

Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Messtechnische, rechnerische und klinische Evaluation der  
Leistungsfähigkeit der kapazitiven Hyperthermie

Measurement, Computational and Clinical Evaluation of the  
Performance of Capacitive Hyperthermia

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Rattunde

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2023

## **Vorwort**

Die Messreihe des homogenen Agarosephantoms mit den Elektrodenrößen 150 mm – 150 mm und die entsprechende Simulation wurde in interdisziplinärer Zusammenarbeit innerhalb der Arbeitsgruppe Hyperthermie der Charité am Campus Virchow Klinikum mit dem Physiker Tom Päßler durchgeführt, der diese im Rahmen seiner Masterarbeit verwendet hat.

Aus erhobenen Daten und Abbildungen dieser Dissertation geht das bisher unveröffentlichte aber am 28.05.2021 für das International Journal of Hyperthermia eingereichte Manuskript mit dem Titel „Experimental and Computational Evaluation of Capacitive Hyperthermia“ hervor.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Abstrakt</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
2.1 <i>Hyperthermie in der Onkologie</i> .....	5
2.1.1 Rückblick .....	5
2.1.2 Körpertemperatur des Menschen .....	6
2.1.3 Physiologische Effekte der Hyperthermie .....	9
2.1.4 Hyperthermie als Wirkverstärker konventioneller Therapie .....	11
2.1.5 Technische Verfahren der onkologischen Hyperthermie .....	13
2.2 <i>Kapazitive Hyperthermie</i> .....	14
2.2.1 Technische Grundlagen kapazitiver Systeme .....	14
2.2.2 Ermittlung der Leistungsfähigkeit kapazitiver Systeme .....	16
2.2.3 Klinische Evidenz lokoregionärer Hyperthermie .....	18
<b>3 Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>19</b>
<b>4 Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
4.1 <i>Agarosephantom</i> .....	20
4.2 <i>Messaufbau</i> .....	26
4.3 <i>Durchführung der Messungen</i> .....	28
4.4 <i>Simulationsprogramm</i> .....	30
<b>5 Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>32</b>
5.1 <i>Messergebnisse: Homogenes Phantom</i> .....	32
5.1.1 Elektrodengrößen 150 mm – 150 mm .....	32
5.1.2 Elektrodengrößen 250 mm – 150 mm .....	35
5.2 <i>Messergebnisse Inhomogene Phantome</i> .....	38
5.2.1 Phantom Knochen 150 mm – 150 mm .....	38
5.2.2 Phantom Fettschicht 150 mm – 150 mm .....	40
5.2.3 Diskussion: Messungen der Phantommodelle .....	42
5.3 <i>Ergebnisse der Simulationen</i> .....	44
5.3.1 Simulation homogenes Phantom 150 mm – 150 mm .....	44
5.3.2 Simulation homogenes Phantom 250 mm – 150 mm .....	45
5.3.3 Simulation inhomogenes Phantom: Knochen 150 mm – 150 mm .....	46
5.3.4 Simulation inhomogenes Phantom: Fettschicht 150 mm – 150 mm .....	47
5.3.5 Diskussion: Simulation der Phantommodelle und Vergleich mit Messungen .....	48
5.4 <i>Bedeutung der Ergebnisse für die kapazitive Hyperthermie</i> .....	50
<b>6 Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>52</b>
<b>7 Literatur</b> .....	<b>55</b>
<b>8 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung</b> .....	<b>60</b>
<b>9 Lebenslauf</b> .....	<b>61</b>
<b>10 Publikationsliste:</b> .....	<b>62</b>
<b>11 Abschließende Danksagung:</b> .....	<b>63</b>
<b>12 Bescheinigung Statistik</b> .....	<b>64</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Kapazitives System TCS Celsius42 .....	15
Abbildung 2: Plexiglasform Phantom mit Kathetern .....	22
Abbildung 3: Homogenes Phantom mit Kathetern .....	23
Abbildung 4: Katheter Knochenphantom ohne Agarose .....	24
Abbildung 5: Inhomogenes Phantom Fettschicht 1 cm .....	25
Abbildung 6: SAR-Tiefenprofil homogenes Phantom 150 mm - 150 mm .....	33
Abbildung 7: SAR-Profil in Saggitalebene homogenes Phantom 150 mm - 150 mm .....	34
Abbildung 8: Relatives SAR-Tiefenprofil homogenes Phantom 150 mm - 150 mm .....	35
Abbildung 9: SAR-Tiefenprofil homogenes Phantom 250 mm - 150 mm .....	36
Abbildung 10: SAR-Profil in Saggitalebene homogenes Phantom 250 mm - 150 mm .....	36
Abbildung 11: Relatives SAR-Tiefenprofil homogenes Phantom 250 mm - 150 mm .....	37
Abbildung 12: SAR-Tiefenprofil inhomogenes Phantom Knochen .....	38
Abbildung 13: SAR-Verteilung in Saggitalebene inhomogenes Phantom Knochen .....	39
Abbildung 14: Relatives SAR-Tiefenprofil inhomogenes Phantom Knochen .....	40
Abbildung 15: SAR-Tiefenprofil inhomogenes Phantom Fettschicht 1 cm .....	41
Abbildung 16: Relatives SAR-Tiefenprofil inhomogenes Phantom Fettschicht 1 cm .....	42
Abbildung 17: Relative SAR Simulation homogenes Phantom 150 mm - 150 mm .....	45
Abbildung 18: Relative SAR Simulation homogenes Phantom 250 mm - 150 mm .....	46
Abbildung 19: Relative SAR Simulation inhomogenes Phantom Knochen .....	47
Abbildung 20: Relative SAR inhomogenes Phantom Fettschicht 1 cm .....	48

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Komplementäre Wirkung von Strahlentherapie und Hyperthermie nach (1) .....	12
Tabelle 2: Komplementäre Wirkung von Chemotherapie und Hyperthermie nach (1) .....	13
Tabelle 3: Eigenschaften simulierter Materialien (47) .....	31

# 1 Abstrakt

## 1. Zielsetzung

Die kapazitive Hyperthermie könnte aufgrund ihrer Verträglichkeit, der simplen Bedienbarkeit und den geringeren Kosten eine gute Alternative zu der wissenschaftlich besser untersuchten regionalen Tiefenhyperthermie (Antennensysteme) darstellen. Es liegt seit längerem eine gewisse Evidenz für die kapazitive Hyperthermie in Form klinischer Studien vor. Informationen zu konkreten Eindringtiefen oder Beeinflussungen von erreichten Temperaturen durch Inhomogenitäten, wie Knochen oder Fettschichten sind jedoch nicht beschrieben. Ziel dieser Arbeit ist deshalb die Evaluation der Leistungsfähigkeit und daraus folgender möglicher Indikationen und Limitationen des kapazitiven Systems. Darüber hinaus sollen die Messdaten mittels einer Simulationssoftware validiert werden.

## 2. Methoden

Zur Evaluation der Leistungsfähigkeit kommen vier Messreihen zum Einsatz. Im Rahmen dieser Messreihen kommen homogene Agarosephantome aus muskeläquivalentem Material und inhomogene Agarosephantome mit Knochen- und Fettgewebe zum Einsatz. Anhand dieser Modelle werden am kapazitiven System die verschiedenen SAR-Tiefenprofile gemessen. Die vier Messreihen werden mit der Simulationssoftware Sim4Life rechnerisch nachgestellt.

## 3. Ergebnisse

Die Messreihen des homogenen Phantoms konnten SAR-Werte  $>70$  W/kg in den oberen 2 cm gemessen werden. Bis 4 cm Tiefe wurden Werte  $>40$  W/kg erreicht. In der 8 cm tiefen Phantommitte konnten Werte  $>20$  W/kg gezeigt werden. Die Daten des inhomogenen Phantoms mit integriertem Knochen zeigen eine positive Erwärmung um den Knochen herum, nicht aber innerhalb kortikaler Strukturen. Das inhomogene Phantom mit Fettschicht zeigt eine starke Energiedeposition innerhalb und unmittelbar unterhalb der Fettschicht mit geringerer SAR in der Tiefe. Die relativen Werte der vier Messreihen konnten bis auf geringe Abweichungen in ihrem SAR-Tiefenprofil mittels Sim4Life validiert werden.

#### **4. Schlussfolgerung**

Die Analyse der vier Messreihen deutet auf mögliche Indikationen der kapazitiven Hyperthermie in oberflächlichen und mitteltiefen Läsionen hin. Denkbare Indikationen sind demnach der Extremitätenbereich, der oberflächliche Körperstamm, sowie der Kopf-Hals Bereich. Ob eine Behandlung am kapazitiven System infrage kommt hängt außerdem von den zu erheizenden Gewebsstrukturen ab. Von entscheidender Bedeutung für die Indikationsfindung ist demnach die Tumorlage und Tumorbeschaffenheit, sowie der Habitus des Patienten. Somit könnte unter weiterer Berücksichtigung der Perfusion des Tumors eine erforderliche SAR für den gewünschten Temperaturanstieg bestimmt werden und eine Indikation für eine Behandlung am kapazitiven System individuell gestellt werden. Die Übereinstimmung der Simulationsrechnungen mit den realen Messwerten erhöht die Validität der Phantommodelle und bietet die Möglichkeit der Vorhersage von elektromagnetischen Effekten am kapazitiven System.

### **Abstract**

#### **1. Objectives**

Capacitive hyperthermia could be a good alternative to the scientifically better investigated regional deep hyperthermia (antenna systems) due to its comparatively good tolerability, simple operation and lower costs. There has been a certain amount of evidence for capacitive hyperthermia in the form of clinical studies for a long time. However, no information is available on concrete penetration depths or the influence of inhomogeneities such as bones or fat layers on temperatures reached. Therefore, the aim of this thesis is the evaluation of the performance and the resulting possible indications and limitations of the capacitive system on the model. Furthermore, the measurement data shall be validated by means of a simulation software.

#### **2. Methods**

Four series of measurement are used to evaluate the performance of capacitive hyperthermia. These series of measurement include homogeneous agarose phantoms made of muscle-equivalent material and inhomogeneous agarose phantoms with bone and fat tissue for use. Using these models, the different SAR depth profiles are measured on the capacitive system. The measurement series are computationally simulated with the simulation software Sim4Life.

### **3. Results**

The series of measurements of the homogeneous phantom could measure SAR values  $>70$  W/kg in the upper 2 cm. Values  $>40$  W/kg were achieved up to a depth of 4 cm. In the 8 cm deep phantom center values  $>20$  W/kg could be shown. The data of the inhomogeneous phantom with integrated bone show a positive heating around the bone but not within cortical structures. The inhomogeneous phantom with fat layer shows a strong energy deposition within and immediately below the fat layer with lower SAR in depth. The relative values of the measurement series could be validated with Sim4Life except for small deviations in their SAR depth profile.

### **4. Conclusion**

The analysis of the different series of measurement suggests possible indications of capacitive hyperthermia in superficial and medium-deep lesions. Possible indications are therefore the extremities, the superficial trunk, as well as the head and neck area. Whether a treatment on the capacitive system is possible also depends on the tissue structures to be heated. The location and nature of the tumor, as well as the patient's habitus, are therefore of decisive importance for finding an indication. Thus, under further consideration of the perfusion of the tumor, a required SAR for the desired temperature increase could be determined and an indication for a treatment at the capacitive system could be given individually. The correspondence of the simulation calculations with the real measured values increases the validity of the phantom models and offers the possibility of predicting electromagnetic effects of the capacitive system.

## 2 Einleitung

### 2.1 Hyperthermie in der Onkologie

#### 2.1.1 Rückblick

Der Einsatz von Wärme in der Medizin ist eine der ältesten Heilmethoden. Die onkologische Hyperthermie gilt als eine der ältesten Formen der Therapie maligner Tumoren. Sie wird im Folgenden als „Hyperthermie“ abgekürzt. Der Begriff Hyperthermie stammt ursprünglich von der malignen Hyperthermie, einer pathologischen Dysregulation der Körpertemperatur ab (1).

Erst mit dem Einsatz der Ganzkörperhyperthermie als Therapiemodalität maligner und nichtmaligner Erkrankungen wurde der Begriff Hyperthermie in einem therapeutischen Kontext eingesetzt. Schon ab ca. 5000 v. Chr. wurde dem wärmenden Feuer und der Sonne heilende Eigenschaften zugesprochen (2).

Sowohl die Römer als auch die Griechen machten sich diese beispielsweise in Form von heißen Bädern zu eigen. Bereits die ägyptische Hochkultur in der Antike behandelte Raumforderungen der Brust mittels Überwärmung. Bereits 3000 v. Chr. verwendete die traditionelle indische Heilkunst die Ganzkörperhyperthermie (3). Zur Anwendung kamen hierbei Einölungen, bestimmte Ernährungsweisen, heiße Steine oder warme Umschläge. Die Ganzkörperhyperthermie wurde durch Wassergüsse auf die erhitzten Steine und den daraus entstehenden Wasserdampf erreicht (3). Um etwa 460 - 370 v. Chr. habe Hippokrates postuliert, dass „eine operative Therapie benutzt werden könne, wenn die medikamentöse versage und die Hyperthermie benutzt werden könne, wenn die operative versage“ (2).

Ab 1866 gab es in Deutschland Beobachtungen, die einen Zusammenhang zwischen erhöhter Körpertemperatur bei fieberigen Infektionskrankheiten und einem besseren Krankheitsverlauf maligner Erkrankungen nahelegten. Durch diese Beobachtungen konnte im 19. Jahrhundert der erste Schritt in Richtung moderner Ganzkörperhyperthermie gegangen werden. Anstelle der externen Wärmezufuhr warmer Bäder, Sandbäder oder Dampfbäder der Antike machte man sich nun die körpereigene Temperaturregulation zunutze, indem man durch Injektion hochpyrogener Substanzen Fieber erzeugte und so die Körperkerntemperatur erhöhte (2).



Es verging jedoch einige Zeit bis 1975 die erste internationale Konferenz zur onkologischen Hyperthermie in Genf tagte. Ab 1978 tagte die American Cancer Society zum Thema der Wärmebehandlung jährlich. Auch in China hatte sich die onkologische Hyperthermie in den 1970er Jahren etabliert. Somit war die onkologische Hyperthermie in der Medizin des 20. Jahrhunderts angekommen (2). Zunächst wurden nicht-randomisierte Studien zur Hyperthermie in Kombination mit Strahlen- und Chemotherapie durchgeführt. Hierbei stand eine bessere lokoregionäre Kontrolle oberflächlicher Tumoren im Vordergrund. Zu den ersten mit moderner onkologischer Hyperthermie behandelten Tumoren zählen Brustwandtumoren, Melanome und Kopf-Hals Tumoren (3).

### 2.1.2 Körpertemperatur des Menschen

Nach der Van't-Hoff-Regel laufen chemische Reaktionen bei einer Temperatursteigerung um 10 °C etwa doppelt so schnell ab. Somit hat die Körpertemperatur von Lebewesen einen großen Einfluss auf deren Stoffwechselaktivität. Im Gegensatz zu poikilothermen Lebewesen wie Reptilien, Fischen und Insekten ist der Mensch homoiotherm. Seine Körperkerntemperatur wird in einem physiologischen Regelbereich konstant gehalten. Die daraus resultierende konstante Stoffwechselaktivität gewährleistet eine nahezu temperaturunabhängige Leistungsfähigkeit (4).

Der Mensch ist jedoch nur im Körperkern homoiotherm. Die Peripherie kann in verschiedene wechselwarme Zonen eingeteilt werden. Beispielsweise kann die Temperatur der Hände für kurze Zeit auf 5°C abfallen, ohne dass das Gewebe bleibenden Schaden erleidet. Der eigentliche „Körperkern“ bezeichnet vor allem die inneren Organe des Thorax und Abdomens, sowie das zentrale Nervensystem. Dadurch entsteht ein Temperaturgefälle zwischen Körperkern und Körperschale. Dieses befindet sich zwischen der von 36,5°C bis 37,0°C schwankenden Körperkerntemperatur und der ca. 28°C - 36°C (bei 20°C Außentemperatur) warmen Körperschale. Aus der Differenz ergibt sich der sog. thermoneutrale Bereich. Dieser bezeichnet die Temperatur, bei der die Körperkerntemperatur ohne zu Schwitzen oder zu Zittern, konstant gehalten wird. Er liegt je nach Bekleidungsstatus bei etwa 20°C-22°C (bekleidet) bzw. 28°C-30°C (unbekleidet) (4).

## **Regulation der Körpertemperatur**

Neuronal ist die Regulation der Körpertemperatur in einem Regelkreis organisiert. Der Hypothalamus gibt den Sollwert der Körperkerntemperatur vor. Die aktuelle Temperatur des Körpers wird durch sog. Warm- und Kaltsensoren im Körperkern und der Haut aufgenommen und an den Hypothalamus weitergeleitet. Ergeben die Soll- und Istwerte eine Differenz, werden über den Hypothalamus Stellglieder des Regelkreises angesteuert. Diese erzeugen Wärme oder geben sie an die Umgebung ab, bis der Ist- dem Sollwert entspricht. Der Regelkreis folgt demnach dem Prinzip der negativen Rückkopplung (4).

## **Effektoren des Wärmehaushalts**

Die Effektoren der Thermoregulation werden vornehmlich über das sympathische Nervensystem gesteuert. Insbesondere die Vasomotorik der Haut, als Kontaktstelle zur Umgebung, spielt bei der Verteilung der Körperwärme eine große Rolle. Im thermoneutralen Bereich beträgt die Hautdurchblutung 0,2-0,5 l/min. Dieser Wert kann bei starker Wärmebelastung auf über 4 l/min ansteigen. Bei Kältebelastung wechseln sich eine gewebsschützende Vasodilatation und eine wärmesparende Vasokonstriktion rhythmisch ab (4).

Die Schweißproduktion ist ein weiterer, durch das sympathische Nervensystem gesteuerter, Effektor der Thermoregulation. Hierbei wird durch evaporative Wärmeabgabe bei hohen Umgebungstemperaturen die Körperschale gekühlt. Erzeugt wird Körperwärme durch die bei der Stoffwechselaktivität erzeugten Abwärme. Diese entsteht entweder unwillkürlich in jeder Körperzelle oder willkürlich bei Muskelkontraktion. Eine Sonderstellung nimmt die Wärmeerzeugung durch das sogenannte braune Fettgewebe ein. In diesem bei Säuglingen zur Wärmeerzeugung entscheidenden Gewebe wird der durch die Atmungskette erzeugte Protonengradient von der ATP-Bildung durch einen H<sup>+</sup> - Uniport-Carrier (Thermogenin) entkoppelt. Die freigesetzte Energie wird somit vollständig in Wärme umgesetzt (4).

## **Physikalische Mechanismen der Wärmeregulation**

Neben den physiologischen Stellgliedern spielen physikalische Faktoren bei der Wärmeverteilung und Abgabe eine entscheidende Rolle. Körperwärme wird durch direkten Kontakt mit Materie konduktiv abgegeben oder aufgenommen. Die Geschwindigkeit dieser Auf- oder Abnahme von Temperatur ergibt sich aus der Wärmeleitfähigkeit des externen Mediums. Bewegt sich das umgebende Medium, beispielsweise Luft, kommt es zu einer konvektiven Wärmeaufnahme oder Wärmeabgabe. Die durch Kontakt mit der Körperoberfläche aufgewärmte Luft wird in diesem Fall konstant durch neue, kältere Luft ersetzt. Der konvektiven Wärmeabgabe wird üblicherweise mit dem Tragen von Kleidung und der einhergehenden Isolierung durch eingeschlossene Luftschichten entgegengewirkt. Unabhängig von einem externen Medium wird zudem Körperwärme als Infrarotstrahlung abgegeben. Bei Zimmertemperatur überwiegt diese Form der Wärmeabgabe. Voraussetzung für die genannten Arten der Wärmeabgabe ist ein Temperaturgefälle von der Körperoberfläche zur Umgebungstemperatur. Ist dies nicht gegeben, kann Wärme lediglich evaporativ abgegeben werden. Die Wärme wird dabei Wasser auf der Hautoberfläche bis zur Verdunstung zugeführt. Wasser kann bis zur Verdunstung etwa 2400 kJ/l aufnehmen und ist somit das effektivste Stellglied in der Wärmeabgabe (4).

## **Physiologische Schwankungen der Körpertemperatur**

Die Körperkerntemperatur unterliegt physiologischen Schwankungen. Morgens liegt die Körperkerntemperatur 1°C unter dem abendlichen Wert. Auch im Rahmen der Ovulation steigt die Temperatur um ca. 0,5°C. Bei körperlicher Betätigung kann die Körperkerntemperatur bis auf 39°C ansteigen. Im Rahmen von Infektionserkrankungen wird der hypothalamische Sollwert gehoben. Damit wird eine effektivere Immunantwort auf die Krankheitserreger ermöglicht. Ausgelöst wird diese Sollwertverstellung durch sog. Pyrogene. Diese bestehen bspw. aus Zellwandbestandteilen von Bakterien. Werden diese phagozytiert und präsentiert, kommt es zur Initiation einer Kaskade von Interleukinen (v.a. IL-1, IL-6) und Entzündungsmediatoren (z.B. Prostaglandin E2), die im Hypothalamus die Verstellung des Sollwerts der Körperkerntemperatur bewirken (4).

