkt eines Leistungseinbruchs haben. Andererseits schützen diese Leistungseinbrüche vor Überdosierung. Karbonisation des Lebergewebes wird dadurch verhindert.

#### **4.1 Zielsetzung**

Hauptthema dieser Arbeit war die Erprobung eines speziellen Applikatorsystems für die hochfrequenzstrominduzierte Thermotheapie, welches 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) entwickelt wurde.

In einem ex-vivo-Modell sollten folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Lassen sich mit diesem koaxial aufgebauten, biploaren 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 Thermotheapie verglichen werden.

Als Modell wurde Schweineleber verwendet, da sie im Aufbau der menschlichen Leber sehr ähnlich ist.

Im folgenden werden die Fragestellungen anhand der erzielten Ergebnisse einzeln diskutiert:

## **4.2 Hochfrequenzstrominduzierte Läsionsvolumina**

Das Ziel der hochfrequenzstrominduzierten interstitiellen Thermoerapie als in-situ-Abblationsmethode ist die homogene Zufuhr von Wärme (Energie) in ein bestimmtes Gewebevolumen, sodass uniforme und reproduzierbare Gewebeveränderungen entstehen. Das umliegende Gewebe soll von irreversiblen Veränderungen ausgespart bleiben. Die koaxiale Elektrodenanordnung ermöglicht eine elektrische Feldverteilung, die mit dem Wärmetransport im Gewebe letztendlich zu ellipsoiden oder sogar sphärischen Nekrosen führt. Mit der in der HF-Chirurgie häufig anzutreffenden parallelen Elektrodenanordnung hingegen wären nicht nur zwei Einstichstellen pro Applikation notwendig, sondern auch keine Nekrosenformen erzielbar, die der meist sphärischen Form eines Tumors ähnlich sind.

Die Auswertung der ex-vivo Versuchsreihen zeigt, dass sich mittels Hochfrequenzstrom reproduzierbare, charakteristische Gewebeveränderungen induzieren lassen, sofern die Leistungseinstellungen und die Applikationszeiten so vorgenommen werden, dass es nicht zu vorzeitigen Leistungseinbrüchen kommt. Die Grenze, oberhalb derer diese Koagulationsabbrüche zu beobachten sind, wird durch die Geometrie der HF-Nadel und die Perfusion des Gewebes bestimmt. Es lassen sich Koagulationsvolumina erzielen, die in einer möglichen klinischen Anwendung der interstitiellen Thermoerapie durch HF-Strom auch die Behandlung von ausgehenderen Lebermetastasen ermöglichen. Die Gewebeveränderungen stellten sich als ellipsoide Läsionen dar (Abbildung 12).

## **4.3 Makroskopische und mikroskopische Darstellung der Läsionen**

Nach jeder Hochfrequenzstromapplikation wurde das Lebergewebe entlang des nadelförmigen Applikators präpariert. Durch Einwirkung des Hochfrequenzstroms verfärbte sich das Lebergewebe um den Einstichkanal der HF-Nadel herum gelb. Die durch Wärme induzierten Koagulationszonen ließen sich deutlich von scheinbar ungeschädigtem Lebergewebe abgrenzen.

Zur Gewinnung der mikroskopischen Präparate wurden im Grenzbereich geschädigtes/gesundes Lebergewebe Proben sowohl geschnitten als auch gestanzt, um präparationsbedingte Schädigungen des Lebergewebes auszuschließen. Riefen im Schnitt, die vom Messer stam-

men könnten, waren wenn überhaupt, bei beiden Techniken zu beobachten. Die Schnitte der verschiedenen Methoden zeigten nach Hämatoxylin-Eosin-Anfärbung schon bei Betrachtung mit bloßem Auge eine Zone, in der sich der Farbstoff anreicherte. Der übrige Bereich färbte sich zwar noch an, aber mit deutlich geringerer Farbintensität. Hier wurden ganze Gewebeabschnitte durch mechanische Beanspruchung beim Färbe- und Spülvorgang herausgelöst, was sich nur durch eine zuvor stattgefundenene Schädigung dieser Zellbereiche erklären läßt. Je größer die Schädigung des Gewebes, desto durchsichtiger zeigt sich das Präparat. Die am stärksten geschädigten Bereiche lagen dem Applikator am nächsten.