### 2.1.3 Physiologische Effekte der Hyperthermie

Stoffwechselforgänge, neuronale Aktionspotenziale und Fortleitung, Immunsystem, Blutfluss und Zellmembranen unterliegen dem Einfluss der Körpertemperatur. Die direkte gegen den Tumor gerichtete Zytotoxizität der Hyperthermie oder die Ergänzung der Strahlen- oder Chemotherapie basieren auf verschiedenen physiologischen und biologischen Hitzereaktionen. Im Folgenden werden die physiologischen und biologischen Mechanismen der therapeutischen Hyperthermie erläutert.

#### **Effekt der Hyperthermie auf die Perfusion**

Die Architektur intratumoraler Blutgefäße weicht stark von der in gesundem Gewebe ab. Tumoren weisen eine geringere Gefäßdichte, größere Kaliberschwankungen, eine heterogene Verteilung von Kapillaren, mehr Anastomosen, Sinusoide, inkomplette Basalmembranen, fehlende glatte Muskulatur und Innervation, sowie eine verringerte Stabilität auf (5–7). Aufgrund dessen weicht die Reaktion von Tumorgefäßen auf eine Temperatursteigerung von der von gesunden Gefäßen ab. Insgesamt ist der Blutfluss durch Tumorgewebe geringer als der von normalem Gewebe und Tumorgefäße haben eine geringere Kapazität sich an externe Einflüsse, wie Hitze, anzupassen (8). In gesundem Gewebe führt ein Temperaturanstieg zu einer Vasodilatation und somit zu einer Steigerung der Perfusion. Durch die gesteigerte Perfusion wird konvektiv Wärme aus dem Gewebe abgetragen und die lokale Gewebstemperatur gesenkt (4,8). Diese Vasodilatation ist aufgrund der fehlenden Innervation und Muskulatur der neoplastischen Gefäße im Tumor nicht möglich. Aus dieser unterschiedlichen Reaktion gesunder und neoplastischer Gefäße auf Hitze resultiert relative Erhöhung der Temperatur im Tumorgewebe, während das gesunde Gewebe vergleichsweise gekühlt wird (9).

Dennoch besteht eine absolute Steigerung der Perfusion im Tumor und damit der Oxygenierung. Nach einer Hyperthermietherapie zwischen 39°C bis 42,5°C (nicht zytotoxische Hyperthermie) steigt die Tumorperfusion für 24-48h über das Ursprungsniveau an (10). Die daraus resultierende Steigerung der Oxygenierung des Tumorgewebes ist entscheidend für den synergistischen Effekt zwischen Strahlen- und Hyperthermietherapie (11).

## **Biochemische Effekte der Hyperthermie**

Ein Erhöhen der Temperatur führt zu einer Steigerung der Geschwindigkeit aller metabolischen Vorgänge. Dies führt zu einem Anstieg des Laktats und damit zu einem Abfall des lokalen pH-Wertes. Darüber hinaus führt die Hyperthermie zu einer zellulären ATP-Depletion (12,13).

Hyperthermie beeinflusst neben katabolen Stoffwechselreaktionen auch die Synthese und Reparatur von Makromolekülen, wie beispielsweise Nukleinsäuren. In Tierexperimenten an Säugetieren konnte gezeigt werden, dass bei einer Temperatur von 40 - 50°C die DNA Reparatur fast vollständig zum Erliegen kommt. Entscheidend scheint hier die temperaturabhängige Inaktivierung von DNA-Polymerasen zu sein (14). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass eine Temperatursteigerung die RNA-Synthese inhibiert (15).

## **Effekt der Hyperthermie auf das Immunsystem**

Physiologisch reagiert der menschliche Körper zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten mit der Erhöhung der Körperkerntemperatur, dem Fieber. Auch in der onkologischen Hyperthermie spielt die Synergie zwischen künstlich erhöhter Körpertemperatur und Immunsystem eine entscheidende Rolle. Hyperthermie in einem Bereich bis etwa 40°C stimuliert zytotoxische T-Zellen, NK-Zellen und erhöht die lektinabhängige Zytotoxizität (16).

Insgesamt resultiert daraus eine verstärkte Identifizierung entarteter Zellen, sowie eine effizientere Elimination derselben.

## **Hitzeschockproteine**

Eine zelluläre Stressantwort auf die Hyperthermie ist die Synthese von sogenannten Hitzeschockproteinen (HSP). HSP sind hochkonservierte Proteine, die das Überleben der Zelle unter Umweltbeeinflussung sichern soll.

Nährstoffmangel, Hypoxie, Platzmangel und ein saurer pH führen zur Expression von HSP in Tumorzellen. HSP bieten den Zellen Schutz gegen Apoptose und erhöhen die zelluläre Thermotoleranz (17,18).

In einem Mausmodell konnte Sapozhnikov zeigen, dass eine Expression von HSP25, HSP60, HSP70 und HSP90 auf der Zelloberfläche den programmierten Zelltod der

entarteten Zelle per Apoptose einleitet (19). Hitzeschockproteine interagieren außerdem mit Tumorsuppressoren, wie dem p53 oder dem pRB (Retinoblastom Protein) (20,21).

### **Hallmarks of Hyperthermia**

Analog zu den von Hanahan et al. beschriebenen „Hallmarks of Cancer“ (22) fasst die Synopsis der „Hallmarks of Hyperthermia“ von Issels et al. die sechs physiologischen und molekularen Effekte der Hyperthermie zusammen. Diese beinhalten eine hitzeinduziertes Verhindern des Zellüberlebens, das Auslösen einer zellulären Stressantwort, das Modulieren der Immunantwort, das Verhindern der DNA-Reparatur, die Veränderung des Mikromilieus des Tumors, sowie die Sensibilisierung eines Tumors für Strahlen- und Chemotherapie (23).

#### **2.1.4 Hyperthermie als Wirkverstärker konventioneller Therapie**

Hitze allein wirkt bereits zytotoxisch und kann somit Tumorzellen bekämpfen. Dafür sind Temperaturen von  $>42,5^{\circ}\text{C}$  erforderlich. Die Körpertemperatur kann jedoch nicht für ein therapeutisch relevantes Zeitfenster auf dieses Temperaturniveau angehoben werden. Auch lokal führt eine Hyperthermiebehandlung im zytotoxischen Bereich zu massiven Verbrennungen im umliegenden gesunden Gewebe. Aufgrund dessen bedient sich die onkologische Hyperthermie der sogenannten „milden“ Hyperthermie. Diese liegt je nach Autor im Bereich von etwa  $38^{\circ}\text{C}$  bis  $42,5^{\circ}\text{C}$ . In diesem Temperaturbereich sind keine direkten zytotoxischen Effekte der Hyperthermie zu erwarten. Das Hauptziel einer Therapie von  $38^{\circ}\text{C}$  bis  $42,5^{\circ}\text{C}$  ist die Augmentation konventioneller onkologischer Therapiemodalitäten, wie etwa Strahlen- und Chemotherapie (10–12). Im Folgenden werden diese synergistischen Effekte erläutert.

### **Hyperthermie und Strahlentherapie**

Die Strahlensensibilität eines Gewebes hängt maßgeblich von der Oxygenierung des zu bestrahlenden Gewebes ab. Tumorgewebe ist aufgrund chaotischer Gefäßnetzwerke hypoxisch. Je nach Grad des Sauerstoffmangels wird die Wirksamkeit der Strahlentherapie herabgesetzt. Die durch eine Hyperthermie hervorgerufene Vasodilatation steigert die Perfusion und somit die Oxygenierung des

Tumors. Durch die höheren Sauerstoffkonzentrationen steigt die Strahlensensibilität des Tumors an (10,11). Eine durch die Temperaturerhöhung hervorgerufene Inhibition der DNA-Reparatur ergänzt diesen Synergismus. (24,25).

Den resultierenden Effekt beschreiben Overgaard et al. als sogenannte „Thermal Enhancement Ratio“ (TER). Die TER beschreibt den relativen Zugewinn an biologischer Strahlenwirkung durch die Hyperthermie, ohne Erhöhung der eigentlichen Strahlendosis (26,27). Klinisch konnte die Überlegenheit hyperthermer Radiatio gegenüber alleiniger Radiatio in randomisierten Studien belegt werden (28,29).

*Tabelle 1: Komplementäre Wirkung von Strahlentherapie und Hyperthermie nach (1)*

	<b>Ionisierende Strahlung</b>	<b>Hyperthermie</b>
<b>Zellzyklusinhibition</b>	M-Phase + G1-Phase	S-Phase
<b>Sauerstoffabhängigkeit</b>	Sauerstoffabhängig	Besonders in Hypoxie
<b>pH-Abhängigkeit</b>	In alkalischem Milieu	In saurem Milieu

### **Hyperthermie und Chemotherapie**

Die Wirksamkeit von Chemotherapie hängt von der biologischen Verfügbarkeit des Pharmakons im Tumorgewebe, sowie der Zellzyklusphase der Tumorzelle ab. Da Chemotherapeutika durch den Blutstrom in den Tumor gelangen, erhöht die hyperthermiebedingte gesteigerte Perfusion die Verfügbarkeit des Zytostatikums im Tumor (12). Die Hyperthermie beeinflusst den Zellzyklus der erhitzten Zellen und somit die Wirkung zellzyklusabhängiger Therapeutika (30). Die Veränderung des pH-Wertes durch eine Erwärmung hat außerdem einen Einfluss auf die Wirkung von Zytostatika (30). Ein weiterer Mechanismus der Hyperthermie ist die Veränderung der Permeabilität der Zellmembran und damit eine gesteigerte Aufnahme bestimmter Chemotherapeutika (31). Eine direkte Wirkverstärkung der Zytotoxizität konnte für Platinderivate, Alkylantien, Bleomycin und Gemcitabin nachgewiesen werden (32). Urano et al. beschreibt auch für Zytostatika eine TER, die den Faktor der biologischen Wirkungsverstärkung durch Hyperthermie darstellt (33).

Tabelle 2: Komplementäre Wirkung von Chemotherapie und Hyperthermie nach (1)

	<b>Chemotherapie</b>	<b>Hyperthermie</b>
<b>Wirkort</b>	Nah an Arterien	Entfernt von Arterien
<b>Gewebsgängigkeit</b>	Normal	Erhöht
<b>Pharmakokinetik</b>	Normal	Beschleunigt
<b>Zellzyklus</b>	M-Phase + G2-Phase	S-Phase
<b>Limitierende Toxizität</b>	Myelotoxizität, Organversagen Toleranz gegenüber Pharmakon	Verringert Organ- und Myelotoxizität, kann unsensibles Gewebe resensibilisieren

### 2.1.5 Technische Verfahren der onkologischen Hyperthermie

Grundsätzlich lassen sich zwei Anwendungsformen der onkologischen Hyperthermie unterscheiden. Bei der Ganzkörperhyperthermie dient das Blut als wärmendes Medium. So wird bei dieser Anwendungsmethode der Patient beispielsweise thorakal durch wassergefilterte Infrarotstrahlung erwärmt. Das Blut verteilt die aufgenommene Wärme anschließend im ganzen Körper. Im Gegensatz dazu wird bei der lokoregionären Hyperthermie ein bestimmtes Körpervolumen aufgeheizt. Zu dieser Form der Hyperthermie zählt die kapazitive Hyperthermie. Im Falle der lokalen Hyperthermie kühlt das Blut das Zielvolumen. Zusätzlich ist an dieser Stelle das Perfundieren aufgeheizter Flüssigkeiten als Form der lokalen oder systemischen Hyperthermietherapie zu nennen (34,35). Im Folgenden wird auf die beiden Anwendungsarten der onkologischen Hyperthermie eingegangen.

#### **Ganzkörperhyperthermie**

In der modernen Ganzkörperhyperthermie kommt insbesondere das Erhitzen von stark durchbluteten Hautarealen und indirekt dem Blutstrom, sowie das direkte Perfundieren von erhitzter Flüssigkeit zum Einsatz. An der Charité Campus Virchow Klinikum findet ein infrarotbasiertes Ganzkörperhyperthermiesystem Anwendung. Das systemische Aufheizen der Körpertemperatur ist nicht selektiv, erlaubt aber eine kontrollierte und zuverlässige Wärmezufuhr zum Tumor. Aufgrund der starken Wärmebelastung des ganzen Körpers ist eine Kontrolle systemischer Parameter, wie Temperatur, Puls, Blutdruck, pO<sub>2</sub>, EKG und Elektrolyten zwingend notwendig. Die



systemische Wärmebelastung und einhergehende Nebenwirkungen limitieren die erreichbare Temperatur. Das Hauptziel der Ganzkörperhyperthermie ist nicht Zytotoxizität, sondern die Ergänzung von Strahlen- und Chemotherapie (s. 2.1.4).

### **Lokoregionäre Hyperthermie**

Auch lokale Hyperthermieverfahren sind schon seit langem bekannt. Jedoch waren primitive Methoden, bei denen oberflächliche Läsionen konduktiv mit heißen Flüssigkeiten erhitzt wurden, in ihrem Einsatzgebiet beschränkt. Die lokalen Nebenwirkungen, insbesondere Verbrennungen der Haut waren zu ausgeprägt. Erst nach der Einführung elektromagnetischen Erhitzens war ein effektives Aufheizen lokaler Volumina möglich, ohne schwere Verbrennungen zu riskieren. Es können hier höhere Zieltemperaturen im Tumor erreicht werden, als bei der Ganzkörperhyperthermie. Zur Anwendung kommen bei der lokoregionären Hyperthermie elektromagnetische Wellen im Hochfrequenzbereich, die via Antennen die Wärme im Zielvolumen applizieren (sogenannte regionale Tiefenhyperthermie), und kapazitive Hyperthermiesysteme, bei denen elektrische Wechselfelder lokal Wärme im Gewebe erzeugen. Limitiert werden lokoregionäre Therapieverfahren durch den kühlenden Effekt des Blutes, lokale Toxizität und schwierigere Messbarkeit der im Tumor erreichten Temperatur (1,36,37).

## **2.2 Kapazitive Hyperthermie**

### **2.2.1 Technische Grundlagen kapazitiver Systeme**

Ein kapazitives Hyperthermiesystem besteht aus einem alternierenden Plattenkondensator, der zwischen zwei Polen ein elektrisches Wechselfeld erzeugt. Die kapazitive Hyperthermie stellt eine Form der lokoregionären Hyperthermie dar. Bei ihr entsteht zwischen zwei geladenen Polen eine Spannung. Innerhalb der Pole gibt es keine direkte leitende Verbindung, es fließt kein Strom. Die Erwärmung zwischen den zwei Polen, oft als Elektroden bezeichnet, entsteht dagegen durch die Reaktion der im Dielektrikum (Material zwischen den Polen) befindlichen Ionen. Diese werden durch das elektromagnetische Feld bewegt und erzeugen somit durch Molekularbewegung Wärme. Ein schnelles Wechseln der Polarität führt zu einer kontinuierlichen Wärmezufuhr durch konstante Ionenbewegungen. Im Falle des TCS Celsius42 Systems beträgt die Frequenz des Wechselfeldes 13,56 MHz (34).



Abbildung 1: Kapazitives System TCS Celsius42

Ziel sind hierbei Ionen des menschlichen Körpers, die sich intra- und extrazellulär befinden. Der Patient fungiert also als Dielektrikum. Insbesondere im Dielektrikum befindliche Dipole, wie beispielsweise Wassermoleküle, begünstigen die kapazitive Erhitzung. Daraus folgt, dass Organe mit hohem Wasseranteil und hohem Wärmekoeffizient leichter kapazitiv erhitzbar sind als solche mit geringem Wasseranteil. Darüber hinaus bestimmen Elektrodendurchmesser, Elektrodenabstand und abgegebene Leistung in Watt die tatsächliche im Gewebe deponierte Wärme. Aufgrund physikalischer Limitationen können kapazitive Systeme nur für bestimmte Indikationen erfolgreich eingesetzt werden. Eine homogene Verteilung des elektromagnetischen Felds und damit eine homogene Erhitzung sind nur möglich, wenn die Größe der verwendeten Elektroden ihren Abstand voneinander überschreitet. Daraus folgt, dass die Elektrodengröße bei einem Elektrodenabstand von  $>25$  cm anterior-posterior im Idealfall ca. 30 cm betragen sollte. Neben dem Elektrodenabstand stellen die Grenzflächen und Übergangszonen der Gewebe des menschlichen Körpers ein Hindernis für kapazitives Erhitzen dar. Soll beispielsweise ein intramuskulärer Tumor aufgeheizt werden, wird ein großer Teil der SAR vermutlich

von dem darüber liegenden subkutanen Fett absorbiert. Das eigentliche intramuskuläre Zielvolumen erfährt somit aufgrund der Wärmeleitfähigkeit des subkutanen Fettgewebes wenig Wärmeleistung. Daraus folgt, dass Anwendungsgebiete kapazitiver Hyperthermie durch Tumorlokalisierung und durch die zu erhaltenden Gewebearten eingeschränkt werden könnten (34,37).

## 2.2.2 Ermittlung der Leistungsfähigkeit kapazitiver Systeme

Entscheidend für die evidenzbasierte Anwendung der kapazitiven Hyperthermie in der Onkologie ist eine zuverlässige Evaluation der Leistungsfähigkeit des Systems. Besonders klinisch relevante Parameter, wie Eindringtiefe, tatsächliche Wärmeleistung im Gewebe und die Verteilung der deponierten Wärme im Gewebe müssen bestimmt werden. Etabliert haben sich zu diesem Zweck präklinische Temperaturversuche an temperaturäquivalenten Phantommodellen. Die Phantome gleichen bezüglich des Wärmekoeffizienten dem menschlichen Muskelgewebe und stellen somit ein muskeläquivalentes Temperaturmodell zur Qualitätssicherung dar (38). Als leistungsquantifizierender Parameter wird in dieser Arbeit der Energieeintrag im Phantommodell herangezogen.

### **Spezifische Absorptionsrate**

Die sogenannte spezifische Absorptionsrate (SAR) hat sich in der Hyperthermie als Maßeinheit für den Energieeintrag in das Gewebe etabliert. Die SAR wird in W/kg angegeben.

Um einen Liter Wasser (mit einer Wärmekapazität von 4200 Ws/kg/°C bei ca. 20°C) um 1°C zu erhitzen, muss für etwas mehr als eine Stunde (4200 Sekunden) eine SAR von 1 W/kg auf das zu erhaltende Volumen einwirken. Aufgrund des hohen Wasseranteils kann diese Rechnung vereinfacht auf menschliche Gewebe übertragen werden (36).

In dieser Arbeit wird für die Wärmekapazität der Agarosemischung in festem Zustand 4000 Ws/kg/°C eingesetzt.

Die SAR lässt sich aus den erreichten Temperaturanstiegen im Gewebe bzw. Phantom errechnen. Die Höhe der SAR bestimmt die maximal erreichbare Temperatur im Gewebe. Tilly et al. konnten 2001 zeigen, dass in bestimmten Tumoren des Beckenbereichs eine SAR in einem Bereich von 20 – 40 W/kg erforderlich ist, um eine Zieltemperatur von 42°C zu erreichen (36,39).

In biologischen Geweben ist für die Bestimmung der notwendigen SAR die Kenntnis der Perfusion durch den Blutstrom von entscheidender Bedeutung. Die Perfusion unterliegt verschiedenen physiologischen Regulationsmechanismen und ist kein starrer, sondern ein dynamischer Wert. Insbesondere Tumoren haben durch ihre pathologischen Gefäßnetzwerke stark variierende Perfusionsraten. Oft ist die Perfusion der limitierende Faktor der Temperaturerhöhung (8,36).

Generell beträgt die Perfusion von Tumoren nur etwa 2 – 15% der Perfusion gesunder Gewebe (2).

In den statischen Phantommodellen dieser Arbeit existiert keine Perfusion, weswegen sie für die Berechnung der SAR vernachlässigt wird.

Die SAR wird mit der folgenden Formel berechnet:

$$66,7 \cdot \frac{^{\circ}\text{C}}{\text{s}} = \text{SAR}$$

Die für die Berechnung erforderlichen Temperaturanstiege ( $\frac{^{\circ}\text{C}}{\text{s}}$ ) werden in die o.g. Gleichung eingesetzt und ergeben die SAR in W/kg (36,37).

Die Grundlage dieser Berechnung bildet die sogenannte Bioheat Transfer Equation (BHTE).

### **Bioheat Transfer Equation**

In der onkologischen Hyperthermie ist die Kenntnis der Thermodynamik biologischer Gewebe von entscheidender Bedeutung. Dieser Sachverhalt wird mathematisch mit der BHTE dargestellt. Die BHTE beschreibt den Wärmefluss zwischen biologischen

Medien, welcher einzig durch das Temperaturgefälle bestimmt wird. Externe Einflüsse auf den Wärmefluss werden nicht dargestellt (40).

### **Simulation kapazitiver Systeme**

Analog zu Planungssystemen der Strahlentherapie gibt es für die lokale Tiefenhyperthermie eine anerkannte Software zur Berechnung von SAR-Verteilungen und zur Dosiskontrolle. Für die kapazitive Hyperthermie gibt es keine standardisierte Software zur Vorhersage von SAR-Verteilungen. Experimentell existiert an der Charité ein auf dem Programm Sim4Life basierendes Simulationstool, welches aus den physikalischen Parametern des Plattenkondensators, sowie den Eigenschaften des Dielektrikums SAR Verteilungen errechnen kann. Damit eignet es sich zur rechnerischen Validierung der präklinischen Phantommessungen dieser Arbeit.

#### **2.2.3 Klinische Evidenz lokoregionärer Hyperthermie**

Die lokoregionäre einschließlich der kapazitiven Hyperthermie findet weltweit in Kliniken und Praxen bereits praktische Anwendung. Es existieren bereits einige klinische Studien, die die Wirksamkeit der lokalen Hyperthermie insbesondere in Kombination mit konventioneller Krebstherapie untersuchen. US-Amerikanische und japanische Studien liefern Evidenz, dass die kapazitive Hyperthermie in oberflächlichen und mitteltiefen Körperregionen therapeutisch zum Einsatz kommen kann (41–43).

Es existieren außerdem Studien, die eine therapeutische Wirksamkeit lokoregionärer Hyperthermie in umschriebenen Körperregionen darlegen. In der Behandlung von Knochenmetastasen konnte eine randomisierte Studie einen Vorteil in der mit Hyperthermie und Radiotherapie behandelten Gruppe gegenüber alleiniger Radiotherapie finden (44).

Eine Kombination von Strahlentherapie und lokoregionärer Hyperthermie war außerdem in zwei randomisierten Studien in der Therapie von Kopf-Hals Tumoren der alleinigen Radiotherapie überlegen (45,46).

### **3 Zielsetzung der Arbeit**

Die kapazitive Hyperthermie bietet mit ihrer Wirksamkeit, ihrem günstigen Nebenwirkungsspektrum, bei leichter Anwendbarkeit ein großes Potenzial in der Onkologie. Besonders für oberflächliche und mitteltiefe Läsionen oder bei Patienten eines schlanken Habitus könnte die kapazitive Hyperthermie gegenüber der regionalen Tiefenhyperthermie Vorteile bieten. Auch gesundheitsökonomisch kann die kapazitive Hyperthermie durch vergleichsweise niedrige Behandlungskosten überzeugen. Dennoch wird die Tiefenhyperthermie unter bestimmten Voraussetzungen von den deutschen Krankenkassen anerkannt, wohingegen die kapazitive Hyperthermie im Regelfall nicht finanziert wird. Die vorliegenden Studien zur Wirksamkeit sind meist älter und häufig an asiatischen Patientenpopulationen durchgeführt. Weiter wurden meist die tatsächlich im Patienten erreichten Temperaturen nicht gemessen bzw. nicht beschrieben. Seitens der Hersteller kapazitiver Systeme gibt es bisher keine genauen und an verschiedenen menschlichen Geweben orientierte experimentelle Bestimmungen der tatsächlichen Leistungsfähigkeit. Es gibt bisher für die kapazitive Hyperthermie keine Möglichkeit der Vorhersage der Temperatur- und Dosisverteilung am Patienten.

Es wird in dieser Arbeit die tatsächliche Leistungsfähigkeit des kapazitiven Systems TCS Celsius42 durch Bestimmung der SAR-Verteilung in vier Phantommodellen evaluiert. Besonderes Augenmerk wird der tatsächlichen Eindringtiefe der Temperatur, der Verteilung der Temperatur im Phantom und der Beeinflussung der SAR-Verteilung durch Inhomogenitäten geschenkt. Zum Einsatz kommen hierbei homogene und inhomogene Phantommodelle. Zur Darstellung der Inhomogenitäten kommen Phantommodelle mit Knochen als auch mit einer Fettschicht zum Einsatz. Somit soll die Temperaturverteilung in homogenem- und inhomogenem Material, als auch an Grenzflächen, wie sie auch im menschlichen Körper vorkommen, bestimmt werden und experimentell mögliche Einsatzmöglichkeiten des kapazitiven Systems unter Berücksichtigung der Gewebsinhomogenitäten exploriert werden. Es wird außerdem der Einfluss unterschiedlicher Elektrodengrößen auf das SAR-Tiefenprofil ausgewertet. Diese für verschiedene klinische Fragestellungen relevanten Therapiekonfigurationen sollen die tatsächlich im Phantom erreichten Temperaturanstiege in unterschiedlichen Settings abbilden. Aus den erhobenen Daten

können mögliche Indikationen und Limitationen der kapazitiven Hyperthermie abgeleitet werden.

Im Anschluss werden die gemessenen SAR-Verteilungen anhand des Simulationsprogramms Sim4Life rechnerisch nachgestellt. Damit soll die Validität der verwendeten homogenen und inhomogenen Phantommodelle bestätigt und eine Aussage über die rechnerische Vorhersagbarkeit von SAR-Tiefenprofilen komplexer, inhomogener Gewebsstrukturen getroffen werden.

Insgesamt soll diese präklinische Arbeit Evidenz für die tatsächliche Leistungsfähigkeit der kapazitiven Hyperthermie bieten.

Die klinisch relevanten Messdaten zur tatsächlichen Eindringtiefe und Temperaturverteilung sollen entscheidende Erkenntnisse für die praktische Anwendung der kapazitiven Hyperthermie am Patienten liefern. Sie soll eine Basis für klinische Arbeiten am Patienten darstellen, welche den Evidenzgrad, wie auch die Qualitätsstandards der kapazitiven Hyperthermie verbessern können.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Agarosephantom**

Die Basis der in dieser Arbeit verwendeten Phantome bildet eine Agarosemischung, die in etwa den elektrischen Eigenschaften des menschlichen Skelettmuskelgewebes entspricht. Die Rezeptur des in dieser Arbeit verwendeten Agarosephantoms sind den 2017 veröffentlichten Qualitätsrichtlinien der lokalen Hyperthermie von Trefná et al. entnommen worden. Zur Anwendung kommt die für eine Frequenz von 13 MHz angepasste Rezeptur (38). Die Agarosephantome besitzen eine begrenzte biologische Haltbarkeit, weswegen für die Messreihen die Herstellung mehrerer Phantome erforderlich war.

Im Folgenden wird der Herstellungsablauf des Agarosephantoms erläutert.

## **Herstellung des Agarosephantoms**

Zur Herstellung eines homogenen Agarosephantoms mit den Maßen 30 cm x 30 cm x 16 cm (L x B x H) müssen 15,4 Liter VE - (= vollentsalztes) Wassers in einen 20 Liter fassenden Kochtopf gefüllt werden. Im ersten Schritt muss das VE-Wasser auf 70°C erhitzt werden. Ist die gewünschte Temperatur erreicht werden entsprechend des Phantomvolumens 640g Agarosepulver und 38,4g Kochsalz dem erhitzten Wasser hinzugefügt. Um ein Anbrennen des nun gelösten Agarosepulvers zu verhindern, muss die Mischung nun kontinuierlich durch Rühren in Bewegung gehalten werden. Dies hat besondere Relevanz, da sich angebrannte Agaroseflocken lösen können und die Homogenität der elektrischen Eigenschaften der Agarosemischung beeinträchtigen. Die Agarosemischung wird auf etwa 85 – 90 °C weiter erhitzt. Ist die Zieltemperatur erreicht, muss diese für etwa zehn Minuten konstant aufrechterhalten werden. Ein übermäßiges Überhitzen und damit einhergehendes Kochen der Mischung ist zu vermeiden. Zu diesem Zweck wird die Temperatur des Inhalts stets mit einer Temperatursonde überwacht.

Sind die zehn Minuten verstrichen, wird das Phantom in eine vorgefertigte Plexiglasform gegossen. Sie besteht aus fünf miteinander verschraubten Plexiglasscheiben und hat ein Volumen, das dem des Phantoms entspricht. In dieser Gussform sind bereits elf Katheter in Bohrungen befestigt. Die Katheter befinden sich mittig in der Vertikalen. Sie befinden sich in einem Abstand von 1 – 2 cm voneinander und werden mit V1 (oberster Katheter) bis V11 (unterster Katheter) bezeichnet.

Die Position der Katheter wird in dieser Arbeit in „Tiefe“ angegeben. Diese bezieht sich auf die Oberseite des Phantoms, sodass 0 cm Tiefe die Phantomoberseite darstellen und 16 cm Tiefe die Phantomunterseite.

Katheter V1 befindet sich in 1 cm Tiefe, V2 in 2 cm Tiefe, V3 in 3 cm Tiefe, V4 in 4cm Tiefe, V5 in 6 cm Tiefe, V6 in 8 cm Tiefe, V7 in 10 cm Tiefe, V8 in 12 cm Tiefe, V9 in 13 cm Tiefe, V10 in 14 cm Tiefe und V11 in 15 cm Tiefe (s. Abbildung 3).

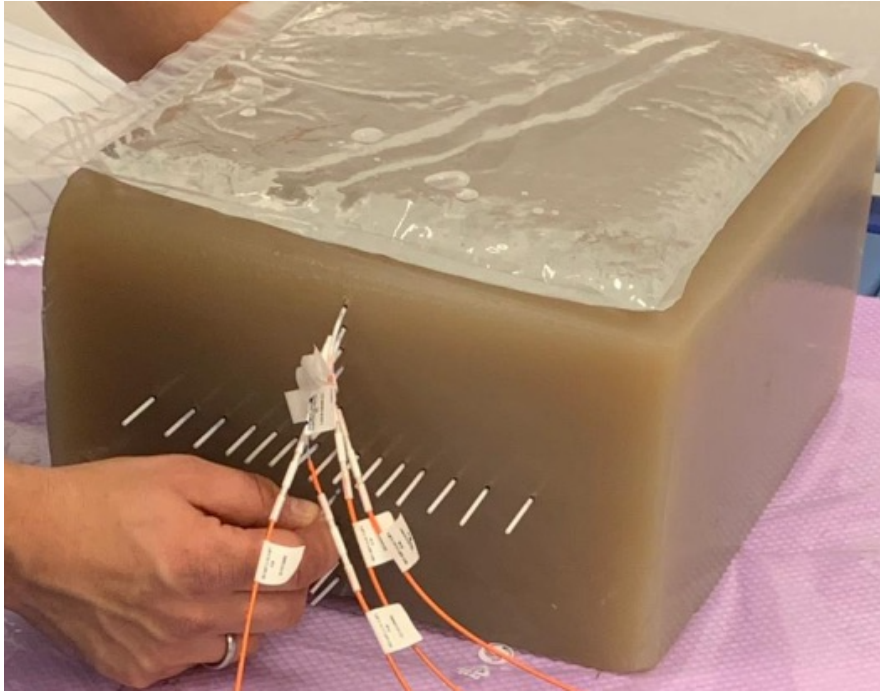
Zur Abdichtung werden innere Furchen der Plexiglasform mit Dichtungsmasse und Klebeband ausgekleidet.





*Abbildung 2: Plexiglasform Phantom mit Kathetern*

Die 85°C heiße Agarosemischung wird nun in die Plexiglasform gegossen. Dabei wird auf mögliche Leckagen an den Bohrungen der Katheter geachtet. Falls Agarose austreten sollte, wird die betroffene Stelle umgehend abgedichtet. Es werden mit einem Messer kleine Schlitze an der Oberfläche des noch zähflüssigen Phantoms eingeführt. Damit wird eine Spaltbildung an der Phantomoberseite durch Zusammenziehen der Masse vermieden. Das Phantom kühlt nun bei Zimmertemperatur ab und verfestigt sich. Nach dem Abkühlen wird die Plexiglasform aufgeschraubt und das nun feste Phantom zusammen mit den Kathetern aus der Form entfernt.



*Abbildung 3: Homogenes Phantom mit Kathetern*

### **Inhomogenes Agarosephantom mit Knochen**

Das erste inhomogene Phantom beinhaltet einen 10 cm langen Rinderknochen mit einem Durchmesser von 5,5 cm. Zur Verwendung kommt ein Stück der Diaphyse eines Rinderfemur. Das Phantom basiert wie das homogene Phantom auf Agarose. Diese umschließt den Knochen. Die Katheter V2-V4 verlaufen längs durch den Knochen und stabilisieren diesen in der Mitte des Phantoms. Der Katheter V1 befindet sich in 0,75 cm Tiefe, V2 in 3,75 cm, V3 in 4,5 cm, V4 in 5,3 cm, V5 in 8,5 cm, V6 in 10,5 cm, V7 in 11,5 cm, V8 in 12,5 cm, V9 in 13,5 cm Tiefe. Es wurden im Gegensatz zum homogenen Phantom nur 9 Katheter verwendet.

Mit Ausnahme der Höhe von 14 cm gleichen die Maße denen des homogenen Phantoms.

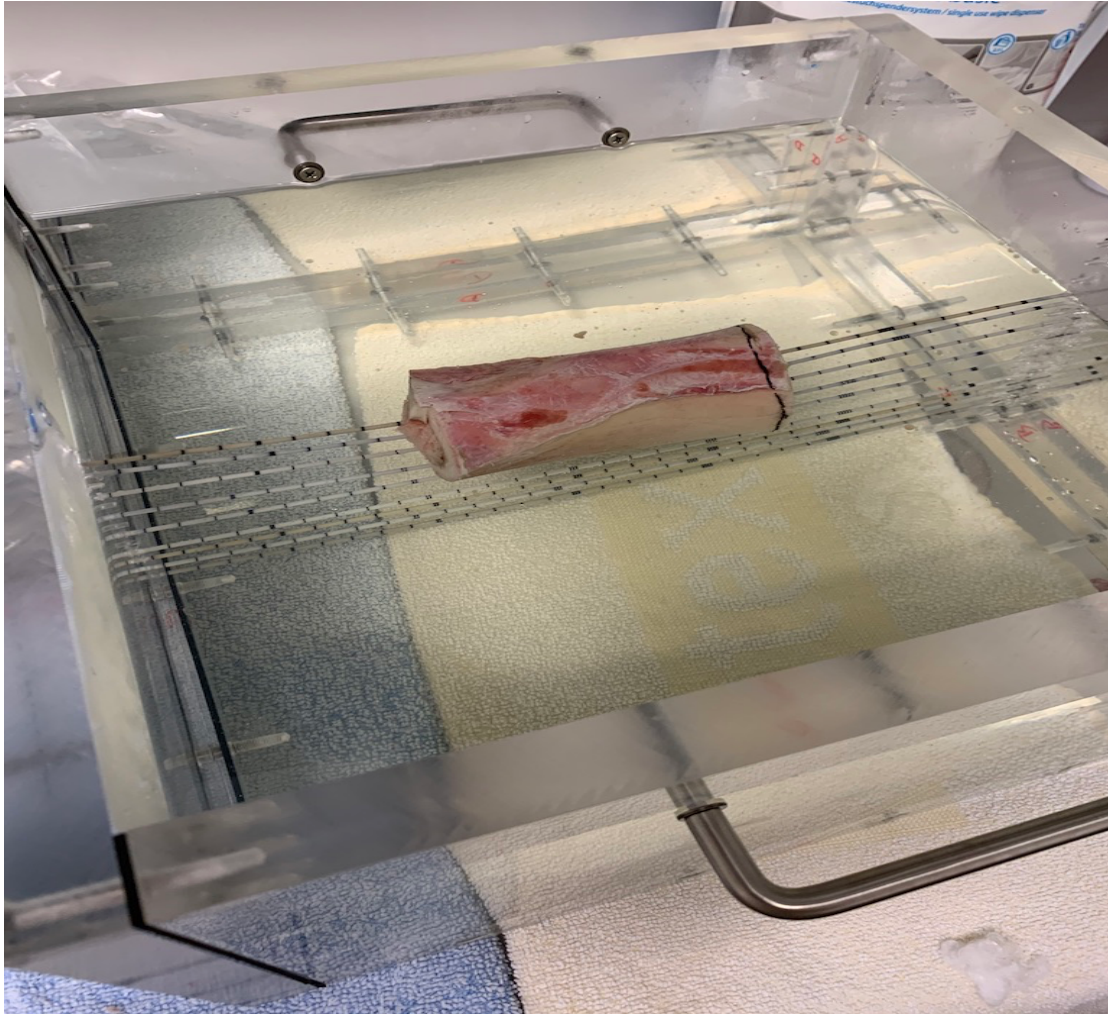


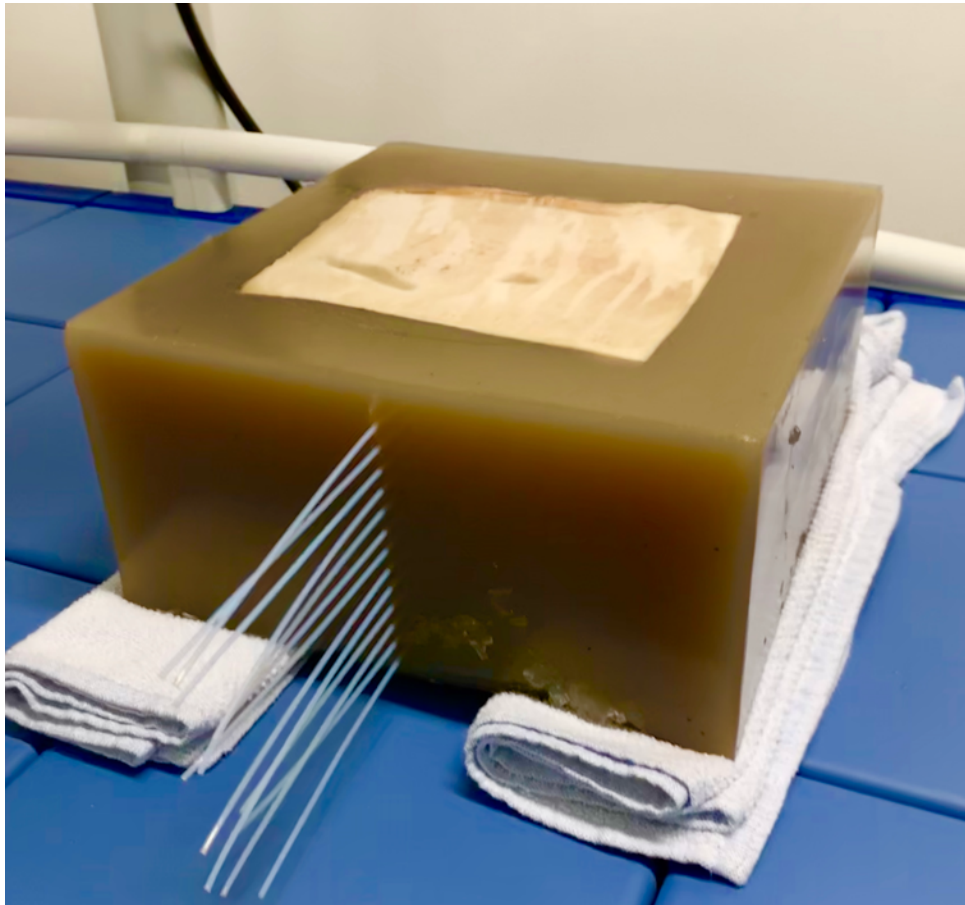
Abbildung 4: Katheter Knochenphantom ohne Agarose

### **Inhomogenes Agarosephantom mit Fettschicht**

Das zweite inhomogene Phantom beinhaltet eine Fettschicht. Die Fettschicht besteht aus frischer Schweineschwarte. Sie ist quadratisch zugeschnitten mit einer Seitenlänge von 20 cm. Die Dicke der Fettschicht beträgt 1 cm. Die Fettschicht befindet sich im Mittelpunkt des Phantoms zentriert auf dessen Oberseite. Die Fettschicht ist in das Agarosephantom eingegossen. Das Volumen des Phantoms ist somit durch die Fettschicht unverändert. Es wurden 13 Messkatheter in das Phantom eingelassen. Der Katheter V1 befindet sich in 1,8 cm Tiefe und liegt somit 0,8 cm unter der Fettschicht. V2 befindet sich in 2,8 cm Tiefe, V3 in 3,8 cm, V4 in 4,8 cm, V5 in 5,6 cm, V6 in 6,8 cm, V7 in 7,7 cm, V8 in 8,8 cm, V9 in 9,7 cm, V10 in 10,7 cm, V11 in 11,7 cm, V12 in 12,7 cm und V13 in 13,6 cm Tiefe.

Das Phantom mit Fettschicht hat eine Höhe von 14 cm.

Das Agarosephantom mit Fettschicht wurde aufgrund der hitzebedingten Verformung der frischen Schweineschwarte nach längerer Messdauer nur in der Zentralachse gemessen. Demnach beschränken sich die Messwerte dieses Phantoms auf die vertikale Zentralachse des Phantoms (s. 4.3).