Bei der mikroskopischen Betrachtung der Schnittpräparate, die mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt wurden, erkennt man deutliche Unterschiede zwischen unbehandeltem Lebergewebe (Abbildung 15) und jenem, welches der Hochfrequenzstrom-Anwendung ausgesetzt war (Abbildung 16). Die Wärmeeinwirkung der Hochfrequenzstrom-Anwendung führte zum Verdampfen der Zellflüssigkeit mit nachfolgender Schrumpfung der Hepatozyten. Hier zeigt das Gewebes durch Zusammenlagerung der Zellverbände eine dunklere Färbung. Die teilweise zerissenen Strukturen lassen ein explosionsartiges Verdampfen der Zellflüssigkeit annehmen. Es zeigen sich stark erweiterte Lebersinusoide und deformierte Periportalfelder, deren Gefäße nicht mehr zu differenzieren sind. Die dazwischen fehlenden Parenchymareale sind nekrotische Anteile, die beim Fixieren und Färben aus ihrem Zellverband gelöst wurden. Die Hitze einwirkung schädigt demnach Strukturen, die zur Ernährung und zu Transportvorgänge gebraucht werden. Der Ablauf von Stoffwechselprozessen innerhalb des geschädigten Areal ist somit unterbunden.

Mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Schnittpräparate wiesen auf eine Zellschädigung innerhalb des wärmebehandelten Areal hin, lassen aber keine Abgrenzung zwischen vitalem und irreversibel geschädigtem Bereich zu. Dies gelang mit dem enzymhistochemischen Nachweis der NADH-Reduktase mit p-Nitrotetrazoliumblau. Vitales Gewebe färbte sich blau, geschädigtes blieb auf Grund der fehlenden Enzymaktivität ungefärbt (Abbildungen 17 und 18). Ähnliche Ergebnisse fanden Neumann et al. [64], die die Einwirkung von Laserlicht auf menschliche Haut untersuchten.

Die lichtmikroskopische Beurteilung der histologischen Schnittpräparate zeigte bei höherer Vergrößerung eine deutliche Übereinanderlagerung von destruierten Gewebeanteilen und das Fehlen eines systematischen Gewebeaufbaus (Abbildung 18). In geringerer Vergrößerung zeigte sich regelgerecht aufgebautes Lebergewebe, das ungefärbt bleibt (Abbildung 19). In diesen Bereichen funktionierte das Diaphorase-Enzymsystem nicht mehr. Die Zelle ist tot, obwohl sie äußerlich intakt scheint.

Mit dem enzymhistochemischen Nachweis der NADH-Reduktase läßt sich also ein größerer Schaden im Lebergewebe darstellen, als die makroskopische Betrachtung vermuten läßt. Mit dem Fehlen des Farbstoffes wurde eine Schädigung der Hepatozyten auch in morphologisch

unverändertem Lebergewebe nachgewiesen. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei den mit Hämatoxilin-Eosin gefärbten Präparaten die zerstörerische Wirkung des Hochfrequenzstroms nur durch morphologische Destruktionen des Gewebes.

#### 4.4 Optimale Einstellungen beim Einsatz verschiedener HF-Nadeln

Die Messreihen eines HF-Applikators mit einer Länge von 32 mm und einem Durchmesser von 2 mm wurden von 4 Watt bis 9 Watt für die Dauer von 10 Minuten durchgeführt. In der grafischen Darstellung der Abhängigkeit der Koagulationsvolumina von der eingestellten Generatorleistung in Abbildung 20 scheint das Volumenoptimum bei 7 Watt zu liegen. In der statistischen Auswertung wurden Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte herangezogen. Dabei fielen die recht hohen Standardabweichungen der Mittelwerte ab einer Generatorleistung von 6 Watt auf. Während der laufenden Messungen konnten ab dieser Leistungseinstellung Leistungseinbrüche beobachtet werden, die zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen führten. Auf Grund dieser Tatsache wurde eine Grenzlinie zwischen 5 Watt und 6 Watt gezogen. Als exploratives Mittel wurde der F-Test in Bezug auf das Volumen ermittelt. Dieser Dispersionstest deutet auf die Grenzwertfestlegung ebenfalls zwischen diesen Leistungsstufen hin. Mit der Berechnung des euklidischen Weges sollte die Streuung eingehender untersucht werden. Dazu wurde ein Mittelwert aus den zwei Dimensionen Volumen und Energie für die Häufung bei jeder Leistungsstufe errechnet und der Abstand jeder Messung zur Häufung ermittelt. Es zeigt sich, dass bei der Leistungseinstellung von 6 Watt eine sprunghafte Zunahme von Ausreißern festzustellen ist. Die Grenzziehung zwischen 5 Watt und 6 Watt wird dadurch bestätigt.

Man kann also bei Verwendung der 2 mm-HF-Nadel und einer vorgegebenen Applikationsdauer von 10 Minuten nur die Messergebnisse der Leistungsstufen 4 und 5 Watt als aussagekräftig gelten lassen. Damit lassen sich mittlere Volumina von  $2200 \text{ mm}^3$  bis  $3200 \text{ mm}^3$  erzielen.

Ein HF-Applikator mit 38 mm Länge und 3 mm Durchmesser wurde mit Applikationszeiten von 5 und 10 Minuten getestet. Die bei einer Applikationsdauer von 5 Minuten erhaltenen mittleren Volumina lagen bei den Generatoreinstellungen von 9 bis 12 Watt in einer Größenordnung von  $3900 \text{ mm}^3$  bis  $5600 \text{ mm}^3$ . Bei höherer Wattage wurden wie bei der 2 mm-HF-Nadel sprunghafte Abfälle der Leistungseinspeisung beobachtet. Die Folge davon waren nicht reproduzierbare Ergebnisse, die in Volumen und gemessener Gesamtenergie große Streuungen aufwiesen. Die entstandenen Koagulationsvolumina sind durch unterschiedliche Applikationszeiten erzielt worden.

Die Grenzwertfestlegung zwischen 12 und 13 Watt konnte durch Bildung von Gruppenmittelwerten und Standardabweichungen der Mittelwerte bestätigt werden. Der F-Test, auf das Volumen angewendet, brachte keine eindeutige Grenzwertfestlegung, da die Volumina bei 13 Watt trotz der Leistungsabbrüche keinen größeren Ausreißer beinhalteten. Diese Volumina weisen jedoch eine große Streuung der Gesamtenergien auf. Ein F-Test bezüglich der Energie konnte dies bestätigen. Die Grenzlinie zwischen 12 und 13 Watt konnte somit statistisch belegt werden.

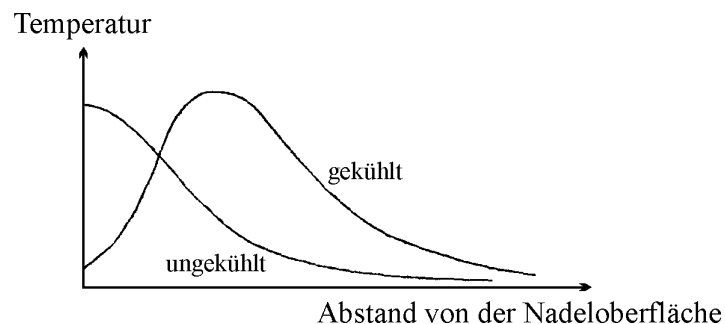
Die Applikationsdauer der 3 mm-HF-Nadel wurde nun auf 10 Minuten erhöht. Die dabei erzielten mittleren Volumina lagen bei den Generatoreinstellungen von 5 bis 9 Watt zwischen  $2600 \text{ mm}^3$  und  $6200 \text{ mm}^3$ . Bis 9 Watt Generatorleistung konnte ein linearer Anstieg des Volumens beobachtet werden. Bei weiterer Leistungserhöhung wurden auch hier Leistungseinbrüche registriert, die keine reproduzierbaren Ergebnisse zur Folge hatten. Verantwortlich war wieder eine zu schnelle und heftige Gewebeerwärmung, die zum Verdampfen der Zellflüssigkeit führte.

Die Anwendung des F-Testes deutete einen signifikanten Unterschied in der Streubreite bezüglich der Volumina und der Gesamtenergien zwischen 9 Watt und 10 Watt an. Auch die Berechnung des euklidischen Weges ergab eine sprunghafte Zunahme des mittleren Abstandes zum Cluster bei einer Leistungseinstellung von 10 Watt. Somit kann zwischen 9 und 10 Watt eine Grenzlinie gezogen werden, unterhalb derer je nach gewünschtem Volumen alle Parameter frei wählbar eingestellt werden können. Man erhält dann reproduzierbare Ergebnisse. Überschreitet man bewusst diese Grenze, so kann man, dem linearen Verlauf entsprechend, trotzdem größere Volumina erhalten, jedoch nur unter der Voraussetzung, dass eine solche Anwendung die volle Applikationszeit übersteht. Eine Überdosierung ist wegen des plötzlich ansteigenden Gewebewiderstandes nach vollständiger Verdampfung der Gewebeflüssigkeit nicht zu befürchten.