*Abbildung 5: Inhomogenes Phantom Fettschicht 1 cm*

## 4.2 Messaufbau

In den Messungen wurde das TCS System von der Firma Celsius42 verwendet. Dieses besteht aus einer Liege und einem schwenkbaren Arm und einer Tischelektrode (s. Abbildung 1). In den Messungen dieser Arbeit befindet sich die Tischelektrode in Position 2-2, d.h. in zweiter Reihe in mittiger Position des Tisches. Die Tischelektrode hatte in allen Messungen einen Durchmesser von 150 mm. Am schwenkbaren Arm befindet sich die zweite Elektrode des Systems. Die bewegliche Elektrode hatte bei den Messungen einen Durchmesser von 150 mm. Im Rahmen einer Messreihe wurde eine größere Elektrode mit einem Durchmesser von 250 mm verwendet. Die Elektroden können per Steckprinzip getauscht werden. Durch die asymmetrischen Elektroden soll eine Verlagerung der maximalen SAR zur kleinen Elektrode untersucht werden. Somit könnte gezielt durch die Wahl der Elektrodengröße die maximale SAR auf einen gewünschten Punkt fokussiert werden.

Beide Elektroden sind mit zusätzlichen Wasserboli zur besseren Ankopplung und zur Schonung des Patienten durch oberflächliche Kühlung ausgestattet.

Das Phantom wird auf der unteren Elektrode platziert. Es werden die Messsonden eingeführt und in der gewünschten Ausgangsposition platziert. Ist das Phantom möglichst mittig auf der unteren Elektrode platziert, wird die mobile obere Elektrode deckungsgleich zur unteren Elektrode an der Oberseite des Phantoms fixiert. Dabei wird auf einen möglichst engen Kontakt der oberen Elektrode zu der Phantomoberfläche geachtet.

Die Leistung des Systems beträgt maximal 200 Watt. In den Phantommessungen wurde ausschließlich mit einer Leistung von 200 Watt gearbeitet, um bei kurzen Messzeiten Temperaturverteilungen in der Tiefe des Phantoms deutlich darzustellen. Rechnerisch können auf Basis der mit 200 Watt gemessenen Werten SAR-Verteilungen mit niedrigeren Leistungen bestimmt werden.

## **Wasserboli**

Um die Ankopplung der beiden Elektroden zusätzlich zu verbessern, als auch um Unebenheiten zwischen Phantom und Elektrode auszugleichen, wird in den Messungen ein zusätzlicher Wasserbolus verwendet. Es handelt sich dabei um VE-Wasser. Die Wasserboli sind Wasserkissen und haben die Maße 17 cm x 17 cm, sowie eine Dicke von etwa 1 cm (s. Abbildung 2). Das Füllvolumen beträgt 250 ml. Es werden insgesamt zwei Wasserkissen an Phantomoberseite und Phantomunterseite platziert.

## **Messinstrumente**

Die Temperaturmessung im Phantom erfolgt durch fiberoptische Glasfaser-Temperaturmesssonden OTG-MPK5. Diese Sonden besitzen im Arbeitsbereich der Phantommessungen (ca. 20 – 45°C) eine Genauigkeit von etwa + / - 0,3°C. Die gemessenen Temperaturanstiege werden in Echtzeit auf einen mit den Messsonden verbundenen Computer aufgezeichnet. Dort sind die Temperaturanstiege in Form eines fortlaufenden Graphen mit der Temperatur auf der Y-Achse und der vergangenen Zeit auf der X-Achse dargestellt. Die Messung kann jederzeit unterbrochen und damit das Fortlaufen des Graphen pausiert werden. Die Messsonden werden in die im Phantom platzierten Katheter hineingeführt. Die Katheter sind zur Vorder- und Hinterseite geöffnet. Damit parallel in einer Messachse gemessen werden kann werden die Sonden von vorne und hinten in einer Messachse platziert. Die Sonden messen stets einen Messpunkt an ihrer Spitze. Somit können in zwei Messachsen vier Messpunkte gleichzeitig gemessen werden.

### 4.3 Durchführung der Messungen

In allen Messungen die sog. Zentralachse gemessen. Diese liegt vertikal im Mittelpunkt des Phantoms. Anhand dieser kann das SAR-Tiefenprofil bestimmt und verglichen werden. Anhand der in der Zentralachse gemessenen Werte wird die Leistungsfähigkeit des kapazitiven Systems evaluiert. Weitere Messwerte in der horizontalen Sagittalebene dienen der Übersicht der peripheren SAR-Verteilung.

#### **Definition der Messpunkte**

Entlang der Achse eines Katheters werden Messpunkte definiert. Die Mitte des Phantoms wird auf dem Katheter als Punkt 0 festgesetzt. Von diesem Punkt aus werden in der Horizontalen positive Werte bis maximal +12 (in Richtung Phantomvorderseite) und negative Werte bis maximal -12 (in Richtung Phantomhinterseite) in jeweils 1 cm Abständen definiert. So liegt beispielsweise der Punkt V1/0 in der Messachse des Katheters V1 im Punkt 0, also der Phantommitte. Der Punkt V5/-10 läge somit in der Messachse des Katheters V5 zehn Zentimeter von dem Mittelpunkt des Phantoms in Richtung Phantomhinterseite. Die o.g. Zentralachse läuft am Beispiel des homogenen Phantoms von dem Punkt V1/0 bis zu dem Punkt V11/0 vertikal durch den Mittelpunkt des Phantoms.

#### **Messablauf**

Es wird mit den Kathetern an der Phantomoberseite und der Phantomunterseite begonnen. Dies sind die Katheter V1 (oberster Katheter des Phantoms) und V11 (unterster Katheter des Phantoms). Innerhalb der horizontalen Messachse des Katheters V1 und V11 werden nun von vorne und hinten die Messsonden in diesen eingeführt. So kann das Temperaturfeld in der Messachse von beiden Seiten aus symmetrisch gemessen werden. Dadurch werden Ungenauigkeiten aufgrund ungleichmäßiger Erwärmung oder Abkühlung des Phantoms vermieden.

Es werden vier Messpunkte gleichzeitig gemessen (zwei Sonden in V1 und zwei in V11). Die Messung der Messachsen wird mittig begonnen. In der ersten Messung einer Messachse liegen demnach beide Messsonden auf demselben Messpunkt.

Es wird nun zwei Minuten lang bei einer vorher eingestellten Leistung von 200 Watt der erste Messpunkt gemessen. Der Temperaturanstieg kann dabei graphisch auf einem mit den Messsonden verbundenen PC eingesehen werden. Sind zwei Minuten verstrichen, wird die Messung beendet und die erhobenen Daten gespeichert. Die Messsonden werden nun in den Kathetern V1 und V11 um einen Zentimeter in Richtung Phantomäußeres bewegt. Sie befinden sich nun auf Position +1 bzw. -1 in der jeweiligen Messachse.

Es wird erneut zwei Minuten bei 200 Watt in diesen Positionen gemessen. Dieser Vorgang wird bis zum Erreichen der peripheren Punkte +12 bzw. -12 an der Phantomaußenseite wiederholt. Insgesamt dauert die gleichzeitige Messung zweier Messachsen (exemplarisch V1 und V11) etwa 30 Minuten. Davon sind 24 Minuten reine Messdauer und ca. 6 Minuten werden für die Platzierung der Messsonden in den gewünschten Punkten benötigt.

Die Messungen werden bis zu einer Temperatur von ca. 45°C fortgeführt. Höhere Temperaturen sollten vermieden werden, da das Phantom in diesen Temperaturbereichen Flüssigkeit und damit Volumen verliert. Um dies zu vermeiden kann das Phantom nach einem Messzyklus in ein kaltes Wasserbad gelegt werden und auf Zimmertemperatur abgekühlt werden. Das Abkühlen in einem verschlossenen Kühlbehältnis (Kühlschrank oder Kühltruhe) ist nicht praktikabel, da hierbei die aktuelle Temperatur des Phantoms nicht überwacht werden kann und ein zu starkes Abkühlen riskiert wird. Alternativ kann es ca. 12 – 24h bei Zimmertemperatur passiv abkühlen.

Ist das Phantom abgekühlt, wird die oben beschriebene Prozedur nun in den Kathetern V2 und V10 fortgeführt. Der Vorgang wird weiter wiederholt bis alle Messpunkte des Phantoms in einem Abstand von 1 cm in allen Messachsen gemessen wurden. Es wird nach V2 – V10 V3 – V9, dann V4 – V8, dann V5 – V7 und letztendlich V6 gemessen. In der Achse des Katheters V6 wird mit zwei Messsonden gearbeitet, da keine weitere Messachse für die verbleibenden Sonden vorhanden ist.



#### 4.4 Simulationsprogramm

Zur rechnerischen Simulation der Phantommessungen wird das Programm Sim4Life verwendet. Dieses Programm besitzt eine graphische Benutzeroberfläche, in der geometrische Körper erstellt werden können. Diesen Körpern können elektrische oder magnetische Eigenschaften zugewiesen werden. Außerdem können Spannungsquellen und Magnetfelder erstellt werden. Das Programm kann dann anhand dieser Parameter elektromagnetische Felder und die Ausbreitung derselben durch ein Dielektrikum berechnen. Daraus lassen sich durch das Programm Temperaturverteilungen, spezifische Absorptionsraten und deren Verteilungen in den simulierten Körpern extrapolieren. Ein großer Vorteil des Programmes für diese Arbeit ist, dass durch die Modifizierbarkeit von elektrischen Eigenschaften der Simulation an bestimmten Stellen des Modells Einflüsse verschiedener Inhomogenitäten (z.B. Fettgewebe oder Knochen) darstellen lassen. So kann beispielsweise die Dicke einer dem Modell aufgelagerten Fettschicht und die exakte Position des kortikalen Knochens und des Knochenmarks rechnerisch dargestellt werden.

##### **Ablauf der Simulationsrechnungen: Homogene Phantommodelle**

Es können direkt geometrische Formen in den gewünschten Größen in dem 3D Interface des Programms erstellt werden. Im Falle eines einfachen homogenen Phantoms wird ein Quader mit den Maßen 30 cm x 30 cm x 16 cm (L x B x H) entsprechend des realen Modells kreiert. Um die Elektroden des kapazitiven Systems darzustellen werden zwei Zylinder mit einem Radius von 7,5 cm (150 mm) – 12,5 cm (250 mm) und einer Höhe von 1 cm erstellt. Zusätzlich werden Wasserboli als flache Zylinder erstellt. Deren Durchmesser entspricht stets dem der Elektrode plus einen Zentimeter. Ihre Höhe beträgt 2 cm. Nun werden die simulierten Wasserboli mittig auf dem Phantom platziert und die Elektroden mittig auf den Wasserboli. Nun werden den erstellten Formen Eigenschaften zugeteilt. Es werden für das Phantom und die Wasserboli Dichte in  $\text{kg} / \text{m}^3$ , absolute Leitfähigkeit in  $\text{S} / \text{m}$  und relative Leitfähigkeit bei einer Frequenz von 13,56 MHz eingesetzt. Da der Hersteller des Systems TCS Celsius42 nach Anfrage keine Angabe zu der Spannung in Volt zwischen den Elektroden des Geräts machen konnte, wird eine Spannung von 100 Volt zwischen den Elektroden angenommen. Es konnten auch bezüglich der Effizienz des Geräts seitens des Herstellers keine Angaben gemacht werden.

Tabelle 3: Eigenschaften simulierter Materialien (47)

Material	Dichte in kg / m <sup>3</sup>	Leitfähigkeit in S / m	Permittivität
Agarose	969	0,7	80
Wasserbolus	1000	0	80
Kortikalis	1908	0,046	30,58
Gelbes Knochenmark	980	0,0134	16,06
Fett	911	0,0553	25,37

Es wird anschließend die Simulationsfrequenz von 13,56 MHz gewählt und die Simulation gestartet. Das Programm errechnet nun auf Basis der angegebenen Parameter den gewünschten elektromagnetischen Sachverhalt. Ist die Simulationsrechnung erfolgt, kann die errechnete SAR-Verteilung in verschiedenen Schnittbildern des 3D Interfaces analysiert werden. Aufgrund der Tatsache, dass die weder die tatsächliche Leistung in Watt (von den eingestellten 200 Watt) im Phantom noch die Spannung zwischen den Elektroden in Volt bekannt sind, können ausschließlich relative SAR Werte mittels der Simulationsrechnungen im Programm Sim4Life mit den Phantommessungen verglichen werden.

### **Simulation des inhomogenen Phantommodells: Knochen**

Für das Phantommodell mit integriertem Knochen wird ein Zylinder mit einer Länge von 10 cm und einem Durchmesser von 5,5 cm mittig im Phantommodell längs platziert. Im Querschnitt setzen sich diese 5,5 cm aus einer ca. 1,5 cm dicken oberen kortikalen Knochenschicht, dem ca. 2,5 cm dicken gelben Knochenmark und einer weiteren ca. 1,5 cm dicken kortikalen Knochenschicht zusammen. Innerhalb des großen Zylinders befindet sich demnach ein weiterer Zylinder mit dem einem Durchmesser von 2,5 cm und einer Länge von 10 cm. Dieser stellt das gelbe Knochenmark dar. Den simulierten Knochenmaterialien Kortikalis und Knochenmark werden die entsprechenden elektrischen Eigenschaften zugeordnet. Die Höhe des simulierten Phantoms beträgt analog zu dem gemessenen Modell 14 cm. Es werden Elektroden mit einem Durchmesser von 150 mm oben und 150 mm unten simuliert.

### **Simulation des inhomogenen Phantommodells: Fettschicht**

Die Fettschicht wird als Viereck mit den Maßen 30 cm x 30 cm x 1 cm (L x B x H) auf ein 13 cm hohes Phantom gesetzt. Sie bildet damit die oberste Schicht des insgesamt 14 cm hohen Modells. Ihr werden die in Abbildung 14 dargestellten elektrischen Eigenschaften zugeordnet. Abgesehen von der Höhe und Fettschicht gleicht der restliche Aufbau des Phantoms dem des homogenen Phantoms mit den Elektrodengrößen 150 mm – 150 mm.

## **5 Ergebnisse und Diskussion**

### **5.1 Messergebnisse: Homogenes Phantom**

#### **5.1.1 Elektrodengrößen 150 mm – 150 mm**

Es wurde in der Sagittalebene des Phantoms gemessen. Die x-Achse des SAR-Tiefenprofils beschreibt die Eindringtiefe der erreichten SAR von der Phantomoberseite (Tiefe = 0 cm) bis zur Phantomunterseite (Tiefe = 16 cm). Auf der y-Achse ist die SAR in W/kg aufgetragen. Die Messung der horizontalen SAR-Verteilung wurde zur Veranschaulichung in einer zweiten Ebene, nicht aber zum Vergleich mit Simulationsrechnungen oder zur Evaluation der Leistungsfähigkeit, durchgeführt. Werte, die in dieser Darstellung mit „0“ beziffert sind, konnten aufgrund zu hoher Temperaturentwicklung während des Messprozesses nicht gemessen werden (betroffen sind vorrangig Werte an den äußeren Rändern des Phantoms). Entscheidend für die Bewertung der Leistungsfähigkeit des kapazitiven Systems ist das SAR-Tiefenprofil in der Zentralachse (Punkt V1/0 bis Punkt V11/0) (s. 4.3).

Die erreichten SAR-Werte wurden auf ganze Zahlen gerundet.

#### **Absolute SAR: Homogenes Phantom 150 mm – 150 mm**

##### **Zentralachse vertikal: V1/0 – V11/0**

Mittels Temperatur-Anstieg-Methode konnte im Punkt V1/0, in 1 cm Tiefe, eine maximale SAR von 85 W/kg bestimmt werden. In 3 cm – 4 cm Tiefe wird eine SAR

von 55 W/kg (V3/0) bzw. 43 W/kg (V4/0) ermittelt. In der Phantommitte im Punkt V6/0, in 8 cm Tiefe, beträgt die erreichte SAR 22 W/kg. An der Phantomunterseite, beziehungsweise der Seite der Tischelektrode wird eine SAR von 59 W/kg im Punkt V11/0 gemessen. Die SAR an der Tischelektrode fällt somit um etwa 26 W/kg niedriger aus, als die am schwenkbaren Elektrodenarm. Dies ist vermutlich durch das Geratdesign bedingt. Durch Kopplungen an der fest am Tisch verbauten Elektrode können im elektromagnetischen Feld Inhomogenitäten entstehen.

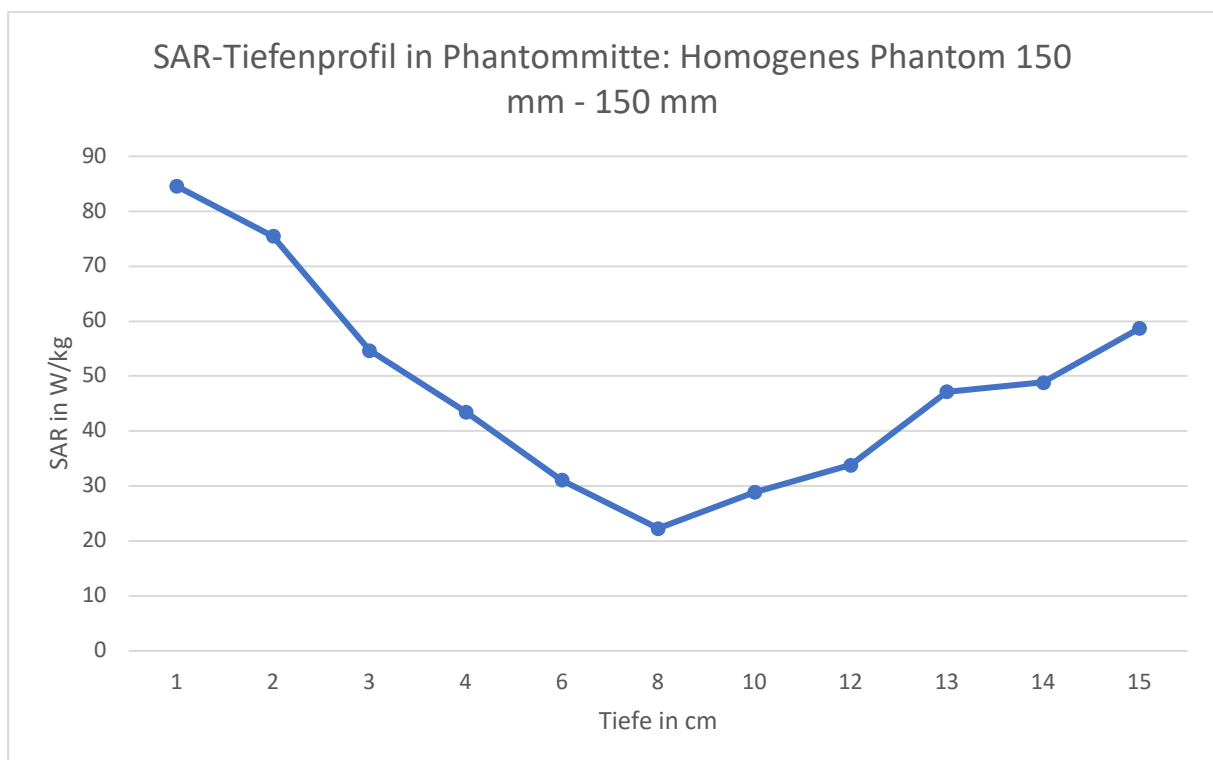


Abbildung 6: SAR-Tiefenprofil homogenes Phantom 150 mm - 150 mm

### Horizontale Temperaturverteilung in Messachsen V1 und V11

In einem Abstand von etwa 5 cm von dem Phantommittelpunkt der Oberseite (V1/0) beträgt die SAR zwischen 29 W/kg (V1/5) und 34 W/kg (V1/-5). Vergrößert man diesen Abstand auf 8 cm von dem Phantommittelpunkt, kann eine SAR von 15 W/kg (V1/8) und 18 W/kg (V1/-8) gemessen werden. Am äußeren Rand des Phantoms, in 12 cm Abstand von der Mitte, liegt die SAR zwischen 0 W/kg und 2 W/kg (V1/12; V1/-12).

An der Phantomunterseite zeigt sich ein ähnliches Bild. 5 cm von der Phantommitte kann hier in dem Punkt V11/5 23 W/kg und im Punkt V11/-5 36 W/kg maximale SAR ermittelt werden. Bei einem Abstand von 8 cm von dem Phantommittelpunkt kann im

Punkt V11/8 8 W/kg und im Punkt V11/-8 19 W/kg SAR gemessen werden. Im Abstand von 12 cm von dem Mittelpunkt kann in den Punkten V11/12 und V11/-12 keine SAR mehr ermittelt werden (SAR = 0 W/kg).