Mit heutigen diagnostischen Methoden sind Lebermetastasen von weniger als einem Zentimeter Durchmesser nachweisbar. In Ultraschalluntersuchungen lassen sich Metastasen ab 3 mm Durchmesser darstellen, in der Computertomografie beträgt der sichtbare Durchmesser 5 mm. Auch mit Magnetresonanzuntersuchungen lassen sich Lebermetastasen mit einem Durchmesser kleiner als 1 cm diagnostizieren [92]. Legt man eine Metastase von 3 mm Durchmesser zu Grunde, entspricht dies einem Koagulationsvolumen von  $14 \text{ mm}^3$ . Das Volumen einer 10 mm durchmessenden Metastase beträgt  $524 \text{ mm}^3$  und steigt auf  $4189 \text{ mm}^3$  bei Verdoppelung des Durchmessers. Bei 30 mm Durchmesser beträgt das Volumen schon  $14137 \text{ mm}^3$ . Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zeigen ein maximales Koagulationsvolumen von  $6200 \text{ mm}^3$  und kommen daher für die Behandlung von Lebermetastasen in Frage. Wünschenswert sind

aber auch größere Koagulationsvolumina, weshalb in Vorversuchen ein gekühlter Applikator getestet wurde.

Bei einem solchen gekühlten HF-Applikator werden die Elektroden durch einen geschlossenen Flüssigkeitskreislauf intern gekühlt. Durch Absenkung der Temperatur an der Elektrodenoberfläche wird eine lokale Austrocknung im nahen Gewebe verhindert. Theoretische Überlegungen gehen von einem Temperaturmaximum in einiger Entfernung von der Applikatoroberfläche (Abbildung 29) aus [87]. Dadurch kann mehr Leistung eingespeist werden, wodurch ein größeres Koagulationsvolumen im Gewebe resultiert. Mit einem gekühlten 3 mm-HF-Applikator konnten Koagulationsvolumina von über 25000 mm<sup>3</sup> erzielt werden. Die Applikationsdauer von 10 Minuten wurde auch bei dieser Nadel nicht überschritten. Die günstigste Einstellung lag bei 40 Watt mit einer Flussrate der Kühlflüssigkeit von 40 ml/min.



**Abb. 29:** Temperaturverteilung in Abhängigkeit vom Abstand von der Nadeloberfläche. Beim ungekühlten Applikator liegt das Temperaturmaximum unmittelbar an der Oberfläche der HF-Nadel. Wird der Applikator gekühlt, verschiebt sich das Maximum mehr ins Innere des Lebergewebes. Somit kann ein größeres Koagulationsvolumen erzielt werden [87].

#### 4.5 Gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen applizierter Energie und Koagulationsvolumina

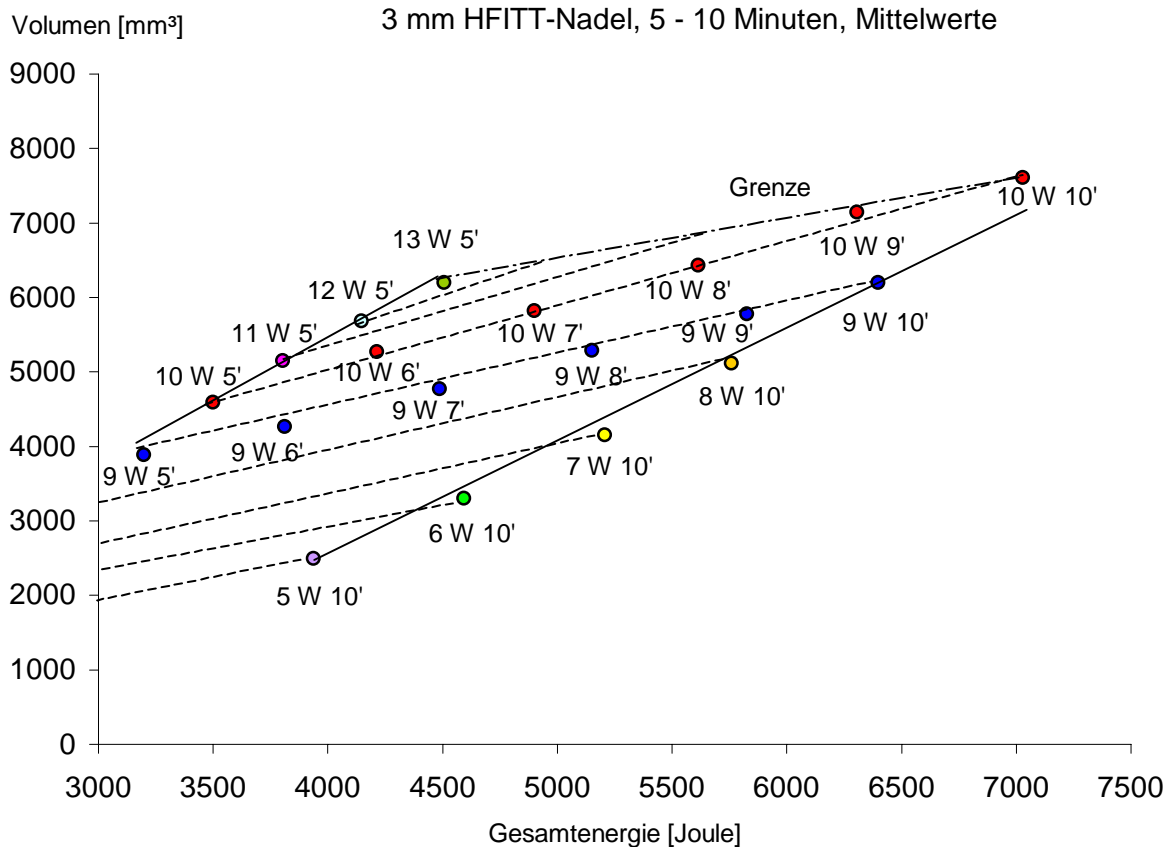
Eine Gesetzmäßigkeit des Volumenzuwachses mit steigender Generatorleistung kann bei der 2 mm-Nadel aus zwei Messpunkten naturgemäß nicht abgeleitet werden. Oberhalb von 5 Watt wurden vorzeitige Abbrüche des Koagulationsvorgangs beobachtet; Einstellungen mit geringerer Leistung waren nicht möglich, da die wählbaren Leistungsstufen am Generator erst

bei 4 Watt begannen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass bei dünnen Nadeln die Unterschreitung des Siedepunktes der Gewebeflüssigkeit nur schwer einzuhalten ist und die Koagulationstiefe bei geringeren Elektrodenabmessungen abnimmt [90]. Dadurch sind die erzielbaren Koagulationsvolumina relativ klein. Aus diesem Grund wurde auf eine Verkürzung der Applikationszeit bei diesem Nadeldurchmesser verzichtet.

Bei Anwendung der 3 mm-HF-Nadel zeigt sich bei einer Applikationsdauer von 5 Minuten eine lineare Zunahme der mittleren Koagulationsvolumina mit steigender Generatorleistung (Abbildung 24). Die Volumina steigen pro Watt um ungefähr  $500 \text{ mm}^3$ . Auch bei einer Applikationszeit von 10 Minuten erhält man einen annähernd linearen Zusammenhang zwischen Koagulationsvolumina und steigender Leistung (Abbildung 27). In grober Näherung steigt das Volumen pro Watt um  $1000 \text{ mm}^3$ .

Weitere Messungen wurden mit steigender Applikationsdauer durchgeführt, um den Einfluss der Zeit auf die Volumengröße bei gleicher Generatorleistung zu ermitteln. Die Messreihen beschreiben den Größenzuwachs pro Minute und wurden für Leistungen von 9 Watt und 10 Watt durchgeführt. Beide Leistungsstufen zeigen auch hier einen linearen Anstieg des mittleren Koagulationsvolumens. Die Größe der Koagulationsvolumina wird demnach von der Zeit und der eingestellten Leistung bestimmt. Trägt man alle ermittelten Werte in einem Diagramm auf, wie in Abbildung 30, in dem das Koagulationsvolumen in Abhängigkeit von der Gesamtenergie aufgetragen ist, und kennzeichnet die jeweils zusammen gehörenden Messreihen mit Angabe der Zeit-Leistungs-Parameter, so erhält man ein Schema, aus dem sich die Volumengrößen ablesen lassen. Dies gilt jedoch nur in der Größenordnung der reproduzierbaren Ergebnisse. Die Werte, bei denen Leistungseinbrüche und damit verbunden Koagulationsabbrüche ermittelt werden konnten, werden als Grenzwerte für dieses Schema angegeben. Wird diese Grenze überschritten, kann keine Reproduzierbarkeit gesichert werden.