	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
V1	0,4	2,7	1,3	6	18	21	28	34	43	49	61	65	85	81	86	56	30	29	17	18	15	21	14	6,5	2,2
V2	0	0	0	0	17	20	26	39	50	59	66	73	75	79	75	63	58	48	39	26	20	23	17	3,4	0,1
V3	0,9	1,3	0	2,4	4,7	23	28	38	35	38	38	46	55	53	50	51	49	37	31	14	24	14	8	2,6	1,5
V4	0	0	2,7	8,1	15	20	24	32	39	41	45	49	43	51	47	38	32	21	19	15	7,7	9,8	5,9	3,9	4,3
V5	0	0	0	4,3	4,1	6,3	14	15	21	23	28	29	31	31	31	32	23	26	21	16	11	4,3	0	0	0
V6	0,8	1,4	1	1,2	4,1	8	10	11	16	18	19	24	22	27	23	24	20	17	8,5	8	11	5,9	2,2	1,1	1,4
V7	0	0	4,4	5,6	11	15	15	18	21	22	24	30	29	28	28	27	22	21	19	13	13	0	0	0	0
V8	0	0	0	0	14	17	22	24	25	28	33	31	34	32	25	25	24	17	14	12	6,4	0	0	0	0
V9	0	0,6	1,1	6,7	8,9	16	23	26	29	35	48	55	47	40	42	33	36	32	28	0	0	0	0	0	0
V10	0	0	2,1	10	10	18	24	33	36	39	46	50	49	47	38	35	36	28	22	19	13	6,7	1,9	0	0
V11	0	0	8,9	16	19	24	28	36	37	47	47	60	59	56	54	45	38	23	25	15	7,6	4,4	2,2	0	0

Abbildung 7: SAR-Profil in Saggitalebene homogenes Phantom 150 mm - 150 mm

### Relative SAR: Homogenes Phantom 150 mm – 150 mm

Zum Vergleich mit den Simulationsrechnungen wird ebenfalls die relative SAR (normiert auf die maximale SAR) ermittelt. Das relative SAR-Tiefenprofil bezieht sich auf die vertikale Zentralachse in den Punkten V1/0 – V11/0.

Hier kann gezeigt werden, dass in 2 cm Tiefe 88% der maximal im Phantom erreichten SAR vorhanden sind (V2/0). In 3-4 cm Tiefe werden etwa 50-60% der maximalen SAR abgegeben (V3/0; V4/0). In der in 8 cm tiefen Phantommitte werden etwa 26% der maximalen SAR erhalten (V6/0). An der Phantomunterseite werden im Punkt V11/0 etwa 68% der maximalen SAR gemessen.

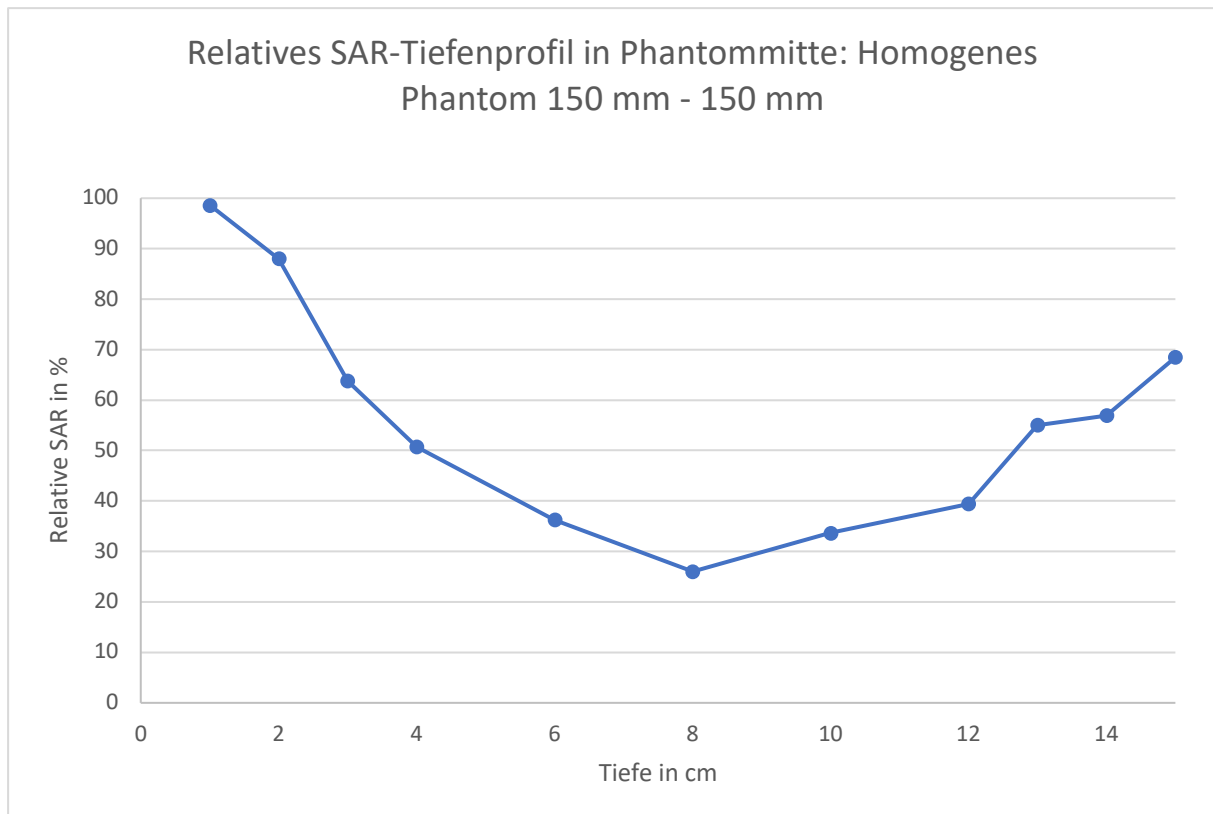


Abbildung 8: Relatives SAR-Tiefenprofil homogenes Phantom 150 mm - 150 mm

### 5.1.2 Elektrodengrößen 250 mm – 150 mm

Es wurde in der Sagittalebene des Phantoms gemessen.

#### **Absolute SAR: Homogenes Phantom 250 mm – 150 mm**

##### **Zentralachse vertikal: V1/0 – V11/0**

Die mit 73 W/kg gemessene maximale SAR befindet sich an der Unterseite des Phantoms in 1 cm Tiefe im Punkt V11/0. Es kann somit gezeigt werden, dass sich die maximale SAR durch Ersetzen der 150 mm großen Elektrode am Elektrodenarm durch eine Elektrode mit einem Durchmesser von 250 mm von der Ober- auf die Unterseite des Phantoms projizieren lässt. 3 cm bis 4 cm Unter der maximalen SAR kann in den Punkten V9/0 eine 45 W/kg und in V8 38 W/kg SAR festgestellt werden. In der 8 cm tiefen Phantommitte wird eine SAR von 14 W/kg gemessen (V6/0). An der Oberseite des Phantoms beläuft sich im Punkt V1/0 die SAR auf 31 W/kg und sinkt in 6 cm Tiefe im Punkt V5/0 auf 21 W/kg ab.

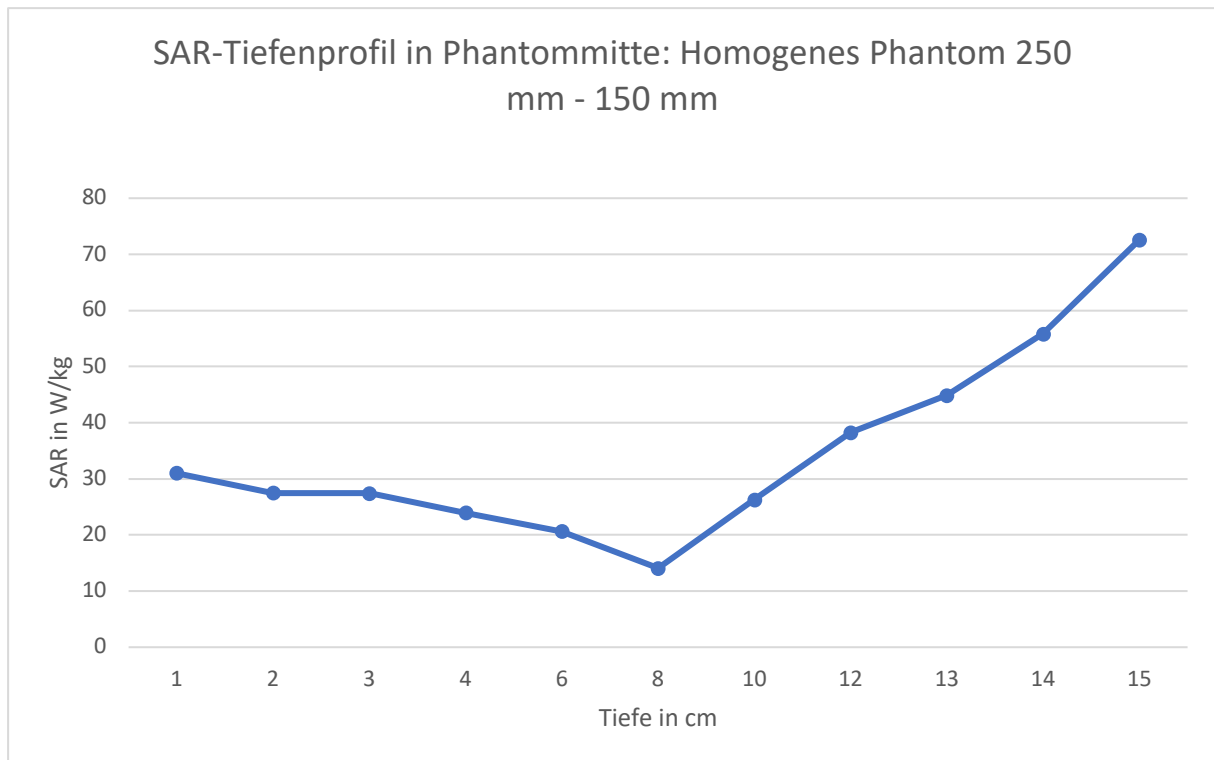


Abbildung 9: SAR-Tiefenprofil homogenes Phantom 250 mm - 150 mm

### Horizontale Temperaturverteilung in Messachsen V1 und V11

Bei einer Entfernung von 5 cm von der maximalen SAR in der horizontalen, beträgt die gemessene SAR 36 W/kg beziehungsweise 44 W/kg (V11/-5; V11/5). In den Punkten V11/8 und V11/-8 beträgt die SAR 20 W/kg beziehungsweise 13 W/kg. Auf der Phantomoberseite kann die SAR in den Punkten V1/5 und V1/-5 mit jeweils 24 W/kg und 25 W/kg beziffert werden.

	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
V1	0	0	0	0	12	21	22	25	30	29	30	35	31	32	31	26	26	24	20	20	16	0	0	0	0
V2	0	0	0	0	16	20	16	26	24	23	25	26	27	27	32	26	26	24	21	20	13	0	0	0	0
V3	0	0	0	0	15	18	17	18	19	23	25	26	27	26	23	26	24	22	24	17	16	0	0	0	0
V4	0	0	3,1	9,7	5,1	14	14	18	15	17	19	21	24	24	20	21	21	25	17	17	15	9,1	8,4	0	0
V5	0	0	8	5,1	8,2	9,9	14	12	16	20	21	20	21	21	21	19	19	13	7,2	7,2	9,2	8,4	3,4	0	0
V6	0	0	2	2,9	6	7,3	8,1	9,2	10	12	13	11	14	14	16	14	12	11	9,1	6,9	3,8	3,6	3,4	0	0
V7	0	0	6	8	9,2	12	13	19	23	24	28	30	26	34	34	24	25	25	21	17	14	5,7	3,1	0	0
V8	0	0	3,7	2,5	4	15	15	23	26	35	32	39	38	36	34	31	30	32	22	22	15	11	9,9	0	0
V9	0	0	0	0	15	16	22	32	36	40	47	43	45	37	39	39	33	36	24	23	18	0	0	0	0
V10	0	0	0	0	17	34	40	43	51	53	53	55	56	54	51	44	41	34	31	27	18	0	0	0	0
V11	0	0	0	0	13	18	28	36	48	57	61	68	73	63	52	50	48	44	32	26	20	0	0	0	0

Abbildung 10: SAR-Profil in Sagittalebene homogenes Phantom 250 mm - 150 mm

### Relative SAR: Homogenes Phantom 250 mm – 150 mm

Die maximale SAR (100%) wird im Punkt V11/0 erreicht. Dieser befindet sich an der Unterseite des Phantoms in etwa 1 cm Tiefe. Im Punkt V10/0, 1 cm tiefer, wird etwa 77% der maximalen SAR gemessen. In 3 cm – 4 cm Tiefe von der Unterseite betrachtet, beläuft sich die SAR auf 62% (V9/0) beziehungsweise 53% (V8/0) des Maximalwertes. In den in der Phantommitte befindlichen Punkten beträgt die SAR 36% (V7/0), 19% (V6/0) und 28% (V5/0). Auf der Phantomoberseite wird relativ zum Maximalwert eine SAR von 43% gemessen (V1/0). Dieser Wert kann bis zum Punkt V4 in 4 cm Tiefe aufrechterhalten werden und fällt dann dort auf 33% ab.

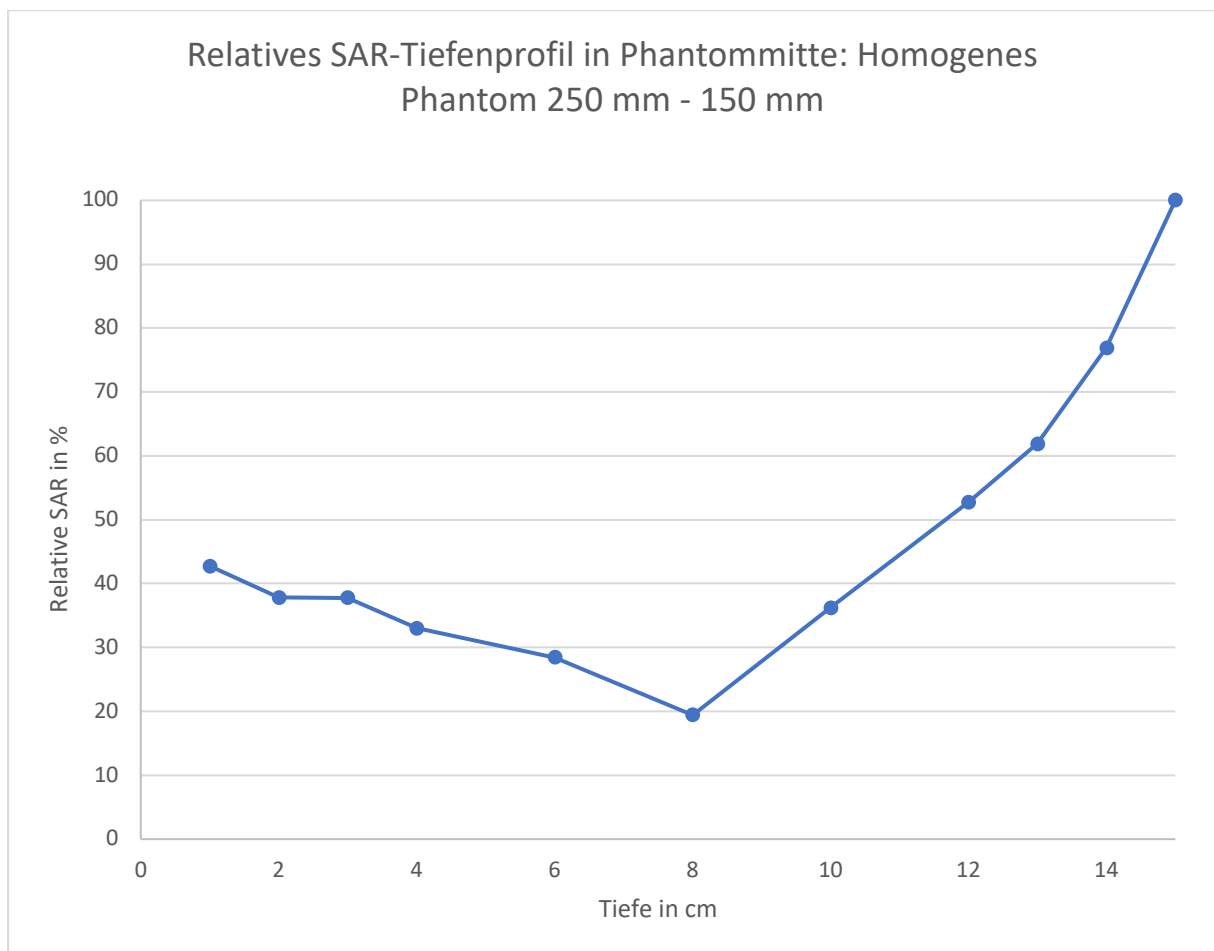


Abbildung 11: Relatives SAR-Tiefenprofil homogenes Phantom 250 mm - 150 mm



## 5.2 Messergebnisse Inhomogene Phantome

### 5.2.1 Phantom Knochen 150 mm – 150 mm

Es wurde in der Sagittalebene des Phantoms gemessen.

#### **Absolute SAR: Inhomogenes Phantom: Knochen 150 mm – 150 mm**

##### **Zentralachse vertikal: V1/0 – V11/0**

Die maximale SAR befindet sich in 0,75 cm Tiefe direkt oberhalb des Knochens und beträgt 96 W/kg. Die drei darunter befindlichen Messsonden befinden sich innerhalb des Knochenmarks. Im Punkt V2/0 in 3,75 cm Tiefe beläuft sich die SAR auf 9 W/kg, im Punkt V3/0 in 4,5 cm Tiefe auf 7 W/kg und im Punkt V4/0 in 5,3 cm Tiefe auf 5 W/kg. Es zeigt sich somit der Einfluss der 1,5 cm dicken Schicht kortikalen Knochens auf die im Knochenmark erreichten SAR. Im direkt unterhalb des Knochens gelegenen Messpunkt V5/0 in 8,5 cm Tiefe wird eine SAR von 7 W/kg gemessen. In den letzten vier Messpunkten auf der Phantomunterseite steigt die SAR im Punkt V6/0 in 10,5 cm Tiefe auf 21 W/kg, im Punkt V7/0 auf 23 W/kg, im Punkt V8/0 auf 40 W/kg und im nächstgelegenen Punkt der Phantomunterseite V9/0 in 13,5 cm Tiefe auf 49 W/kg. Insgesamt steigt die SAR demnach zur Unterseite des Phantoms wieder deutlich an.

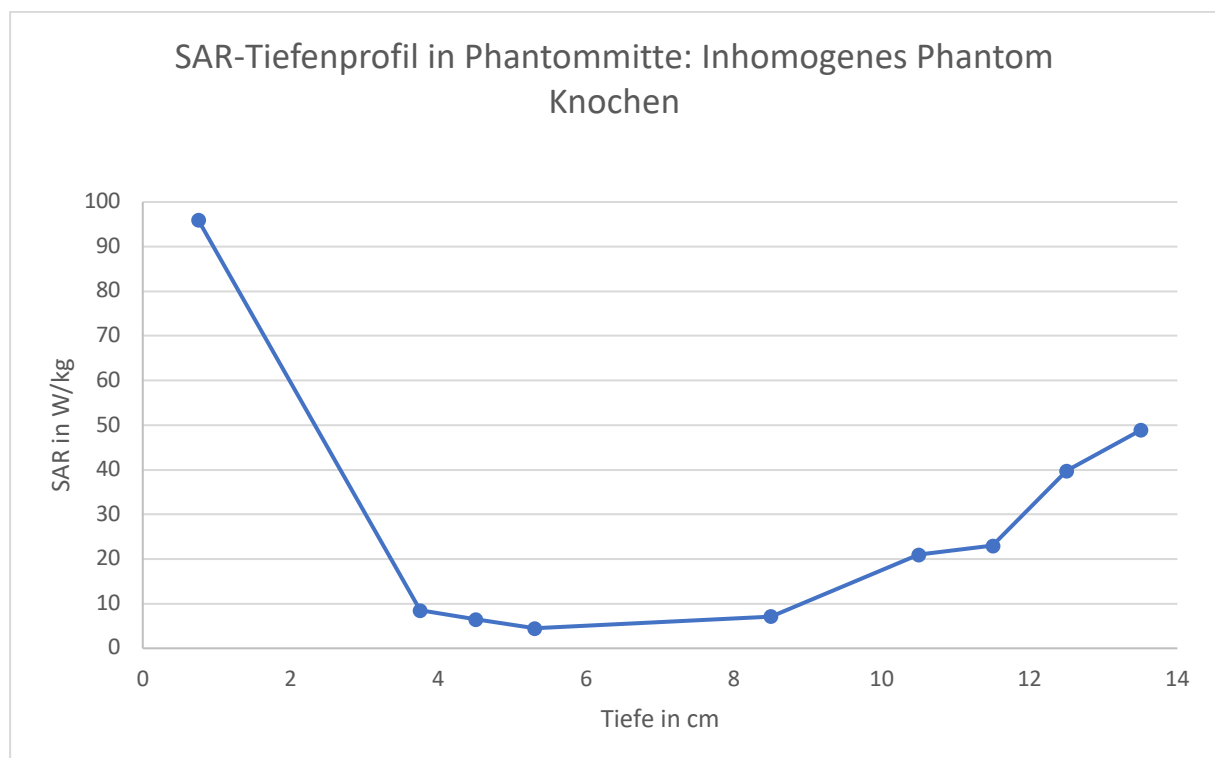


Abbildung 12: SAR-Tiefenprofil inhomogenes Phantom Knochen

## Horizontale Temperaturverteilung in Messachsen V1 und V11

Entlang der Längsachse des 10 cm langen Knochens zeigt sich in den Messpunkten unmittelbar unterhalb der Elektroden eine Beeinflussung der SAR durch die Knochenstrukturen. Besonders in den Messachsen der Katheter V3 und V4 beläuft sich die SAR in den Punkten V3/-2 bis V3/1 und V4/-2 bis V4/2 stets auf einen Wert von unter 10 W/kg. In der Messachse V2 fällt die Beeinflussung der SAR durch den Knochen am stärksten in den Punkten V2/-3 bis V2/2 aus. Hier liegt die SAR um mindestens 50% unterhalb des in V1 gemessenen, äquivalenten Punktes aus. Ab V2/-4 bzw. V2/3, und damit an den äußeren Enden des Knochens, normalisiert sich dieses Verhältnis wieder und die SAR steigt an. So wird in V2/-5 eine SAR von 29W/kg und in V2/5 eine SAR von 28W/kg erreicht. In den gleichen Punkten in der vertikalen auf der Messachse V1 werden in V1/-5 37 W/kg und in V1/5 32 W/kg ausgemacht.

		-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
V1	0,8	1,1	4,3	9,7	11	18	25	31	37	46	49	55	66	96	77	59	48	37	32	25	20	13	9	3,3	3,3	3,4
V2	3,8	3	8,5	17	13	17	20	31	29	31	16	18	7	8,5	20	25	31	29	28	24	24	16	4	4,5	3,7	2,4
V3	4,5	1,1	2,2	4	5,5	7,1	11	11	17	23	18	8,1	5,6	6,5	8,7	12	16	17	18	19	18	11	8,8	7,9	3,7	3,4
V4	5,3	3	3	3,8	8,1	10	10	15	20	13	10	3,5	5,1	4,5	5,8	4,2	9,9	9,7	16	13	13	13	9,3	7,2	3,3	2,4
V5	8,5	1,7	2,6	5,4	8,3	11	14	13	18	12	15	8,5	9,9	7,1	11	11	10	13	12	10	12	11	9,7	5,5	3,2	0,9
V6	11	0,8	3,5	5,2	9,8	10	14	14	18	18	19	20	21	21	20	17	19	24	26	19	12	12	13	7,7	6,7	4,8
V7	12	0,8	4	5	6,5	8,7	16	15	21	24	31	28	23	23	23	28	23	23	19	17	18	8,2	10	7	4,7	2
V8	13	1	5,5	6,3	6,9	13	17	22	25	31	36	39	40	40	40	40	40	32	29	22	19	13	9,5	5,8	4	2,9
V9	14	2,5	4,6	5,4	6,6	9,8	16	19	22	27	35	41	53	49	49	44	39	33	28	19	14	13	13	2,8	7,8	4

Abbildung 13: SAR-Verteilung in Sagittalebene inhomogenes Phantom Knochen

## Relative SAR: Inhomogenes Phantom Knochen

Die maximale SAR (100%) wird im Punkt V1/0 erreicht. Dieser befindet sich an der Oberseite des Phantoms in 0,75 cm Tiefe. Innerhalb des Knochens in den Messpunkten V2/0, V3/0 und V4/0 liegt die relative SAR bei zwischen 5% und 9% der maximal im Phantom erreichten SAR. Unterhalb des Knochens steigt die SAR in den Punkten V6/0 und V7/0 auf 22% des Maximalwerts an. An der Phantomunterseite werden in dem Punkt V8/0 41% und im Punkt V9/0 51% relative SAR ermittelt.

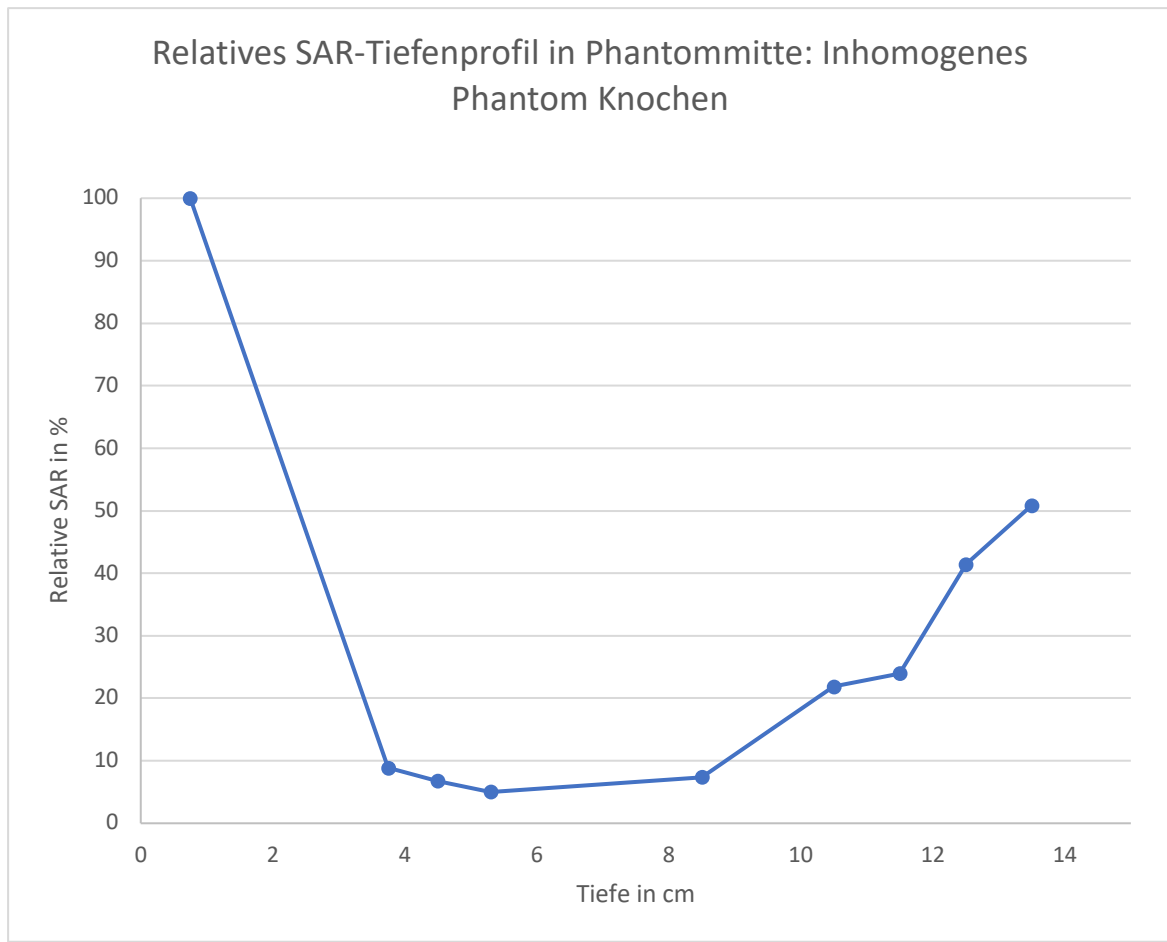


Abbildung 14: Relatives SAR-Tiefenprofil inhomogenes Phantom Knochen

### 5.2.2 Phantom Fettschicht 150 mm – 150 mm

Es wurde in der Sagittalebene gemessen.

#### **Absolute SAR: Inhomogenes Phantom Fettschicht 1 cm 150 mm – 150 mm**

##### **Zentralachse vertikal: V1/0 – V13/0**

Die höchste SAR wurde im Punkt V1/0 in 18, cm Tiefe bzw. 0,8 cm unterhalb der Fettschicht gemessen. Dort beträgt sie 80 W/kg. Einen Zentimeter tiefer im Phantom fällt die SAR auf 25 W/kg im Punkt V2/0. In den Punkten V3/0, V4/0 und V5/0 liegt die SAR zwischen 18 W/kg und 19 W/kg und ist somit in der Tiefe von 3,8 cm – 5,6 cm relativ konstant. In der Phantommitte in den Punkten V6/0 und V7/0 beträgt die SAR 14 W/kg bzw. 13 W/kg. Der niedrigste Wert von 11 W/kg befindet sich im Punkt V8/0 in einer Tiefe von 8,8 cm. In Richtung Phantomunterseite steigt die SAR in den Punkten V9/0, V10/0 und V11/0 auf 19 W/kg bis 21 W/kg. In den zwei an der

Phantomunterseite gelegenen Punkten V12/0 und V13/0 beläuft sich die SAR auf 26 W/kg und 24 W/kg.

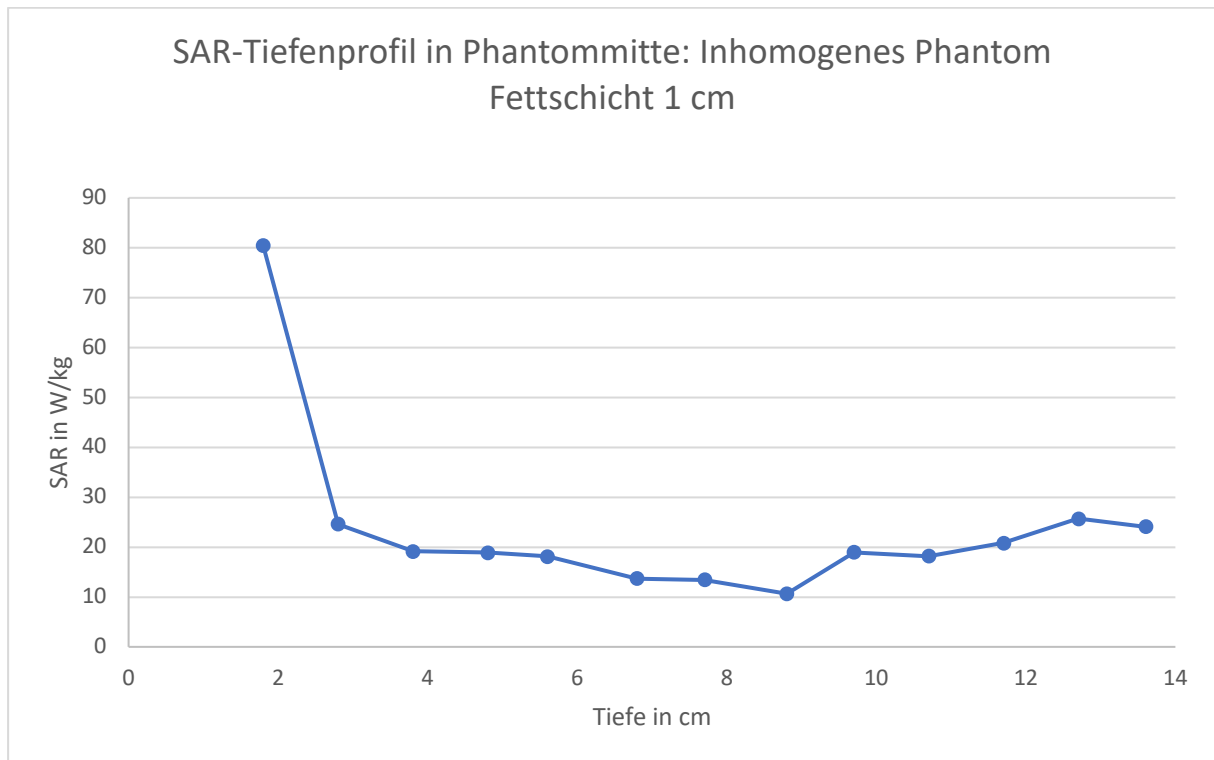


Abbildung 15: SAR-Tiefenprofil inhomogenes Phantom Fettschicht 1 cm

### Relative SAR: Inhomogenes Phantom Fettschicht 1 cm 150 mm – 150 mm

Im Punkt V1/0 wird die höchste relative SAR gemessen. Ab einer Tiefe von 2,8 cm beträgt die SAR etwa 31% des Maximalwertes (Punkt V2/0). Sie bleibt in den darauffolgenden Punkten, die sich zwischen 3,8 cm und 5,6 cm Tiefe befinden bei zwischen 23% und 24%. In den in der Phantommitte gelegenen Punkten V6/0, V7/0 und V8/0 beläuft sich die relative SAR auf etwa 13% bis 17%. In den Punkten V9/0, V10/0 und V11/0 steigt die relative SAR auf Werte zwischen 24% und 26% an. Auf der Phantomunterseite wird in den Punkten V12/0 und V13/0 eine relative SAR von 32% und 30% des Höchstwertes erreicht.

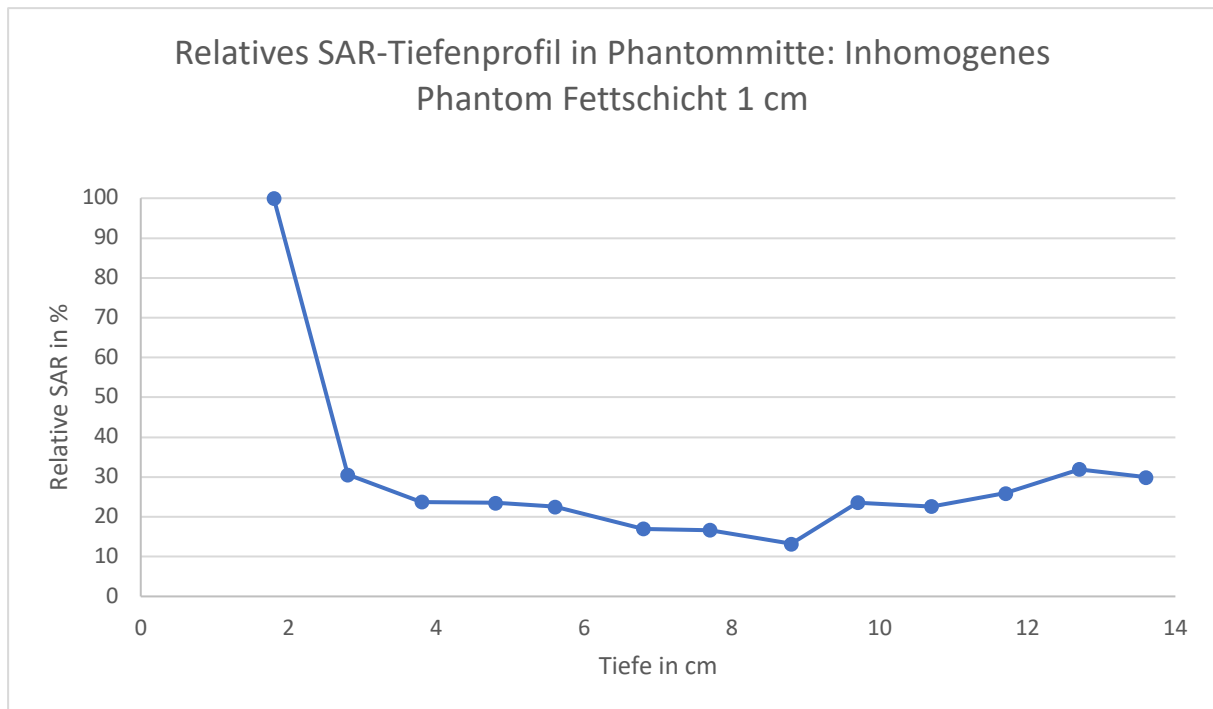


Abbildung 16: Relatives SAR-Tiefenprofil inhomogenes Phantom Fettschicht 1 cm

### 5.2.3 Diskussion: Messungen der Phantommodelle

#### **Homogenes Phantom:**

Ziel der Messungen des homogenen Phantoms mit den Elektrodenrößen 150 mm – 150 mm war es, die tatsächliche erreichten SAR Werte, sowie die SAR-Verteilung innerhalb eines homogenen muskeläquivalenten Mediums zu bestimmen. Es konnte gezeigt werden, dass besonders innerhalb der Zentralachse (V1/0 – V11/0) stets eine absolut gemessene SAR im therapeutisch relevanten Bereich aufrechterhalten werden konnte ( $>20$  W/kg) (37). Bis in mittlere Tiefen von etwa 4 cm kann sogar in etwa das Zweifache der therapeutischen SAR gemessen werden. Die SAR an der unteren Elektrode fällt etwas geringer als die der oberen Elektrode aus. Dies ist vermutlich durch den Umstand bedingt, dass sich das elektrische Feld dort nicht nur zwischen den beiden Elektroden ausbreitet, sondern sich auch in der Patientenliege ausbreitet. Demnach sollte die obere Elektrode bei klinischer Anwendung, wenn möglich, seitens des Tumors platziert werden.

Die weiteren Messungen des homogenen Phantoms mit asymmetrischen Elektroden wurden für den Fall, dass eine tumorseitige Platzierung der oberen Elektrode nicht

möglich ist, durchgeführt. In der Messreihe homogenes Phantom mit den Elektrodengrößen 250 mm oben und 150 mm unten konnte gezeigt werden, dass sich die maximale SAR durch asymmetrische Elektroden seitens der kleineren Elektrode verlagern lässt. Bei ansonsten identischem Phantom wurde in der Messreihe ein deutlich höherer absoluter SAR Wert an der Phantomunterseite als bei der Messung mit symmetrischen Elektroden erreicht. Dies ist durch das Zusammenlaufen der Feldlinien des elektrischen Feldes in Richtung der Elektrode mit kleinerem Durchmesser bedingt. Die vergleichsweise niedrige absolute SAR an der Phantomoberseite lässt sich auch durch den eben genannten Effekt des veränderten Verlaufs der Feldlinien des elektrischen Feldes erklären. Auch in dieser Messreihe können therapeutisch relevante SAR Werte bis etwa 5 cm oberhalb der Phantomunterseite erreicht werden.

### **Inhomogenes Phantom Knochen**

Das erste inhomogene Phantom mit eingeschlossenem Rinderknochen wurde gewählt, um den Effekt von Knochengewebe auf die SAR-Verteilung darzustellen. Der Rinderknochen ist wie im menschlichen Korrelat von Material mit den elektrischen Eigenschaften der Skelettmuskulatur umschlossen. Aufgrund der elektrischen Eigenschaften des Knochengewebes fällt die SAR innerhalb und um den Knochen herum deutlich geringer aus, als im homogenen Phantom. Oberhalb des Knochens erreicht die SAR sehr hohe Werte. Da die Energie nicht in Knochen eintreten kann, übersteigt der an der Phantomoberseite gemessene absolute Wert sogar den des homogenen Phantoms. Unterhalb des Knochens sind SAR Werte im therapeutischen Bereich erreicht worden. Insgesamt lässt sich schließen, dass eine therapeutische SAR um den Knochen herum, jedoch nicht innerhalb der Kortikalis oder dem Knochenmark erreicht werden kann. Beispielsweise stellt demnach ein Knochen kein Hindernis zur Therapie eines im Weichgewebe gelegenen Tumors in Knochennähe dar.

## **Inhomogenes Phantom Fettschicht**

Ziel der zweiten Messreihe inhomogenes Phantom mit Fettschicht illustriert den Effekt einer 1 cm dicken Fettschicht auf die SAR Maxima, ihre Verteilung und ihre Eindringtiefe. Die sehr hohe SAR unmittelbar unterhalb der Fettschicht fällt nach einigen Zentimetern stark ab. Bis in 5,6 cm Tiefe bzw. 4,6 cm unterhalb der Fettschicht kann dennoch weiterhin eine therapeutisch relevante absolute SAR erreicht werden. Direkt innerhalb der Fettschicht konnte nicht gemessen werden, jedoch lässt sich aus Kurvenverlauf und aus der entsprechenden Simulation ableiten, dass die absolute SAR innerhalb des Fettgewebes deutlich oberhalb des höchsten gemessenen Wertes liegen mag. Diese starke Erhitzung ist auf die niedrige Wärmeleitfähigkeit der Fettschicht zurückzuführen. Durch die geringe Wärmekapazität und Wärmeleitfähigkeit des Fettgewebes kommt es zu einem Wärmestau innerhalb der Fettschicht. Dieser hohen, oberflächlichen SAR innerhalb des Fettgewebes steht die Kühlung durch die integrierten Wasserboli entgegen. Es muss außerdem der abrupte Phasenübergang von Fettgewebe auf Muskeläquivalent berücksichtigt werden, wodurch der Effekt im Modell vermutlich stärker ausfällt, als er im menschlichen Körper ausfallen würde. Dort sind die Übergänge von Geweben mit unterschiedlichen elektrischen Eigenschaften weniger binär als im Phantommodell.

### **5.3 Ergebnisse der Simulationen**

#### **5.3.1 Simulation homogenes Phantom 150 mm – 150 mm**

In der Simulation des homogenen Phantoms mit den Elektrodenrößen 150 mm oben und 150 mm unten wird an der Phantomoberseite und an der Phantomunterseite die maximale SAR (100%) erreicht. Die Simulationsrechnung ergibt eine symmetrische Verteilung der SAR von den beiden Maxima an den Phantompolen. Es wird im 2 cm Tiefe eine SAR von 65% erreicht. In 4 cm Tiefe beläuft sich die SAR auf 43%. In 6 cm Tiefe beträgt die SAR 32 % des Maximalwertes. In 8 cm Tiefe, der Phantommitte, sinkt die SAR auf den tiefsten Wert mit 29% der an der Oberfläche erreichten SAR. Richtung Phantomunterseite steigt die SAR in 2 cm Schritten gespiegelt symmetrisch zur Oberseite des Phantoms auf die maximale SAR an.