**Abb. 30:** Mittlere Koagulationsvolumina in Relation zu Gesamtenergie und Zeit. Die Applikationszeiten der 3 mm-HF-Nadel betragen 5 – 10 Minuten. Steigende Wattzahlen bei gleicher Applikationszeit sind mit durchgezogenen Linien verbunden, gleiche Wattzahlen bei steigender Applikationsdauer sind mit gestrichelten Linien gekennzeichnet. Oberhalb einer mit der Punkt-Strich-Linie angedeuteten Grenze sind infolge von Abbrüchen keine reproduzierbaren Messungen mehr möglich.

Betrachtet man in Abbildung 30 zum Beispiel die Gesamtenergie der Einstellung 13 Watt 5 Minuten, so bemerkt man, dass sie einen annähernd gleich großen Betrag erzielt wie die der Einstellung 6 Watt 10 Minuten. Auffällig ist jedoch der große Volumenunterschied. Bei etwa gleicher Gesamtenergie erreicht man in diesem Fall ein nur halb so großes Volumen, als bei 5-minütiger Applikationsdauer und 13 Watt. Das Volumen ist in einem Fall etwa 3000 mm<sup>3</sup> und im anderen Fall zirka 6000 mm<sup>3</sup> groß.

Offensichtlich kommt es darauf an, wie schnell die Energie auf das Gewebe übertragen wird. Wenn die Wärme sich nur langsam entwickelt, wird sie durch Transportvorgänge im Gewebe teilweise abgeführt, sodass nur ein Teil für die Koagulation verfügbar ist.

Wird dagegen die Energie schnell an das Gewebe weitergegeben, dann hat das System keine Zeit die Wärme abzutransportieren. Dadurch wird in einem größeren Bereich rings um die

Nadel die Temperatur überschritten, bei der die Koagulation einsetzt. Zur Erzielung eines möglichst großen Volumens muss die Leistungsstufe möglichst hoch gewählt werden und die Zeit dabei möglichst kurz. Wird die Grenze überschritten, kommt man in Bereiche, in denen die Applikationen nicht mehr reproduzierbar sind.

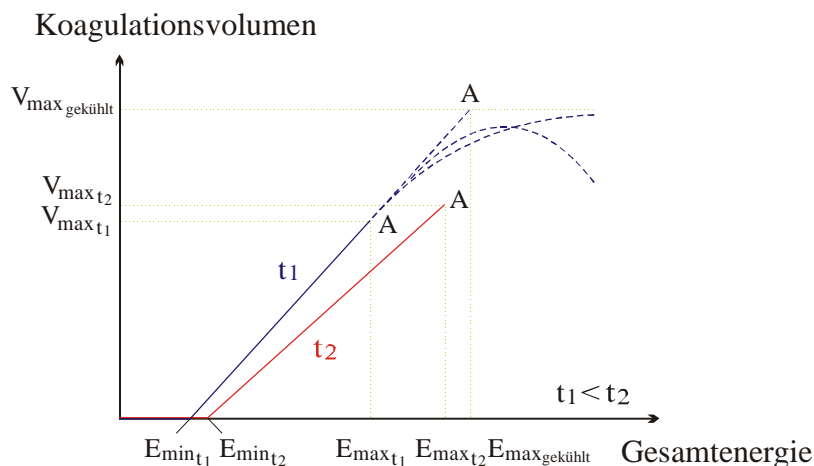
Also muss ein Kompromiss gefunden werden zwischen der Höhe der Leistungseinspeisung und der applizierten Zeit. Die Grenze fällt nach links hin ab, deshalb muss die Leistung erhöht und die Applikationsdauer verlängert werden, jedoch nur in einem bestimmten Ausmaß. So ergibt sich ein Wechselspiel zwischen Zeit und Leistung. In unserem Fall liegt das Optimum bei einer Leistungseinstellung von 10 Watt und einer Applikationsdauer von 8 Minuten (Koagulationsvolumen etwa  $6500 \text{ mm}^3$ ).

Im Rahmen einer sinnvollen Anwendung kann man als Gesetzmäßigkeit für Dosis und Wirkung einen linearen Zusammenhang feststellen. Wie in Abbildung 20, 24 und 27 dargestellt, findet ein gleichmäßiger Volumenzuwachs proportional zur Leistungssteigerung statt. Die Abbildung 28 zeigt bei gleicher Leistungseinstellung eine Volumenvergrößerung linear zum Zeitzuwachs. Damit konnte der Einfluss der Dosis (Energie) auf die Volumenveränderung an Hand beider Größen (Energie = Leistung · Zeit) unabhängig voneinander gezeigt werden.

Die in dieser Arbeit untersuchten Applikatoren zeigten in ihrer Anwendung eine lineare Gesetzmäßigkeit im Verhältnis von Energie zu Koagulationsvolumen. Diese gleichartigen Verläufe gelten jedoch nur in dem untersuchten Bereich. Zur Beschreibung der vollständigen Zusammenhänge zwischen Volumen und Energie lassen sich, auf Grund der ermittelten Ergebnisse, die in Abbildung 31 dargestellten Schlüsse ziehen.

Um im Lebergewebe ein Koagulationsvolumen zu erzeugen, muss eine bestimmte Energiemenge appliziert werden. Demzufolge lassen sich minimale Energiemengen ( $E_{\min}$ ) für die kleinsten Volumina beschreiben. Unterhalb dieser Grenze erfolgt auf Grund zu geringer Energie keine Gewebeschädigung. Das Ausmaß des Volumenzuwachses ist abhängig von der Zeit in der die Energie dem Gewebe zugeführt wird. Wählt man eine kurze Applikationsdauer ( $t_1$ ), so kann schon bei niedriger Gesamtenergie ein großes Koagulationsvolumen erzielt werden. Da aber dem Gewebe wegen der Austrocknungsprozesse nur eine begrenzte Menge an Gesamtenergie zugeführt werden kann, kommt es bei zu hoher Leistung zu Leistungsabbrüchen. Diese bestimmen das maximale Koagulationsvolumen ( $V_{\max}$ ) und die maximale Gesamtenergie ( $E_{\max}$ ). Wird dagegen eine längere Applikationsdauer gewählt ( $t_2$ ), so ist die eingetragene Gesamtenergie größer, da das Gewebe Zeit hat Wärme abzutransportieren. Diese Wärmemenge fehlt dann und hat keinen Einfluss mehr auf den Koagulationsvorgang, es resultieren geringere Koagulationsvolumina. Der Volumenzuwachs erfolgt auch hier linear zur Energiesteigerung.

Der Einsatz eines gekühlten Applikators führt zur Verschiebung der Abbruchgrenze oberhalb der bisher beschriebenen Maximalwerte. Die Verschiebung des Temperaturmaximums lässt höhere Energieeinträge zu ( $E_{\max\text{-gekühlt}}$ ), die größere Koagulationsvolumina erzielen ( $V_{\max\text{-gekühlt}}$ ).



**Abb. 31:** Zusammenhang zwischen Koagulationsvolumen und durch HF-Strom eingespeiste Energie bei zwei Applikationszeiten  $t_1$  und  $t_2$ . Ab einer minimalen Energie beginnt die Koagulation. Das Anwachsen des Volumens verläuft dann bis zum Abbruch einer Messung (A) nach einer linearen Gesetzmäßigkeit. Wird eine bestimmte Energiemenge über einen längeren Zeitraum eingetragen, dann resultieren kleinere Volumina, da das System mehr Zeit hat, Wärme abzutransportieren, die nicht für die Koagulation zur Verfügung steht. Wird der Applikator gekühlt, dann verschiebt sich die Abbruchgrenze zu höheren Energien bzw. Volumina. Ob dieser Zuwachs linear, asymptotisch oder parabelförmig verläuft, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht und ist hier gestrichelt dargestellt.

Anzunehmen ist auch hier ein linearer Anstieg, bis erneut Abbrüche auftreten. Denkbar ist aber auch ein asymptotischer oder parabelförmiger Verlauf der Gesetzmäßigkeit für hohe Energieeinträge.

#### 4.6 Vergleich der hochfrequenzstrominduzierten mit der laserinduzierten Therapie

Die laserinduzierte Thermotheapie (LITT) verfolgt wie die hochfrequenzstrominduzierte Thermotheapie (HFITT) als Therapieziel die in-situ-Tumor-Ablation durch Wärme, die durch Absorption elektromagnetischer Strahlung in Form von Photonen erzeugt wird. Ein Vergleich der in dieser Arbeit erzielten Resultate mit den Ergebnissen der laserinduzierten Ther-

motherapie (LITT) ergab Koagulationsvolumina in annähernd gleicher Größenordnung. So erhielt zum Beispiel Albrecht in seiner Arbeit ein maximales Koagulationsvolumen von  $7445 \text{ mm}^3$ . Er hat dafür einen Diffuser-Tip-Applikator 14 Minuten bei 5 Watt eingesetzt [3]. Ein Vorteil der HFITT könnten die kürzeren Applikationszeiten sein. Bei der HF-Nadel liegen die Anwendungen in einem Zeitraum bis 10 Minuten. Vergleichbare Ergebnisse erhält man bei der Laserapplikation bei Anwendungsdauer von 10 bis 20 Minuten. Dies erscheint wichtig, wenn Patienten in schlechtem Allgemeinzustand therapiert werden sollen.