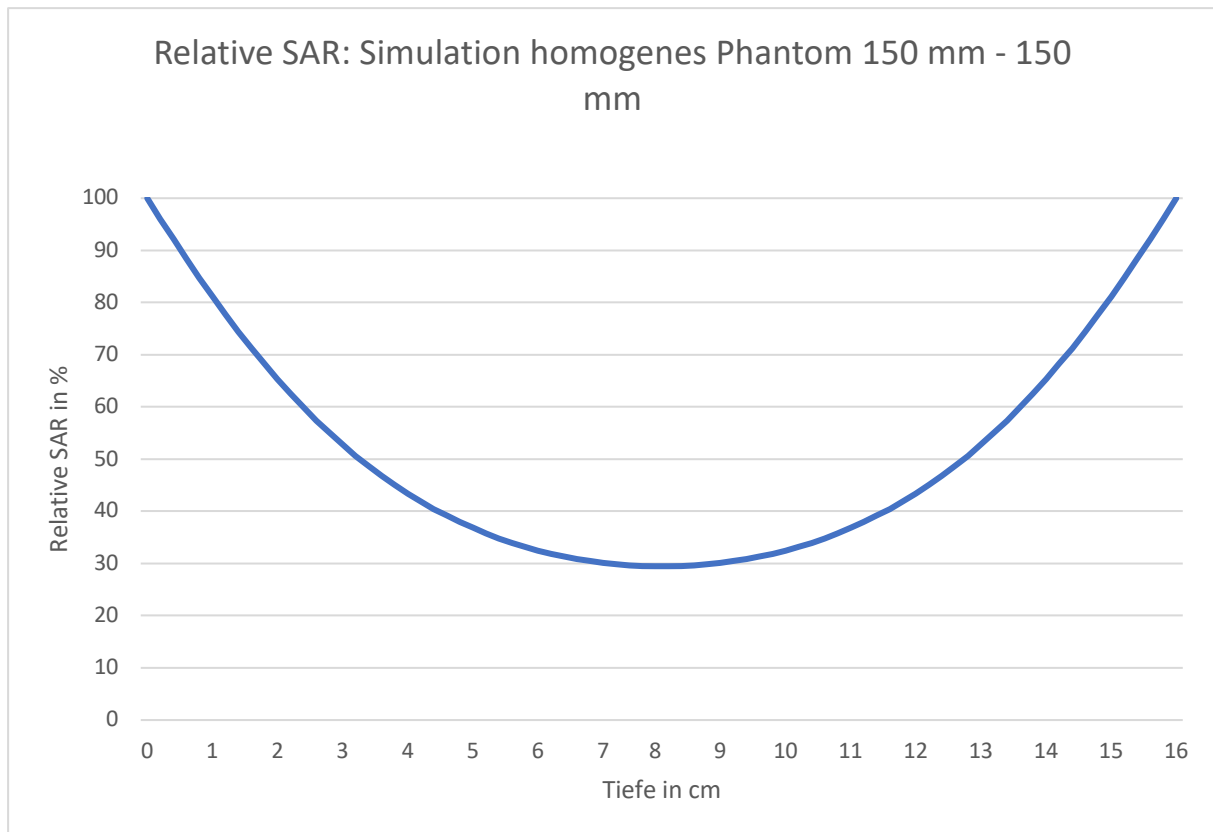


Abbildung 17: Relative SAR Simulation homogenes Phantom 150 mm - 150 mm

### 5.3.2 Simulation homogenes Phantom 250 mm – 150 mm

Die Simulationsrechnung des homogenen Phantoms mit asymmetrischen Elektroden demonstriert den in der Messung gezeigten Effekt der Verlagerung des SAR Maximums auf die Seite der kleineren Elektrode. Die maximale SAR wird demnach wie in der Messung an der Phantomunterseite erreicht (100%). Sie sinkt 2 cm von dort Richtung Phantommitte auf etwa 66% ab. Vier Zentimeter von der Unterseite entfernt werden 43% der maximalen SAR erreicht, 6 cm entfernt noch 32%. Die niedrigste relative SAR beträgt in der Phantommitte 28% bezogen auf das Maximum der Unterseite. Zwei Zentimeter weiter Richtung Phantomoberseite steigt die SAR erneut auf 31%, 4 cm Richtung Oberseite auf 40% und bei 6 cm Entfernung von der Phantommitte liegt sie bei 57% (2 cm Tiefe). An der Phantomoberseite wird eine SAR von 84% erreicht. Die SAR-Verteilung ist somit anders als in der Simulation mit symmetrischen Elektroden ungleich von Unter- zu Oberseite verteilt.



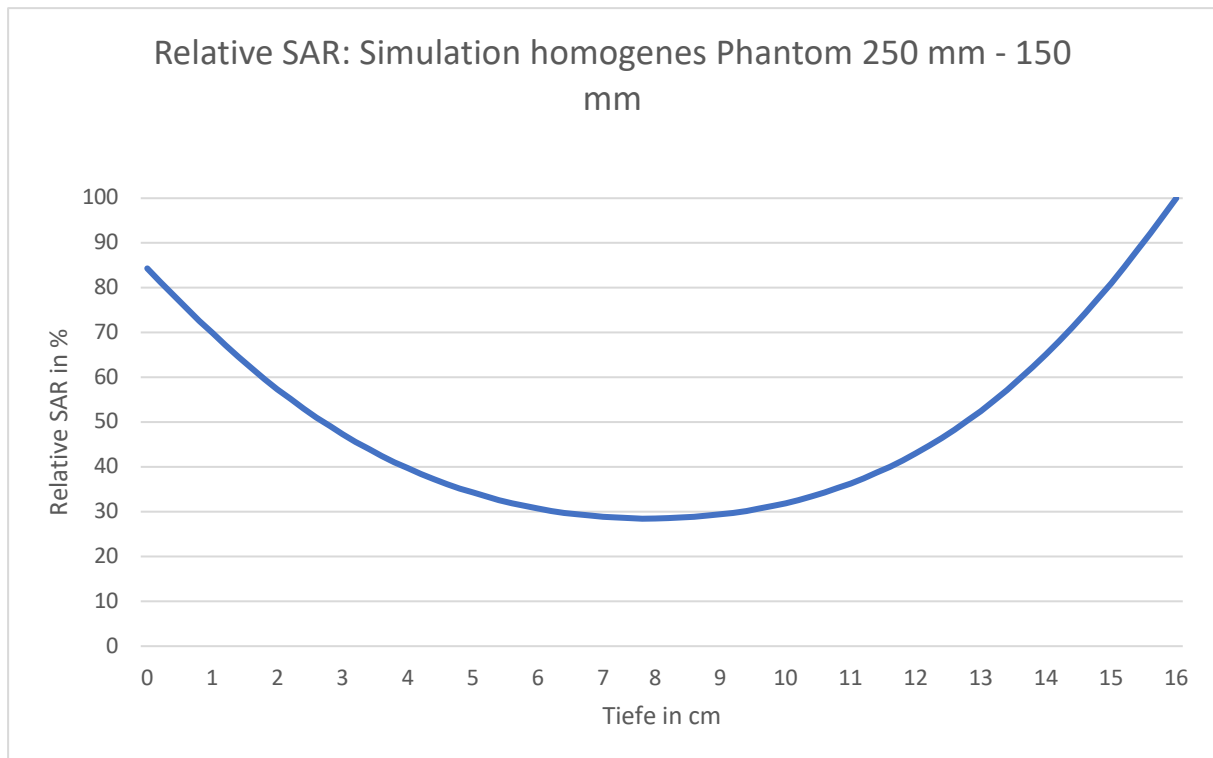


Abbildung 18: Relative SAR Simulation homogenes Phantom 250 mm - 150 mm

### 5.3.3 Simulation inhomogenes Phantom: Knochen 150 mm – 150 mm

Die Simulation des inhomogenen Knochenphantoms zeigt eine niedrige relative SAR innerhalb des Knochens und einen starken Anstieg der SAR unmittelbar um den Knochen herum. Die SAR erreicht ihr Maximum von 100% an der Phantomoberseite. Etwa 1 cm tiefer liegt sie noch bei 67% dieses Wertes. Zwei Zentimeter unterhalb der Phantomoberseite beträgt die SAR 39%. An der Grenzfläche zum Knochen 4,25 cm unterhalb der Phantomoberfläche beträgt die relative SAR noch 3%. Im Knochen beläuft sich die SAR auf 2% des Maximalwertes. Einen Zentimeter unterhalb des Knochens steigt die relative SAR auf 10% (8 cm Tiefe), 3 cm unterhalb auf 27% (10 cm Tiefe) und 5 cm unterhalb auf 53% (12 cm Tiefe). Die relative SAR an der Phantomunterseite liegt mit 90% nur leicht unterhalb des Maximalwertes der Oberseite.

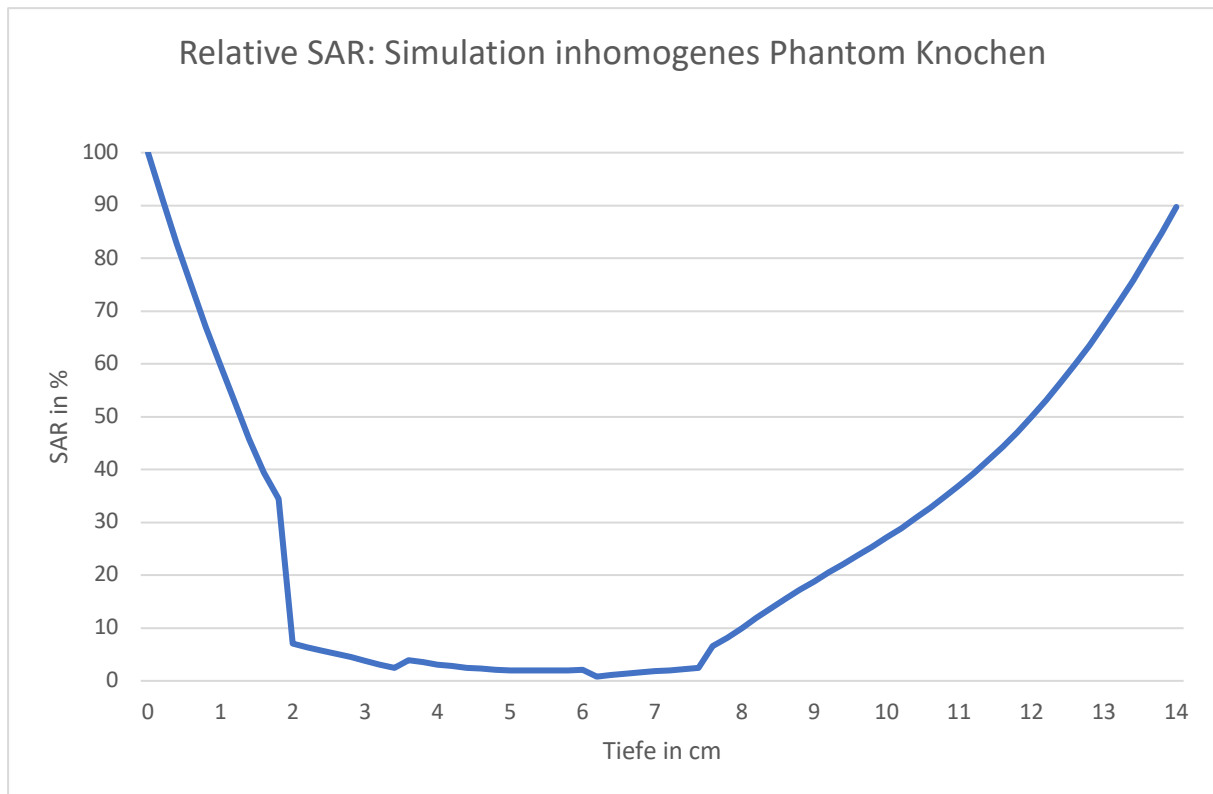


Abbildung 19: Relative SAR Simulation inhomogenes Phantom Knochen

#### 5.3.4 Simulation inhomogenes Phantom: Fettschicht 150 mm – 150 mm

Die Simulation des inhomogenen Phantoms mit 1 cm Fettschicht zeigt eine sehr hohe SAR innerhalb der simulierten Fettschicht mit einem starken relativen Abfall der SAR unterhalb der Fettschicht. Da sich die simulierte Fettschicht auf der Oberseite des Phantommodells befand, wird dort die maximale relative SAR von 100% erreicht. Innerhalb des Zentimeters der Fettschicht bleibt dieser Wert mit 99% relative SAR am unteren Ende der Fettschicht fast konstant hoch. Einen Zentimeter unterhalb der Fettschicht fällt die relative SAR auf einen Wert von 8% stark ab. Vier Zentimeter unterhalb der Fettschicht beträgt die relative SAR 5%. In der Phantommitte wird ein relativer SAR Wert von 4% erreicht (7 cm Tiefe). Fünf Zentimeter weiter Richtung Phantomunterseite steigt die relative SAR auf 6%. An der Phantomunterseite beläuft sich die relative SAR auf 9% des innerhalb der Fettschicht gemessenen Maximalwertes. Insgesamt ähnelt der Verlauf der SAR-Verteilungskurve unterhalb der Fettschicht der des homogenen Phantoms. Die niedrigen relativen Werte kommen durch die extrem hohen errechneten Maximalwerte innerhalb der Fettschicht zustande.

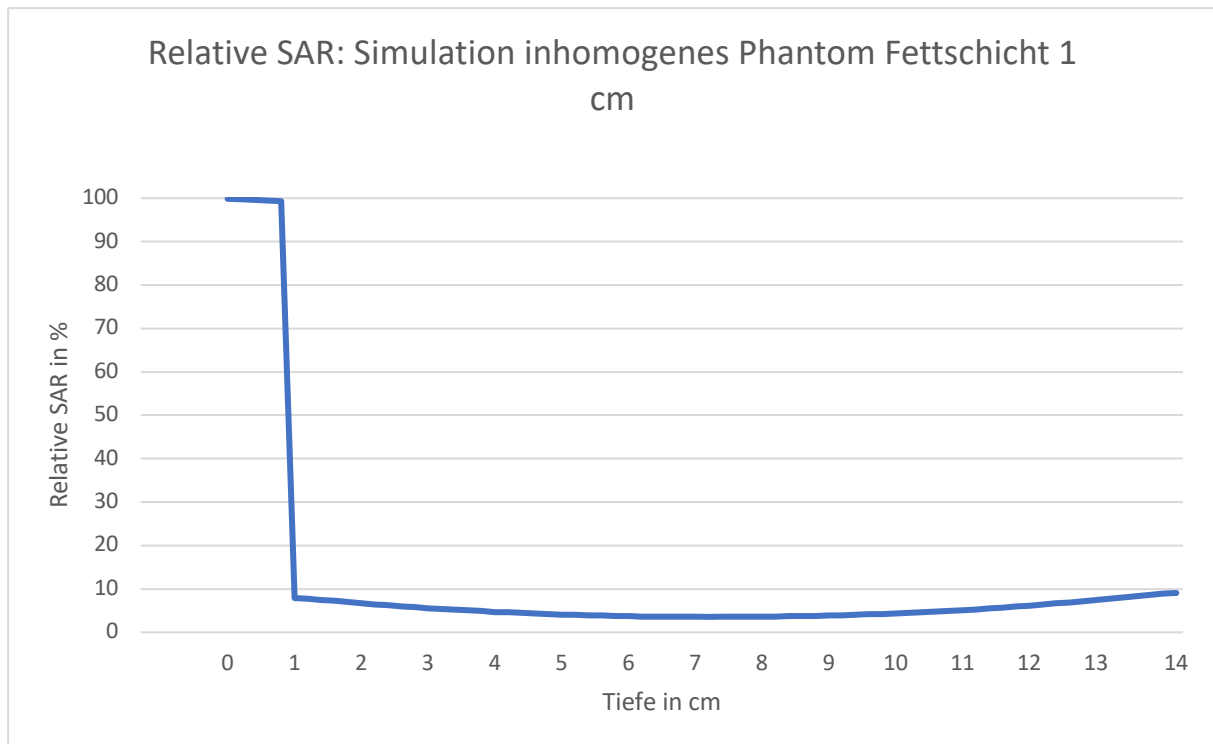


Abbildung 20: Relative SAR inhomogenes Phantom Fettschicht 1 cm

### 5.3.5 Diskussion: Simulation der Phantommodelle und Vergleich mit Messungen

Entscheidend für die Validierbarkeit der Messreihen durch die Simulationsrechnungen sind nicht exakt übereinstimmende Werte des relativen SAR-Tiefenprofils. Diese können durch schwer simulierbare Faktoren, wie exakte Elektrodenpositionierung, Lufteinschlüsse der Wasserboli oder durch Leistungsverluste im kapazitiven System leicht abweichen. Zur Beurteilung der Validierbarkeit wird deshalb der generelle Verlauf der Kurve des SAR-Tiefenprofils, sowie die Darstellung von Effekten verschiedener Elektrodenkonfigurationen oder Effekten von Inhomogenitäten herangezogen.

#### **Simulation homogenes Phantom 150 mm – 150 mm**

Die relative SAR-Verteilung der Simulationsrechnungen des homogenen Phantoms stimmt weitgehend mit den gemessenen SAR-Verteilungen überein. In der Simulation des homogenen Phantoms mit den Elektrodenrößen 150 mm – 150 mm gleicht der Verlauf des relativen SAR-Tiefenprofils der Messung desselben Phantoms. Die simulierte Eindringtiefe bis in die Phantommitte gleicht mit geringen Abweichungen, die durch Faktoren wie Elektrodenpositionierung über dem Phantom oder kleinen

Lufteinschlüssen im Bolus beeinflusst werden können, der Messung der Eindringtiefe. Bei beiden Bestimmungen der SAR-Tiefenprofile wird in der Phantommitte eine relative SAR zwischen 25-30% erreicht. Es fällt lediglich eine geringere relative SAR auf der Phantomunterseite (auf Seiten der Tischelektrode) in der Messung als in der Simulation auf. Dieser Unterschied ist materialbedingt und wird in 5.2.3 bereits beschrieben.

### **Simulation homogenes Phantom 250 mm – 150 mm**

Auch bei dem Vergleich der Simulation mit asymmetrischen Elektrodendurchmessern mit der Messung zeigt sich ein sehr ähnlicher Kurvenverlauf des relativen SAR-Tiefenprofils. Bei dem simulierten Modell als auch beim Phantommodell verlagert sich die maximale SAR auf die Unterseite der Modelle. Auch die erreichte relative SAR in der Phantommitte liegt bei beiden Versuchen zwischen 20% und 30%. Der etwas geringere Anstieg der Messung im Gegensatz zur Simulation lässt sich auf Energieverluste bei der Ankopplung der größeren Elektrode zurückführen. Diese sind vermutlich durch das Gerätedesign bedingt und treten demnach nicht in der Simulation auf. Der erwartete Effekt der Umlagerung der maximalen SAR auf Seiten der kleineren Elektrode konnte jedoch durch Messung, als auch Simulation validiert werden.

Insgesamt ließen sich die Messreihen homogenes Phantom 150 mm – 150 mm und homogenes Phantom 250 mm – 150 mm mit geringen Abweichungen durch die Simulationsrechnung validieren.

### **Simulation inhomogenes Phantom: Knochen**

Die Simulation des inhomogenen Phantoms mit Rinderknochen zeigt starke Übereinstimmungen mit der Messung des Phantommodells. Innerhalb des Knochens wird bei beiden Darstellungen eine starke Reduktion der relativ erreichten SAR gezeigt. Außerdem liegt bei beiden die maximal erreichte SAR unmittelbar oberhalb des Knochens und fällt am Übergang von muskeläquivalenter Agarose auf kortikalen Knochen steil ab. Auch kann bei beiden Darstellungen ein Anstieg der relativen SAR unterhalb des Knochengewebes beobachtet werden.

Die Messreihe inhomogenes Phantom Knochen lässt sich in ihrer SAR-Verteilung gut durch die Simulationsrechnung validieren.

### **Simulation inhomogenes Phantom: Fettschicht 1 cm**

Bei dem Vergleich der Simulation des inhomogenen Phantoms mit Fettschicht mit dem Modell muss berücksichtigt werden, dass im Phantommodell nicht innerhalb der Fettschicht gemessen werden konnte. Die Simulation stellt die SAR-Verteilung innerhalb dieser dar. Wie bereits beschrieben, steigt die SAR innerhalb der Fettschicht massiv an. Daraus resultiert in der Simulation ein sehr hoher Maximalwert innerhalb der Fettschicht, zu welchem es einen äquivalenten Messwert im Phantommodell gibt. Unter Berücksichtigung dieses sehr hohen simulierten SAR Wertes innerhalb der Fettschicht fällt der weitere Verlauf der relativen SAR-Verteilung zwischen Simulation und Phantommodell sehr ähnlich aus. Unterhalb der Fettschicht sinkt die relative SAR stark ab und bleibt dann bei beiden SAR Verteilungen auf konstantem Niveau. Die etwa 10% niedrigere relative SAR unterhalb der simulierten Fettschicht ist dem extrem hohen Maximalwert innerhalb der Fettschicht geschuldet. Wie in der Messung steigt die relative SAR Richtung Phantomunterseite wieder leicht an.