In Tabelle 10 sind einige Merkmale der beiden Methoden aufgeführt.

**Tabelle 10:** Vergleich von laserinduzierter interstitieller Thermotherapie (LITT) mit hochfrequenzstrominduzierter interstitieller Thermotherapie (HFITT).

	LITT	HFITT
Energiequelle	Laser	HF-Generator
Applikator	Glasfaser mit Streukörper	Edelstahlnadel
Materialbelastbarkeit (MAT)	begrenzt	unbegrenzt
Anwendungsdauer in Minuten	10 bis 20	5 bis 10
Leistungseinstellung in Watt	3 bis 6	5 bis 12
Erzielte Volumina in $\text{mm}^3$	883 – 7445	2584 – 6500
Volumina bei Kühlung	ähnlich HFITT	um 25000
Länge:Durchmesser	3:2	2:1

Bei der Laseranwendung kann der Applikator durch thermische Überlastung zerstört werden. Dabei muss mit Gewebeerbrennung durch unregelmäßige Laserstrahlung und verbleibenden Applikatorresten im Gewebe gerechnet werden. Deshalb muss für jede Leistungsstufe die maximale Applikatorerträglichkeit (MAT) ermittelt werden. Bei den HF-Applikatoren sind wegen der Robustheit der physikalischen Gegebenheiten keine unerwünschten Gewebeschädigungen (Karbonisation oder Überdosierung) zu befürchten. Bei Überlastung bricht die Leistungseinspeisung automatisch ab und der Patient wird vor weiteren Gewebeschädigungen geschützt. Die Nadel ist aus Edelstahl gefertigt und zeigte bei allen Anwendungen keine Hinweise auf Störanfälligkeit oder äußerlich sichtbare Veränderungen. Die Handhabung ist äußerst praktikabel und bedarf keiner aufwändigen Vorbereitungen. Das Anlegen einer Neutralelektrode beim Patienten, wie es aus der monopolaren Anwendung bekannt ist, entfällt. Der benötigte Generator ist kompakt und leicht transportabel. Das Anschließen der Nadel an dem HF-Generator erfolgt über robuste, trittfeste Koaxialkabel. Neuere HF-Nadeln sind aus einer Titan-Legierung gefertigt, um eine magnetresonanztomografische Untersuchung auch bei liegendem Applikator zu ermöglichen.

## 4.7 Schlussfolgerung

Zusammenfassend ergeben sich folgende Schlußfolgerungen:

- Der bipolare, koaxial aufgebaute Hochfrequenzstrom-Applikator induziert in Schweineleber reproduzierbare Gewebeläsionen, wenn die Leistungseinstellungen so gewählt werden, dass vorzeitige Leistungseinbrüche nicht auftreten.
- Mit Hilfe des enzymhistochemischen Nachweises der NADH-Dehydrogenase mittels p-Nitrotetrazoliumblau-Färbung kann mikroskopisch gezeigt werden, dass die durch HF-Strom irreversibel geschädigten Gewebebereiche größer sind, als die makroskopisch vermuteten sichtbaren Läsionen.
- Ein maximales Koagulationsvolumen wird mit einer 3 mm Nadel bei einer Leistungseinstellung von 10 Watt für einer Applikationsdauer von 8 Minuten erzielt. Das mittlere Koagulationsvolumen dieser Einstellung liegt bei etwa  $6500 \text{ mm}^3$ .
- Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Koagulationsvolumina und steigender Leistung bei gleicher Applikationsdauer. Wird die Leistung konstant gehalten, steigt das Koagulationsvolumen mit zunehmender Applikationszeit ebenfalls linear an.
- Die durch bipolare HF-Applikatoren erzielbaren Koagulationsvolumina entsprechen größenordnungsmäßig den Läsionen, die durch Laser erzeugt werden können, erste Vorversuche haben gezeigt, dass mit Hilfe eines modifizierten Applikators (ein durch Flüssigkeitsspülung gekühltes System) eine Verdreifachung des Koagulationsvolumens erzielbar ist.