Unter der Berücksichtigung des fehlenden Messwertes innerhalb der Fettschicht (wessen absolute SAR vermutlich deutlich über dem höchsten gemessenen Wert liegen würde) kann von einer guten Validierung der gemessenen Werte durch das simulierte Phantommodell ausgegangen werden.

## **5.4 Bedeutung der Ergebnisse für die kapazitive Hyperthermie**

Das homogene Phantommodell illustriert das tatsächliche erreichte SAR-Tiefenprofil in homogenem Gewebe. Es wurde im homogenen Phantom entlang der Zentralachse von Phantomoberfläche bis Phantomunterseite konstant eine SAR von über 20 W/kg erreicht. Oberflächlich und in mittleren Tiefen wurden deutlich höhere spezifische Absorptionsraten gemessen. Demnach können in der Theorie besonders Tumoren an Extremitäten, im Kopf-Hals Bereich oder in oberflächlicher Lokalisation am Körperstamm effektiv durch das kapazitive System erhitzt werden. Bevor eine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann, muss darüber hinaus der Effekt von Inhomogenitäten, wie Fett- und Knochengewebe auf das SAR-Tiefenprofil

betrachtet werden. An dieser Stelle sind die Versuchsreihen der inhomogenen Phantommodelle zu erwähnen.

Die inhomogenen Phantommodelle dienen der exemplarischen Darstellung des Effektes dieser Gewebearten auf die SAR-Verteilung. Das Knochenphantom zeigte, dass ein Knochen mit intakter Kortikalis selbst nur geringfügig kapazitiv erhitzt werden kann. Um den Knochen herum konnten aber problemlos suffiziente Temperaturanstiege gemessen werden. Es muss außerdem berücksichtigt werden, dass viele Knochentumoren oder Metastasen die normale Architektur kortikalen Knochens stören bzw. zerstören und somit der abschirmende Effekt kortikalen Knochens beeinträchtigt wird. Voraussichtlich können demnach destruirende Knochentumoren oder Metastasen mit hoher Weichgewebekomponente effektiv kapazitiv erhitzt werden. Von großer Bedeutung für die praktische Anwendung des kapazitiven Systems am Patienten ist der Effekt einer aufgelagerten Fettschicht auf das SAR-Tiefenprofil. Die Tolerierung einer Therapie am kapazitiven System seitens des Patienten hängt maßgeblich von der subjektiv empfundenen Wärmeentwicklung ab. Erhitzt sich die Haut zu schnell zu stark empfindet der Patient Schmerzen. Im Phantommodell mit integrierter Fettschicht wurde deutlich, dass ein großer Teil der Energie innerhalb und bis etwa 2 cm unterhalb der Fettschicht deponiert wird. Dies führt zu einer starken Erhitzung an der Phantomoberfläche mit einer relativ niedrigeren SAR in der Phantommitte. Dieser oberflächlichen Erhitzung wirkt die intensive Oberflächenkühlung durch den in das kapazitive System integrierten Wasserbolus entgegen. Dennoch erschließt sich eine Einschränkung der möglichen Indikationen kapazitiver Hyperthermie. Bei adipösen Patienten mit Tumoren, die sich unterhalb einer umfangreichen Fettschicht befinden, kann die kapazitive Hyperthermie nur eingeschränkt empfohlen werden. Deswegen ist die kapazitive Hyperthermie besonders zur Therapie direkt subkutan gelegener Läsionen oder zur Therapie von Patienten mit schlankem Habitus geeignet. Aufgrund des sehr positiven SAR-Tiefenprofils in homogenem und fettarmem Gewebe mit muskelähnlichen elektrischen Eigenschaften ist eine individuelle Indikationsstellung bei Patienten mit geringem Körperfettanteil neben der Therapie der Extremitäten, des Kopf-Hals Bereiches oder des oberflächlichen Körperstammes auch eine Therapie tieferer Körperregionen, wie beispielsweise der Cervix denkbar.

Die Simulationsrechnungen konnten mit geringen Abweichungen die relativen Messwerte validieren. Der Vergleich der Simulationsrechnung des homogenen Phantoms mit den gemessenen Werten zeigt mit Ausnahme der leicht asymmetrischen SAR an der Tischelektrode sehr vergleichbare relative Werte. Auch die thermodynamischen Effekte von Knochen- und Fettgewebe ließen sich in den Simulationsrechnungen gut darstellen. Die Einschränkung, dass nur die relativen Werte der Simulationsrechnungen zum Vergleich herangezogen werden konnten, ist auf die Tatsache der fehlenden Angabe der Spannung zwischen der oberen und unteren Elektrode im kapazitiven System TCS Celsius42 zurückzuführen. Sofern bei Systemen anderer Hersteller die Spannungen in Volt an den Elektroden angegeben sind, können mittels Sim4Life voraussichtlich zusätzlich zu den relativen Werten und Effektcharakterisierungen auch absolut errechnete SAR Werte zur Validierung von Phantommessungen herangezogen werden. Somit wäre nicht nur die Berechnung der im Gewebe zu erwartenden relativen SAR-Verteilung und die Vorhersage von thermodynamischen Effekten auf das SAR-Tiefenprofil möglich, sondern auch die tatsächlich im Gewebe erreichte SAR und damit der zu erwartende Temperaturanstieg. Für die Therapie in der klinischen Praxis ist die genaue rechnerische Vorhersage absoluter SAR-Werte von großer Bedeutung.

## **6 Zusammenfassung und Ausblick**

Der vorliegenden Arbeit liegt die Auswertung von vier Messreihen an homogenen und inhomogenen Phantommodellen am kapazitiven System TCS Celsius42, sowie der entsprechenden Simulationsrechnungen mit der Software Sim4Life zugrunde. Mithilfe der vier Phantommodelle sollte möglichst realitätsnah die Wirkungsweise des kapazitiven Systems am Menschen nachgestellt werden. Von den Modellen sollte auf mögliche SAR-Verteilung in homogenen und inhomogenen Geweben geschlossen werden, um potenzielle Indikationen und Limitationen der kapazitiven Hyperthermie am Patienten zu identifizieren. Die Auswertung der Messreihen dieser Arbeit konstatiert, dass Zielvolumina in oberflächlicher (bis etwa 2 cm Tiefe) und mitteltiefer (bis etwa 4 cm Tiefe) mittels kapazitiver Hyperthermie effektiv erhitzbar sind. Die Messdaten der inhomogenen Phantommodelle illustrieren darüber hinaus die große Bedeutung der zu erhitzenden Gewebearten. Eine Fettschicht hat einen großen

Einfluss auf die Eindringtiefe der im Gewebe deponierten Energie. Da sehr viel Energie innerhalb der Fettschicht verloren geht, wird in der Tiefe ein wesentlich geringerer Temperaturanstieg erreicht. Das starke Erhitzen einer oberflächlich gelegenen Fettschicht limitiert die Toleranz der Therapie durch Schmerzentwicklung des Patienten und vermindert die Eindringtiefe der abgegebenen Energie in das Gewebe. Eine kaliberstarke Fettschicht stellt somit eine Limitation der Therapie am kapazitiven System dar. Deswegen ist für eine erfolgreiche kapazitive Hyperthermietherapie der Habitus des Patienten von entscheidender Bedeutung. Patienten eines schlanken Habitus eignen sich sehr gut für die Therapie an einem kapazitiven System. Für die erfolgreiche Therapie an einem kapazitiven ist darüber hinaus die Tumorart, Tumorbeschaffenheit, die Lagebeziehung zu Knochengewebe und die Tumorperfusion von entscheidender Bedeutung. Oberflächlich gelegene Zielvolumina mit muskelähnlichen elektrischen Eigenschaften können effektiv großflächig erhitzt werden. Tiefer gelegene, stark perfundierte abdominale oder thorakale Volumina können vermutlich nicht effektiv kapazitiv erhitzt werden. Es sind Indikationen der kapazitiven Hyperthermie für Tumorentitäten im Extremitätenbereich, am oberflächlichen Körperstamm und im Kopf-Hals Bereich denkbar.

Ziel der Simulationsrechnungen war das rechnerische Validieren der Messungen der vier Phantommodelle. Eine Übereinstimmung der realen und rechnerischen SAR-Profile erhöht die Validität der durch die Messungen gezeigten SAR-Verteilungen der homogenen und der inhomogenen Phantome. Das Simulationsprogramm Sim4Life konnte neben dem relativem SAR-Tiefenprofil des homogenen Phantoms auch die Einflüsse des Knochen- und Fettgewebes der inhomogenen Phantommodelle korrekt voraussagen. Es eignet sich somit zur Voraussage von SAR-Verteilungen komplexer Gewebezusammensetzungen, wie sie im menschlichen Körper zu finden sind. Es müssen dennoch weitere Simulationsrechnungen an kapazitiven Systemen anderer Hersteller folgen, um schlussendlich absolute SAR-Tiefenprofile errechnen zu können. Voraussetzung dafür ist eine bekannte Spannung zwischen den verwendeten Elektroden des kapazitiven Systems.

Derzeit laufen an der Charité weitere präklinische Versuche an kapazitiven Systemen anderer Hersteller. Da sich diese Arbeit auf das kapazitive System TCS Celsius42 beschränkt, könnten je nach Elektroden- und Boluskonfiguration, sowie



Lagerungsmöglichkeiten für den Patienten andere Indikationen für die kapazitive Hyperthermie ermittelt werden. Sofern die Messwerte dieses kapazitiven Systems errechenbar und damit planbar sind und die Daten bezüglich der Leistungsfähigkeit positiv ausfallen, sollten klinische Arbeiten direkt am Patienten möglich sein, um den Qualitätsstandard und die Evidenz der kapazitiven Hyperthermie schrittweise auf das Niveau der regionalen Tiefenhyperthermie zu heben.

## 7 Literatur

1. Szász A. *Oncothermia principles and practices*. New York: Springer; 2011. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-9498-8>
2. Pang L. *Hyperthermia in oncology*. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2015. 372 S.
3. Hoffmann MHW. *Hyperthermia in cancer treatment: a primer*. Springer; 2010.
4. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, Herausgeber. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie: mit Online-Repetitorium*. Sonderausgabe der 31. Auflage. Berlin: Springer; 2017. 979 S.
5. Steinberg F, Konerding MA, Streffer C. The vascular architecture of human xenotransplanted tumors: histological, morphometrical, and ultrastructural studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1990;116(5):517–24.
6. Dewhirst MW, Tso CY, Oliver R, Gustafson CS, Secomb TW, Gross JF. Morphologic and hemodynamic comparison of tumor and healing normal tissue microvasculature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Juli 1989;17(1):91–9.
7. Konerding MA, Malkusch W, Klaphor B, van Ackern C, Fait E, Hill SA, u. a. Evidence for characteristic vascular patterns in solid tumours: quantitative studies using corrosion casts. *Br J Cancer*. Mai 1999;80(5–6):724–32.
8. Song CW, Kang MS, Rhee JG, Levitt SH. The effect of hyperthermia on vascular function, pH, and cell survival. *Radiology*. Dezember 1980;137(3):795–803.
9. Tanaka Y. Thermal Responses of Microcirculation and Modification of Tumor Blood Flow in Treating the Tumors. In: Kosaka M, Sugahara T, Schmidt KL, Simon E, Herausgeber. *Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain* Tokyo: Springer Japan; 2001. S. 408–19. [http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-67035-3\\_45](http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-67035-3_45)
10. Song CW, Park H, Griffin RJ. Improvement of Tumor Oxygenation by Mild Hyperthermia. *Radiat Res*. April 2001;155(4):515–28.
11. Griffin RJ, Dings RPM, Jamshidi-Parsian A, Song CW. Mild temperature hyperthermia and radiation therapy: role of tumour vascular thermotolerance and relevant physiological factors. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. 2010;26(3):256–63.
12. Song CW. Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: a review. *Cancer Res*. Oktober 1984;44(10 Suppl):4721s–30s.
13. Sijens PE, Bovee WMMJ, Koole P, Schipper J. Phosphorus NMR study of the

response of a murine tumour to hyperthermia as a function of treatment time and temperature. *Int J Hyperthermia*. Januar 1989;5(3):351–7.

14. Dube DK, Seal G, Loeb LA. Differential heat sensitivity of mammalian DNA polymerases. *Biochem Biophys Res Commun*. Mai 1977;76(2):483–7.

15. Strom R, Santoro AS, Crifo' C, Bozzi A, Mondovi' B, Fanelli AR. The biochemical mechanism of selective heat sensitivity of cancer cells—IV. Inhibition of RNA synthesis. *Eur J Cancer* 1965. Februar 1973;9(2):103–12.

16. Shen R-N, Lu L, Young P, Shidnia H, Hornback NB, Broxmeyer HE. Influence of elevated temperature on natural killer cell activity, lymphokine-activated killer cell activity and lectin-dependent cytotoxicity of human umbilical cord blood and adult blood cells. *Int J Radiat Oncol*. Juli 1994;29(4):821–6.

17. Csermely P, Schnaider T, So"ti C, Prohászka Z, Nardai G. The 90-kDa Molecular Chaperone Family. *Pharmacol Ther*. August 1998;79(2):129–68.

18. SÓti C, Csermely P. Molecular chaperones in the etiology and therapy of cancer. *Pathol Oncol Res*. Dezember 1998;4(4):316–21.

19. Sapozhnikov AM, Ponomarev ED, Tarasenko TN, Telford WG. Spontaneous apoptosis and expression of cell surface heat-shock proteins in cultured EL-4 lymphoma cells. *Cell Prolif*. Dezember 1999;32(6):363–78.

20. Hinds PW, Finlay CA, Frey AB, Levine AJ. Immunological evidence for the association of p53 with a heat shock protein, hsc70, in p53-plus-ras-transformed cell lines. *Mol Cell Biol*. August 1987;7(8):2863–9.

21. Inoue A, Torigoe T, Sogahata K, Kamiguchi K, Takahashi S, Sawada Y, u. a. 70-kDa Heat Shock Cognate Protein Interacts Directly with the N-terminal Region of the Retinoblastoma Gene Product pRb. *J Biol Chem*. September 1995;270(38):22571–6.

22. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 7. Januar 2000;100(1):57–70.

23. Issels R, Kampmann E, Kanaar R, Lindner LH. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. 2016;32(1):89–95.

24. Iliakis G, Seaner R, Okayasu R. Effects of hyperthermia on the repair of radiation-induced DNA single-and double-strand breaks in DNA double-strand break repair-deficient and repair-proficient cell lines. *Int J Hyperthermia*. Januar

1990;6(4):813–33.

25. Kampinga HH, Dikomey E. Hyperthermic radiosensitization: mode of action and clinical relevance. *Int J Radiat Biol.* Januar 2001;77(4):399–408.
26. Overgaard J, Nielsen OS, Lindegaard JC. Biological Basis for Rational Design of Clinical Treatment with Combined Hyperthermia and Radiation. In: Field SB, Franconi C, Herausgeber. *Physics and Technology of Hyperthermia.* Dordrecht: Springer Netherlands; 1987. S. 54–79.  
[http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-94-009-3597-6\\_3](http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-94-009-3597-6_3)
27. Overgaard J. The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* März 1989;16(3):535–49.
28. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, u. a. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. Juli 1996;35(4):731–44.
29. Valdagni R, Amichetti M. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients. *Int J Radiat Oncol.* Januar 1994;28(1):163–9.
30. Urano M, Herausgeber. *Chemopotential by hyperthermia.* Utrecht: VSP; 1994. 356 S. (Hyperthermia and oncology).
31. Bates DA, Mackillop WJ. The effect of hyperthermia on the uptake and cytotoxicity of melphalan in chinese hamster ovary cells. *Int J Radiat Oncol.* Januar 1989;16(1):187–91.
32. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. November 2008;44(17):2546–54.
33. Urano M. Invited Review: For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia.* Januar 1999;15(2):79–107.
34. Martin Rösch, Sahinbas H. Regionale Hyperthermie bezogen auf die technische Konzeption des Celsius42 Gerätes - Ein Leitfaden für Anwender Teil 1. (1. Auflage).
35. van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T. The Kadota Fund International Forum 2004–Clinical group consensus\*. *Int J Hyperthermia.* 1. Januar 2008;24(2):111–22.
36. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, u. a. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol.* August 2002;3(8):487–

97.

37. Wust P. *Thermotherapy in oncology*. 1st edition. Bremen London New York: UNI-MED Verlag; 2016. 95 S. (UNI-MED Science).

38. Dobšiček Trefná H, Crezee J, Schmidt M, Marder D, Lamprecht U, Ehmann M, u. a. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: II. Technical requirements for heating devices. *Strahlenther Onkol*. Mai 2017;193(5):351–66.

39. W. Tilly, P. Wust, B. Rau, C. Harde. Temperature data and specific absorption rates in pelvic tumours: predictive factors and correlations. *Int J Hyperthermia*. Januar 2001;17(2):172–88.

40. Pennes HH. *Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm*. *J Appl Physiol*. August 1948;1(2):93–122.

41. Ohguri T, Imada H, Kato F, Yahara K, Morioka T, Nakano K, u. a. Radiotherapy with 8 MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for pain relief of unresectable and recurrent colorectal cancer. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. Februar 2006;22(1):1–14.

42. Abe M, Hiraoka M, Takahashi M, Egawa S, Matsuda C, Onoyama Y, u. a. Multi-institutional studies on hyperthermia using an 8-MHz radiofrequency capacitive heating device (Thermotron RF-8) in combination with radiation for cancer therapy. *Cancer*. 15. Oktober 1986;58(8):1589–95.

43. Lee CK, Song CW, Rhee JG, Foy JA, Levitt SH. Clinical experience using 8 MHz radiofrequency capacitive hyperthermia in combination with radiotherapy: results of a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15. Juni 1995;32(3):733–45.

44. Chi M-S, Yang K-L, Chang Y-C, Ko H-L, Lin Y-H, Huang S-C, u. a. Comparing the Effectiveness of Combined External Beam Radiation and Hyperthermia Versus External Beam Radiation Alone in Treating Patients With Painful Bony Metastases: A Phase 3 Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2018;100(1):78–87.

45. Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S. Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. Juni 1990;6(3):479–86.

46. Huilgol NG, Gupta S, Sridhar CR. Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: a report of randomized trial. *J Cancer Res Ther*. Dezember 2010;6(4):492–6.

47. Gabriel C. The Dielectric Properties of Tissues. In: Klauenberg BJ, Miklavčič D, Herausgeber. Radio Frequency Radiation Dosimetry and Its Relationship to the Biological Effects of Electromagnetic Fields. Dordrecht: Springer Netherlands; 2000. S. 75–84. [http://link.springer.com/10.1007/978-94-011-4191-8\\_10](http://link.springer.com/10.1007/978-94-011-4191-8_10)

## 8 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

„Ich, Alexander Rattunde, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Messtechnische, rechnerische und klinische Evaluation der Leistungsfähigkeit der kapazitiven Hyperthermie; Measurement, Computational and Clinical Evaluation of the Performance of Capacitive Hyperthermia“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **10 Publikationsliste:**

Kongressbeitrag:

Paessler T, Nadobny J, Rattunde A, Chrzon B, Zschaeck S, Beck M, Wust P, Ghadjar P. Comparison of electro-quasistatic and FDTD calculation methods for modeling of capacitive hyperthermia. European Society of Hyperthermic Oncology (ESHO) Annual Meeting 2019, Warsaw, Poland

## **11 Abschließende Danksagung:**

Im Rahmen dieser Danksagung möchte ich allen meinen Dank aussprechen, die mir diese Arbeit ermöglicht haben.

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Pirus Ghadjar für sein außergewöhnliches Engagement, die fachlich und zwischenmenschlich exzellente Betreuung und das Überlassen des Themas dieser Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. Sebastian Zschaeck, der mir die Teilnahme an der Forschung in der Arbeitsgruppe Hyperthermie ursprünglich ermöglichte und mich als Zweitbetreuer mit den Grundprinzipien der Forschung im Bereich Hyperthermie vertraut machte.

Außerdem möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe Hyperthermie für die Unterstützung bei der technischen Umsetzung dieser Arbeit, sowie für viele konstruktive Anregungen bedanken.

Zuletzt und ganz besonders möchte ich meiner Familie danken. Meiner Mutter Simone Rattunde für ihren selbstlosen Einsatz auf meinem gesamten Bildungsweg und in allen weiteren Lebensbereichen. Meinem Vater Dr. Stefan Rattunde für seine berufliche Vorbildfunktion, sowie für die vielen hilfreichen und motivierenden Gespräche. Beiden möchte ich außerdem für das Ermöglichen meines Studiums der Humanmedizin danken. Ich möchte auch meinen Geschwistern Magdalena Rattunde und Maximilian Rattunde für ihre fortwährende Unterstützung danken.

# 12 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname: Rattunde, Alexander**

**Emailadresse: alexander.rattunde@charite.de**

**Matrikelnummer: 221911**

**PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Pirus Ghadjar**

**Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie (CVK)**

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Alexander Rattunde innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 11.06.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Arbeit enthält keinen relevanten statistischen Anteil, daher entfallen die Ratschläge

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 12.06.2020

Name des Beraters: Robert Röhle



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

